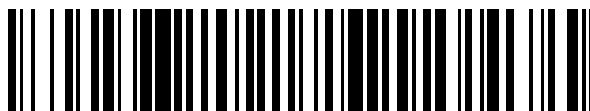


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 056**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013** **PCT/FR2013/051703**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14013182**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013** **E 13744752 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016** **EP 2875026**

54 Título: **Derivado de imidazopiridina de utilidad en el tratamiento de la diabetes**

30 Prioridad:

20.07.2012 FR 1257082

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2017

73 Titular/es:

METABRAIN RESEARCH (100.0%)
4 avenue du Président François Mitterand
91380 Chilly Mazarin, FR

72 Inventor/es:

LEPIFRE, FRANCK F.;
LENA, GERSANDE R.;
AUTIER, VALÉRIE;
KERGOAT, MICHELINE R.;
CHARON, CHRISTINE G.;
RAYNAL, SOPHIE N. y
AUDET, ANNICK M.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 602 056 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

Derivado de imidazopiridina de utilidad en el tratamiento de la diabetes

- 5 La presente invención se refiere a derivados de imidazopiridina de utilidad en el tratamiento de patologías asociadas al síndrome metabólico, en especial para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

10 La diabetes mellitus es un grupo muy heterogéneo de enfermedades que tienen todas en común una serie de características: hiperglucemia, anomalías funcionales y cuantitativas de las células beta pancreáticas, una resistencia tisular a la insulina y un mayor riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo, especialmente cardiovasculares.

15 La diabetes de tipo 2 se ha convertido en un importante problema de salud pública. Su prevalencia ha aumentado notablemente en los países más industrializados, pero aún más en los países en plena expansión económica. En la actualidad se puede hablar de una epidemia de esta enfermedad, que conlleva importantes complicaciones que pueden convertirse en invalidantes o incluso letales, entre otras, insuficiencia renal, infarto de miocardio, o accidentes cerebrovasculares.

Algunas cifras sobre la diabetes (datos de la OMS):

- 20
- Más de 220 millones de personas son diabéticas en el planeta.
 - La diabetes multiplica por 3 el riesgo de accidente vascular
 - La diabetes es la primera causa de ceguera e insuficiencia renal en el mundo occidental.
 - Según las estimaciones, la diabetes ha matado 1,1 millones de personas en 2005.
 - Según las proyecciones de la OMS, el número de fallecimientos por diabetes se duplicará entre 2005 y 2030.

25 En Francia, el cuidado y los tratamientos de las personas diabéticas suponen una carga importante para el presupuesto del seguro de enfermedad. Teniendo en cuenta las cifras alarmantes del número de pacientes diabéticos en el mundo, desde ahora hasta 2030, numerosas empresas farmacéuticas y biotecnológicas invierten fuertemente en I+D en el campo del metabolismo y más concretamente en el de la diabetes tipo 2 con el fin de poner en el mercado 30 novedosos fármacos alternativos.

En la actualidad, ningún tratamiento de la diabetes tipo 2 no es capaz puede restablecer un equilibrio glucémico normal que dure 24 horas, y no están desprovistos de efectos secundarios. Ninguno tiene en cuenta la patología completa de la enfermedad y solamente está destinado a corregir uno u otro defecto. Los antidiabéticos comercializados más 35 recientemente no han supuesto una mejora en el control glucémico superior a la observada con los tratamientos ya existentes, y han supuesto efectos secundarios indeseables, lo que deja lugar para nuevos tratamientos potenciales.

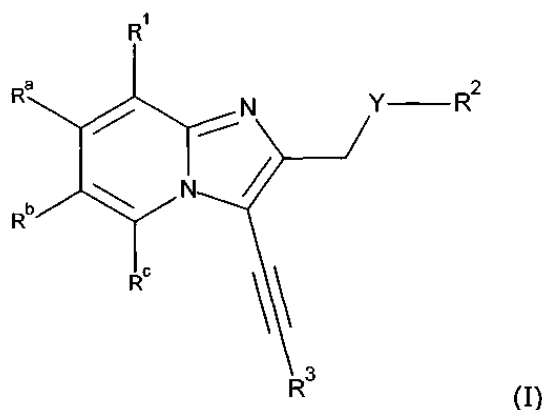
Existe, por tanto, una necesidad de nuevas moléculas útiles en el tratamiento o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2.

40 Los inventores han descubierto, de forma sorprendente, que algunos derivados de imidazopiridina que presentan una actividad inhibidora de la producción hepática de glucosa y activadora de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa y que en particular pueden utilizarse como productos de uso farmacéutico en los pacientes que lo necesitan, especialmente para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones y/o patologías asociadas 45 (obesidad, hipertensión, etc...), ventajosamente la diabetes de tipo 2.

El documento EP 2168965 describe derivados de imidazopiridina para el tratamiento de enfermedades vinculadas al receptor melanocortina-4.

50 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, por tanto, a derivados de imidazopiridina de la fórmula general I siguiente:



donde:

- 5 **Y** representa un átomo de oxígeno o de azufre, el grupo SO, SO₂ o -NR¹⁹, en el que **R¹⁹** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo (Me); ventajosamente **Y** representa un átomo de oxígeno, de azufre o un grupo -NR¹⁹, especialmente un átomo de oxígeno o un grupo -NR¹⁹.
- 10 **R¹**, **R^a**, **R^b** y **R^c** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno, ventajosamente Cl; un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo, opcionalmente sustituido por un grupo -OH; un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C₁-C₆) tal como -OMe, un grupo -O(alquilo C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆); un grupo -CN; un grupo -NR⁴R⁵ en el que **R⁴** y **R⁵** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; o un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR⁶R⁷ en el que **R⁶** y **R⁷** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- 15 **R²** representa
- un átomo de hidrógeno;
 - un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido por un grupo -OH, especialmente -(CH₂)₂OH;
 - un grupo -(alquilo C₁-C₆)COOR⁸, ventajosamente -CH₂COOR⁸, en el que **R⁸** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, especialmente metilo (Me), etilo (Y) o isopropilo (iPr), pudiendo estar el grupo alquilo sustituido por un grupo -NH₂ o -OH (ventajosamente, el grupo alquilo no está sustituido), los ejemplos de grupos -(alquilo C₁-C₆)COOR⁸ son -CH₂COOH, -CH₂COOMe, -CH₂COOEt, -CH₂CH(NH₂)COOEt y -CH₂COOiPr;
 - un grupo -(alquilo C₁-C₆)CONHR⁹, ventajosamente -CH₂CONHR⁹, en el que **R⁹** representa un grupo -OH; un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente etilo; un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OEt; un grupo arilo, ventajosamente fenilo; un grupo heteroarilo, ventajosamente piridilo; un grupo -(C=NH)NHCOO(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -(C=NH)NHCOOt-butilo; un grupo -(C=NH)NH₂; o un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR¹⁰R¹¹, ventajosamente -(CH₂)₂NR¹⁰R¹¹, en el que **R¹⁰** y **R¹¹** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo; los ejemplos de grupos -(alquilo C₁-C₆)CONHR⁹ son -CH₂CONHOH, -CH₂CONHOEt y -CH₂CONH(CH₂)₂NMe₂;
 - un grupo -(alquilo C₁-C₆)COMorfolina, ventajosamente -CH₂COMorfolina;
 - un grupo -C(=O)R¹² en el que **R¹²** representa un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -Oisobutilo (OiBu); un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente etilo o isopropilo, opcionalmente sustituido por un grupo -OH, tal como -(CH₂)₂OH; un grupo morfolina; un grupo -NH-arilo, ventajosamente -NHfenilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por un grupo -COOH o -COO(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -COOMe; o un grupo -NR¹³R¹⁴ en el que **R¹³** y **R¹⁴** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente etilo; los ejemplos de grupos -C(=O)R¹² son -C(=O)OiBu, -C(=O)(CH₂)₂OH, -C(=O)NEt₂, -C(=O)morfolina, -C(=O)iPr, -C(=O)NH-3-HO₂C-Ph y -C(=O)NH-3-MeO₂C-Ph;
 - un grupo (alquil C₁-C₆)arilo, ventajosamente bencilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por un grupo -CN, -COOH o -COO(alquilo C₁-C₆); un ejemplo de grupo (alquil C₁-C₆)arilo sustituido es -CH₂-3-NC-Ph;
 - un grupo (alquil C₁-C₆)heteroarilo, ventajosamente (alquilo C₁-C₆)tiofeno, especialmente un grupo metiltiofeno;
 - un grupo arilo, ventajosamente fenilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -COOH, -COO(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -COOMe, -alquilo C₁-C₆ sustituido por un grupo -OH, ventajosamente -CH₂OH, -CN, -CONHOH, -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -NHSO₂Me o -CONH-(alquil C₁-C₆)NR¹⁵R¹⁶, ventajosamente -CONH-(etilo)NR¹⁵R¹⁶, en el que **R¹⁵** y **R¹⁶** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo; los ejemplos de grupos arilo opcionalmente sustituido son Ph; -2-MeO₂C-Ph, -2-HO₂C-Ph, -3-MeO₂C-Ph, -3-HO₂C-Ph -4-MeO₂C-Ph, -4-HO₂C-Ph; -2-HO₂HC-Ph, -3-MeSO₂HN-Ph, -3-NC-Ph, -2-HON- HOC-Ph, y -2-Me₂N(CH₂)₂HNOC-Ph;
 - un grupo heteroarilo, ventajosamente piridilo;

- un grupo heterocíclico, ventajosamente tetrahidrofurano, que incluye especialmente uno o dos heteroátomos, ventajosamente seleccionados entre N, S y O, pudiendo el grupo heterocíclico tener opcionalmente una insaturación, tal como tiazolina;
- un grupo lactona de 3 a 6 miembros, especialmente tetrahidrofuranona, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo C₁-C₆, especialmente por dos grupos tales como dos grupos metilo;
- o un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -SO₂(isopropilo);

R³ representa un grupo arilo, ventajosamente fenilo, o heteroarilo, ventajosamente piridilo o tienilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F, tal como por ejemplo -CF₃, o por un grupo -CN, tal como por ejemplo -CH₂CN; un átomo de halógeno ventajosamente F, - O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F, tal como por ejemplo -OCF₃ o -OCH₂F; -CN; -OH; -NO₂; -COOH; -NR¹⁷R¹⁸ en el que **R¹⁷** y **R¹⁸** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo; o -NHCO-(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -NHCOMe; los ejemplos de grupos arilo opcionalmente sustituido son -Ph, -2-F₃C-Ph, -3-F₃C-Ph, -4-F₃C-Ph, -2-F-Ph, -3-F-Ph, -4-F-Ph, -3,4-(F)₂-Ph, -3-F-4-F₃CO-Ph, -3-F₃CO-Ph, -4-F₃CO-Ph, -3-F₂HCO-Ph, -3-NC-Ph, -3- HO-Ph, -2-MeO-Ph, -3-MeO-Ph, -4-MeO-Ph, -3,4-(MeO)₂-Ph, -4-Me-Ph, -4-Me₂N-Ph, -4-O₂N-Ph, -3-HO₂C-Ph, -3- MeCOHN-Ph y -4-NCH₂C-Ph;

o un enantiómero, diastereoisómero, hidrato, solvato, tautómero, mezcla racémica o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización particular de la presente invención, Y representa un átomo de oxígeno o el grupo -NH o -NMe, ventajosamente un átomo de oxígeno.

En otra realización particular de la presente invención, **R¹**, **R^a**, **R^b** y **R^c** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, especialmente Cl o un grupo-O(alquilo C₁-C₆) tal como OMe, especialmente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. Ventajosamente, tres entre **R¹**, **R^a**, **R^b** y **R^c** representan un átomo de hidrógeno y el cuarto de los anteriores representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, especialmente Cl o un grupo -O(alquilo C₁-C₆) tal como OMe, ventajosamente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. De forma especialmente ventajosa, **R¹**, **R^a**, **R^b** y **R^c** representan un átomo de hidrógeno.

En otra realización especialmente ventajosa de la presente invención, **R²** representa

- un grupo (alquilo C₁-C₆)COOR₈, ventajosamente -H₂COOR₈, en el que R₈ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ especialmente metilo (Me), etilo (Y) o isopropilo (iPr), los ejemplos de grupos -(alquilo C₁-C₆)COOR₈ son -CH₂COOH, -CH₂COOMe, -CH₂COOEt y -CH₂COOiPr;
- un grupo (alquilo C₁-C₆)CONHR₉, ventajosamente -CH₂CONHR₉, en el que R₉ representa un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OEt, o un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR₁₀R₁₁ en el que R₁₀ y R₁₁ representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo; los ejemplos de grupos -(alquilo C₁-C₆)CONHR₉ son -CH₂CONHOH, -CH₂CONHOEt y -CH₂CONH(CH₂)₂NMe₂;
- un grupo arilo, ventajosamente fenilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -COOH, -COO(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -COOMe, -CONHOH, o -CONH-(alquilo C₁-C₆)NR₁₅R₁₆, ventajosamente -CONH-(etilo)NR₁₅R₁₆, en el que R₁₅ y R₁₆ representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo; los ejemplos de grupos arilo opcionalmente sustituido son Ph; -2-MeO₂C-Ph, -2-HO₂C-Ph, -3-MeO₂C-Ph, -3-HO₂C-Ph, -4-MeO₂C-Ph, -4-HO₂C-Ph; -2-HONHOC-Ph, y -2-Me₂N(CH₂)₂HNOC-Ph; o
- un grupo -CONH arilo, ventajosamente -CONHfenilo, opcionalmente sustituido por un grupo -COOH o -COO(alquilo C₁-C₆) ventajosamente -COOMe.

De manera ventajosa, **R²** representa un grupo -(alquil C₁-C₆)COOR⁸ en el que **R⁸** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ especialmente metilo (Me), etilo (Y) o isopropilo (iPr), o un grupo arilo, ventajosamente fenilo en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos, especialmente un grupo, seleccionado entre -COOH, -COO(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -COOMe. De forma especialmente ventajosa, **R²** representa un grupo -(alquil C₁-C₆)COOH, ventajosamente -CH₂COOH.

En otra realización especialmente ventajosa de la presente invención, **R³** representa un grupo arilo, ventajosamente fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F, tal como por ejemplo -CF₃; un átomo de halógeno ventajosamente F, - O(alquilo C₁-C₆), ventajosamente -OMe, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F, tal como por ejemplo -OCF₃ o -OCH₂F; -CN; o -NO₂; los ejemplos de grupos arilo opcionalmente sustituido son -Ph, -2-F₃C-Ph, -3-F₃C-Ph, -4-F₃C-Ph, -2-F-Ph, -3-F-Ph, -4-F-Ph, -3,4-(F)₂-Ph, -3-F-4-F₃CO-Ph, -3-F₃CO-Ph, -4-F₃CO-Ph, -3-F₂HCO-Ph, -3-NC-Ph, -2-MeO-Ph, -3-MeO-Ph, -4-MeO-Ph, -3,4-(MeO)₂-Ph, -4-Me-Ph y -4-O₂N-Ph;

De forma ventajosa, **R³** representa un grupo fenilo sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆, ventajosamente metilo, sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, tal como por

ejemplo -CF₃; un átomo de halógeno ventajosamente F, - O(alquilo C₁-C₆)), ventajosamente -OMe, en el que el grupo alquilo está sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F, tal como por ejemplo -OCF₃; o -CN.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo arilo", un ciclo aromático que tiene de 5 a 8 átomos de carbono o varios ciclos aromáticos condensados que tienen de 5 a 14 átomos de carbono. En particular, los grupos arilo pueden ser grupos monocíclicos o bicíclicos, preferentemente fenilo o naftilo. Ventajosamente, se trata de un grupo fenilo (Ph).

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo heteroarilo", cualquier grupo hidrocarburo aromático de 3 a 9 átomos de carbono que incluye uno o varios heteroátomos, tales como, por ejemplo, átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno. El heteroarilo de acuerdo con la presente invención puede estar constituido por uno o varios ciclos condensados. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, isoxazilo, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, bencimidazol, benzoxazol, tienilo, tiofenilo, benzotiazol. Ventajosamente, el grupo heteroarilo se selecciona entre los grupos furilo, piridilo, tiazolilo, tiofenilo y tienilo. De forma ventajosa, se trata del grupo piridilo, tienilo o tiofenilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo heterocíclico", cualquier grupo hidrocarburo aromático de 3 a 9 átomos que contiene uno o varios heteroátomos, tales como, por ejemplo, átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno. El grupo heterocíclico de acuerdo con la presente invención puede estar constituido por uno o varios ciclos condensados. Los ejemplos de grupos heterocíclicos son los grupos tetrahidrofurano, pirrolidilo, piperidilo, tiolano, oxirano, oxano, tiano, tiazolidina, morfolina. Ventajosamente, el grupo heterocíclico se selecciona entre los grupos tetrahidrofurano, tiazolidina y morfolina. En el marco de la presente invención, se entiende por "átomo de halógeno" cualquier átomo de halógeno, ventajosamente seleccionado entre Cl, Br, I o F, en especial seleccionado entre F, Cl o Br, especialmente Cl o F.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo alquilo C₁-C₆", cualquier grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, en particular, los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo. Ventajosamente, se trata de un grupo metilo, etilo, isobutilo, o isopropilo, en especial un grupo metilo o etilo, más especialmente un grupo metilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo (alquil C₁-C₆)arilo", cualquier grupo arilo tal como se ha definido anteriormente, unido mediante un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se define a continuación. En particular, un ejemplo de grupo (alquil C₁-C₆)arilo es un grupo bencilo.

En el marco de la presente invención, se entiende por "grupo (alquil C₁-C₆)heteroarilo", cualquier grupo heteroarilo tal como se define a continuación, unido mediante un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se define a continuación. En particular, un ejemplo de grupo (alquil C₁-C₆)heteroarilo es un grupo metiltiofeno.

En el marco de la presente invención, se entiende por "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico ni biológicamente ni de otra forma indeseable y que es aceptable para su uso tanto veterinario como en la farmacopea humana. En el marco de la presente invención, se entiende por "sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto" las sales que sean farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en el presente documento, y que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor. Dichas sales comprenden:

- (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético y similares; o
- (2) las sales formadas cuando un protón ácido incluido en el compuesto progenitor bien se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

En el marco de la presente invención, se entiende por "solvato de un compuesto", cualquier compuesto obtenido por adición de una molécula de disolvente inerte al compuesto de acuerdo con la invención, formándose el solvato por fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, alcoholatos del compuesto. Un hidrato es un solvato donde el disolvente inerte utilizado es agua. Puede estar monohidratado, dihidratado o trihidratado.

En el marco de la presente invención, se entiende por "tautómero" cualquier isómero de constitución de los compuestos de acuerdo con la presente invención que se pueden interconvertir mediante una reacción química reversible denominada tautomerización. En la mayoría de casos, la reacción se produce por migración de un átomo de hidrógeno junto con un cambio de posición de un doble enlace. En una solución de un compuesto que puede

tautomerizar, se crea un equilibrio entre ambos tautómeros. La relación entre los tautómeros depende, por tanto, del disolvente, la temperatura y el pH. La tautomería es, por tanto, la transformación de un grupo funcional en otro, que suele ser por el desplazamiento simultáneo de un átomo de hidrógeno y de un enlace n (enlace doble o triple). Son tautómeros habituales los pares de aldehído / cetona - alcohol o más precisamente enol; amidas - ácidos imídicos; lactamas - lactimas; iminas - enaminas; enaminas - enaminas. Además, pueden incluir la tautomería ciclo - cadena que se produce cuando el movimiento del protón se realiza junto con la transformación de una estructura abierta a un ciclo.

En una realización especialmente interesante de la presente invención, los derivados de tiofeno se seleccionan entre los compuestos de fórmula 1 a 138 que se indican en la tabla 1 siguiente.

En otra realización aún más interesante, los derivados de imidazopiridina se seleccionan entre los 84 compuestos numerados como 1-3, 5, 7, 10-12, 14, 17, 18, 20, 23, 25-27, 29, 30, 32, 35, 38-40, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 54, 55, 57-59, 68, 72-79, 81, 83, 87-90, 92, 93, 95, 96, 101-126, 129-131 y 135 indicados en la tabla 1 siguiente.

Aún más ventajosamente, se trata de los compuestos 3, 7, 14, 25, 26, 29, 44, 51, 54, 58, 59, 72, 76-79, 81, 87-90, 92, 93, 101, 102, 104, 110-112, 114-120 y 135 indicados en la tabla 1 siguiente.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un derivado de imidazopiridina de acuerdo con la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones se pueden formular para su administración a mamíferos, comprendiendo el ser humano. La posología varía en función del tratamiento y dependiendo de la dolencia a tratar. Estas composiciones farmacéuticas están adaptadas para su administración mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la bucal y la sublingual), por vía rectal, nasal, tópica (incluida la transdérmica), vaginal, intraocular o parenteral (incluidas las subcutánea, intramuscular o intravenosa). Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas están adaptadas para su administración por vía oral. Estas formulaciones se pueden preparar usando cualquier procedimiento conocido del experto en la materia combinando los principios activos con los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para su administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, y las soluciones o suspensiones orales en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o alimenticias, o las emulsiones líquidas directas e inversas. Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimido, se mezcla el principio activo principal, ventajosamente en forma de polvo, con un excipiente farmacéutico adecuado tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga o análogos. Los comprimidos se pueden rodear de sacarosa o de otro material adecuado y también se pueden tratar de forma que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de forma continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el principio activo, ventajosamente en forma de polvo, con un diluyente, e introduciendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras, especialmente cápsulas de gelatina. Se pueden añadir lubricantes tales como, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la composición antes de rellenar la cápsula. También se puede agregar un disgregante o solubilizante tales como, por ejemplo, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, si es necesario, se pueden añadir a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados pueden ser, por ejemplo, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, agentes edulcorantes fabricados a partir de maíz, caucho sintético o natural tal como, por ejemplo, acacia o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes de utilidad en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. El disgregante incluye almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvo, granulación o compresión en seco de la mezcla, adición de un lubricante y un disgregante y compresión de la mezcla para obtener los comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara por mezcla del principio activo al que se ha añadido, de manera adecuada, un diluyente o una base y, opcionalmente, con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. Las mezclas de polvos se pueden granular por humectación con un aglutinante tal como, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, un mucílago de acacia o soluciones de celulosa o de materiales poliméricos y compresión a través de un tamiz. Los gránulos se pueden lubricar mediante adición de ácido esteárico, sal de estearato, talco o aceite mineral de forma que se evite que se pegue a los moldes, permitiendo la fabricación de comprimidos. La mezcla lubricada se presiona a continuación para obtener los comprimidos. Una capa protectora opaca o transparente que consiste en una capa de shellac, una capa de azúcar o de materiales poliméricos está opcionalmente presente. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para diferenciarlos de otros comprimidos. Una preparación en forma de jarabe o elixir puede incluir el principio activo junto con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante adecuado. En general, las preparaciones de jarabe se obtienen mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa con un agente

saborizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden incluir el principio activo en una mezcla con agentes dispersantes o agentes mojantes, o con agentes suspensores, tales como, por ejemplo, los alcoholes de isoestearilo etoxilado y éteres de sorbitol polioxietilenados, y también con correctores del sabor o edulcorantes.

Para administración por vía rectal, se recurre a supositorios, que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para administración por vía parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que incluyen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

El principio activo se puede formular también en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios aditivos de soporte.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía tópica se pueden formular en forma de crema, pomada, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, pulverización, aerosoles o aceites.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a su administración por vía nasa, donde el excipiente de soporte se encuentra en estado sólido, comprenden polvos que tienen tamaños de partícula comprendidos, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, y se administran para su inhalación desde un recipiente que contiene el polvo situado cerca de la nariz.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por vía vaginal se pueden administrar cómodamente en forma de tampón, crema, gel, pastas, espuma o pulverización.

En una realización ventajosa, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además otro principio activo, que tiene ventajosamente un efecto complementario o sinérgico. En particular, este principio activo es otro antidiabético, ventajosamente seleccionado entre insulina, sulfonilureas, glinidas, biguanidas, tiazolidinonas, agonistas GLP-1R, inhibidores de DPP-IV, los inhibidores SGLT-2, de forma ventajosa, seleccionados entre insulina, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glimepirida, repaglinida, nateglinida, metformina, troglitazona, rosiglitazona, a pioglitazona, exenatide, liraglutide, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, dapagliflozina. Más especialmente, se trata de metformina.

Este segundo principio activo se puede administrar en la misma composición farmacéutica que el derivado de imidazopiridina de la presente invención. También se puede administrar por separado, bien en el mismo momento o bien de forma distribuida en el tiempo. Ventajosamente, este segundo principio activo se administra por vía oral.

La presente invención se refiere además a un derivado de imidazopiridina de acuerdo con la presente invención para su uso como medicamento.

La presente invención se refiere igualmente al uso de un derivado de imidazopiridina de acuerdo con la presente invención para la preparación de un medicamento.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad antihiperlipémica. Pueden reducir la hiperglucemia, más especialmente, la hiperglucemia de la diabetes de tipo 2. Especialmente los compuestos de la invención que tienen una actividad antihiperlipémica y por tanto son útiles para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, tal como, por ejemplo, las patologías asociadas al síndrome metabólico, ventajosamente la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia. Estos medicamentos son especialmente activos en las personas de edad avanzada. Por "personas de edad avanzada" se entienden personas, hombres o mujeres, que tienen 65 años o más.

La expresión "resistencia a la insulina" tal como se utiliza en el marco de la presente invención, se refiere a una dolencia donde una cantidad normal de insulina no puede producir una respuesta fisiológica o molecular normal.

La presente invención se refiere por tanto a un derivado de imidazopiridina de acuerdo con la invención para su uso como medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia.

Los inventores han descubierto que los derivados de acuerdo con la presente invención permiten estimular la secreción de insulina por las células INS1 e inhibir la producción hepática de glucosa en hepatocitos aislados de rata.

Ventajosamente, la diabetes se selecciona entre diabetes precoz, tardía, pediátrica, de personas de edad avanzada" y gestacional, en especial de personas de edad avanzada. De forma ventajosa, los defectos de la diabetes y las complicaciones y/o patologías asociadas a la diabetes se seleccionan entre hiperglucemia, anomalías funcionales y

cuantitativas de las células pancreáticas endocrinas, la resistencia a la insulina, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, inflamación, obesidad, hipertensión, problemas cardiovasculares, microvasculares, neurológicos y de cicatrización de llagas. Ventajosamente, se trata de la hiperglucemia, anomalías funcionales y cuantitativas de las células pancreáticas endocrinas, resistencia a la insulina e inflamación.

Ventajosamente, el paciente tratado muestra factores de riesgo asociados a la diabetes, es decir, una tasa de afectación directa o indirectamente asociada con la aparición de la diabetes. En especial, esto incluye antecedentes familiares, diabetes gestacional, exceso de peso, obesidad, insuficiencia de ejercicio físico, hipertensión, nivel de triglicéridos elevado, inflamación e hiperlipidemia.

La presente invención se refiere además al uso de un derivado de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia.

Se refiere finalmente un método de tratamiento y/o prevención y/o de tratamiento profiláctico y/o para retrasar la aparición de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente, de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un derivado de imidazopiridina de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesita.

La cantidad eficaz se adaptada dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la patología a tratar, la vía de administración y también el peso y la edad del paciente. Por lo general, la dosis unitaria varía entre 0,5 mg y 2000 mg por día, en una toma o varias, ventajosamente entre 1 y 1000 mg.

Los derivados de imidazopiridina de acuerdo con la invención se fabrican por métodos bien conocidos del experto en la técnica y en parte por métodos tales como se describen a continuación.

La invención se comprenderá mejor tras la lectura de la memoria descriptiva y los ejemplos siguientes, que se proporcionan solamente como una indicación no limitante.

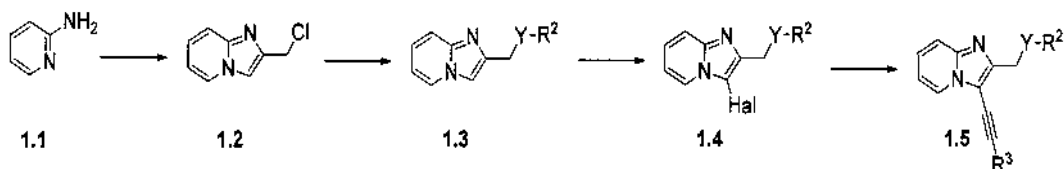
Descripción de las síntesis y esquemas generales

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de cualquier método conocido por sí mismo y/o al alcance del experto en la materia, especialmente los descritos por Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Pub., 1989, o mediante aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en los procedimientos siguientes.

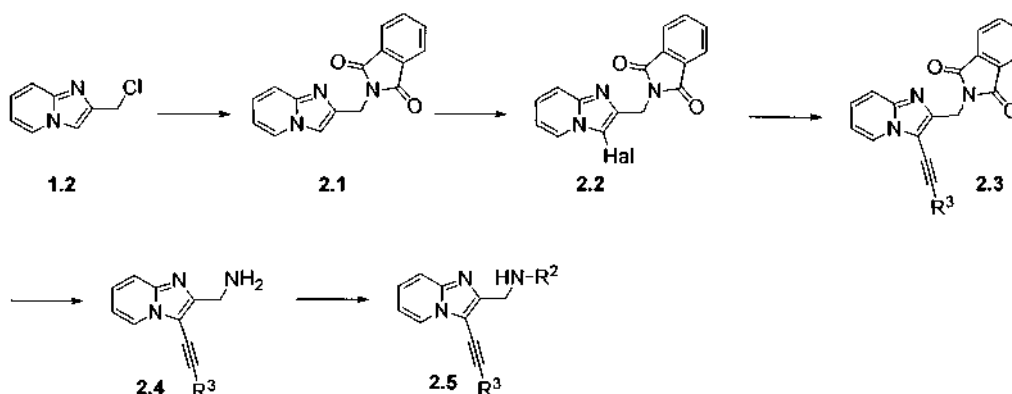
La síntesis de las moléculas de fórmula general (I) es parecida, incluso idéntica, a lo descrito en los documentos [1] a [8] sin que esta lista de referencias se pueda considerar exhaustiva.

Los diferentes grupos R^1 a R^3 e Y de los esquemas 1 a 4 se refieren a las definiciones anteriormente proporcionadas; "GP" significa grupo protector; "Hal" se refiere a un átomo de halógeno.

Esquema 1: Los derivados de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento conocido partiendo de 2-aminopiridina que reacciona en una etapa con la 1,3-dicloropropan-2-ona para formar el heterociclo 1.2. El cloro de los derivados de tipo 1.2 está especialmente adaptado para participar en las diferentes reacciones de O-, S- o W-alquilación realizadas en medio básico con alcoholatos, fenatos y aminas secundarias. Una vez introducida la cadena, una reacción de halogenación (preferentemente una reacción de yodación) selectiva permite obtener los derivados de tipo 1.4 que participan en reacciones de tipo Sonogashira para obtener los derivados de tipo 1.5.

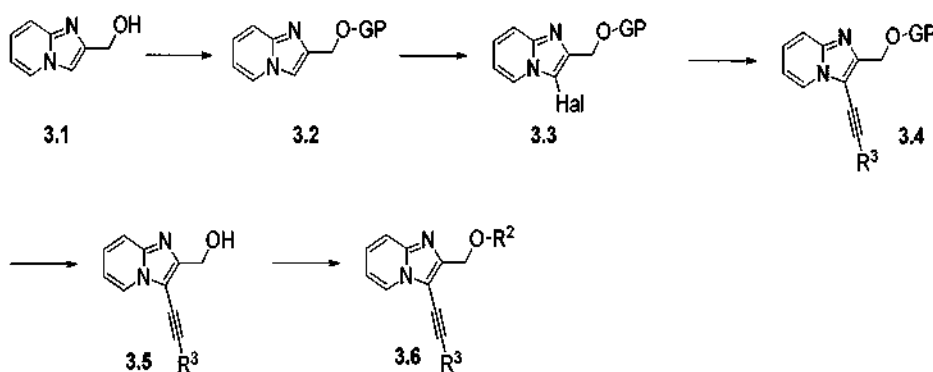


Esquema 2: En el caso particular de $Y = NH$, es ventajoso utilizar otro enfoque para la síntesis de los derivados de fórmula I.

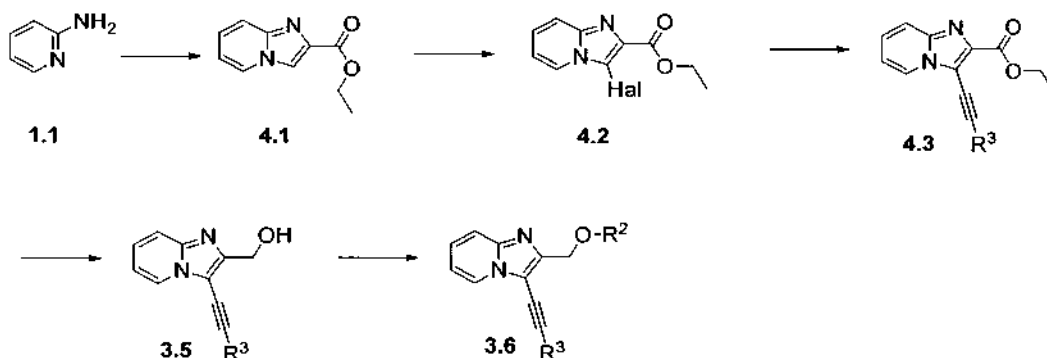


A partir del compuesto clorado **1.2**, se realiza una síntesis de amina por el método de Gabriel. El derivado de ftalimida **2.1** se halogena (preferentemente se yoda) para participar posteriormente en reacciones de tipo Sonogashira para obtener los derivados de tipo **2.3**, la amina primaria se libera en condiciones básicas. Los derivados de tipo **2.4** pueden participar a continuación ventajosamente en reacciones de aminación reductora, de acilación o incluso ponerse en presencia de isocianatos para obtener aminas secundarias, amidas, carbamatos o incluso ureas de tipo **2.5**.

Esquema 3: Se evaluó un método alternativo para la síntesis de derivados de fórmula I para los que $Y = O$ comenzando a partir del imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetanol **2.1** que puede estar protegido por un grupo protector adaptado (por ejemplo el grupo triisopropilsililo) para participar en una reacción de halogenación (preferentemente una reacción de yodación), seguido de una reacción de tipo Sonogashira. El grupo protector se escinde tras aplicar las condiciones adaptadas (fluoruro de tetrabutilamonio en el caso de un grupo triisopropilsililo), a continuación el alcohol primario se desprotona por una base y participa en reacciones de alquilación, incluso de acilación, para obtener derivados de tipo **3.6**.



Esquema 4: Se evaluó un segundo método alternativo para la síntesis de derivados de fórmula I para los que Y = O. Este enfoque recurre a una estrategia inicial diferente para la construcción del heterociclo, ya que la 2-aminopiridina se aplica en presencia de bromopiruvato de etilo para formar el derivado éster **4.1** que a continuación participa en una reacción de halogenación (preferentemente una reacción de yodación), seguido de una reacción de tipo Sonogashira. La función éster se reduce a alcohol por métodos clásicos (reacción con un hidruro de aluminio) para implicar a los derivados de tipo **3.5** en reacciones de alquilación, incluso de acilación.



Ejemplos:

Material y método

Los espectros de resonancia magnética nuclear (**RMN**) de protón ¹H se realizaron en un equipo Bruker Avance DPX300 (300, 16 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se miden en partes por millón (**ppm**). Los espectros se calibran según el desplazamiento químico del disolvente deuterado utilizado. Las constantes de acoplamiento (**J**) se expresan en hertzios (**Hz**) y la multiplicidad se representa de la manera siguiente, singlete (s), doblete (d), doblete (dd), triplete (t), triple doblete (td), cuadruplete (q), multiplete (m). Los espectros de masas (**EM**) se realizaron en un espectrómetro Agilent Technologies MSD, tipo G1946A, las muestras se ionizaron mediante una fuente "Atmospheric pressure chemical ionization" (**APCI**).

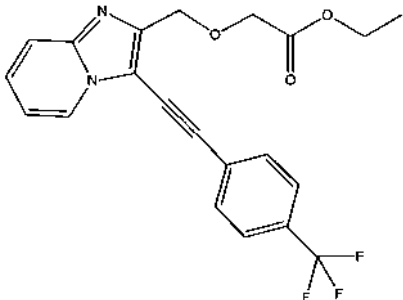
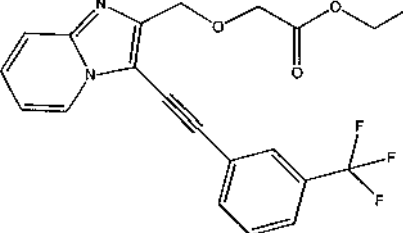
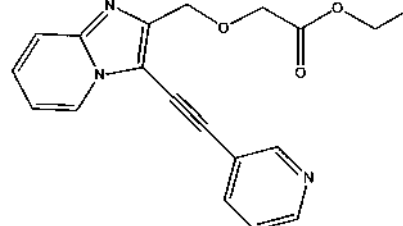
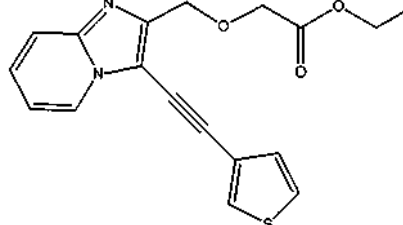
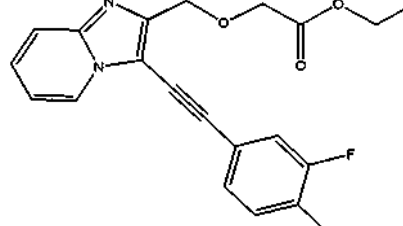
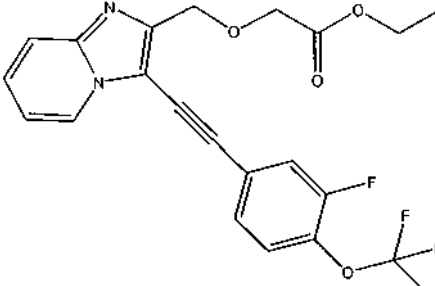
Abreviaturas

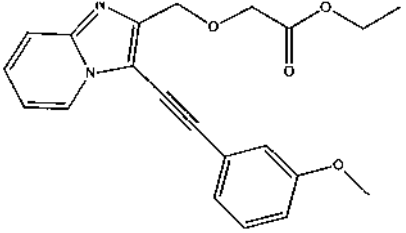
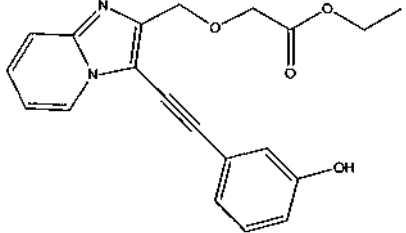
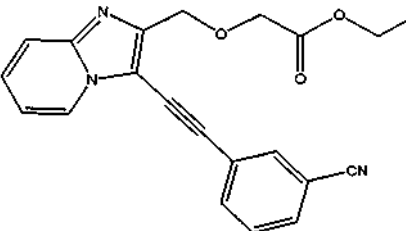
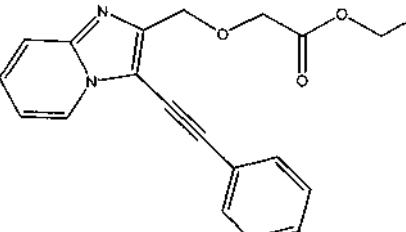
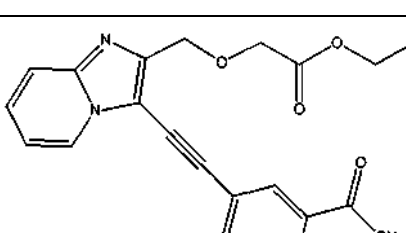
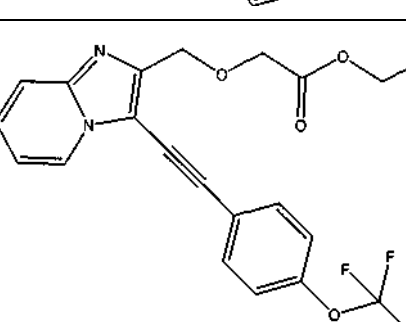
AIBN	azoisobutironitrilo
dba	dibencilidenoacetona
DIAD	diisopropilazadicarboxilato
DME	1,2-dimetoxietano
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
LAH	hidruro de aluminio y litio
RED-Al	Dihidrobis(2-metoxietoxi) aluminato de sodio
TIPS	triisopropilsililo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
DMSO	dimetilsulfóxido deuterado
PyBOP	(hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio)
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
DMF	dimetilformamida
Boc	terc-butoxicarbonilo
mmol	milimol(es)
μM	micromolar
ml	mililitro(s)
g	gramo(s)
M	mol / litro
N	normal
nm	nanómetro(s)
min	minuto(s)
h	hora(s)
d	día(s)
t.a.	temperatura ambiente
UV	ultravioleta
ctrl	control
HGP	Producción hepática de glucosa

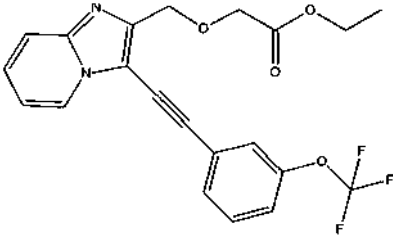
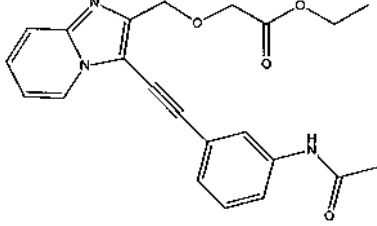
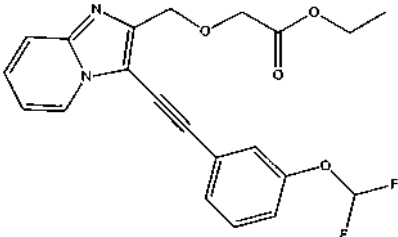
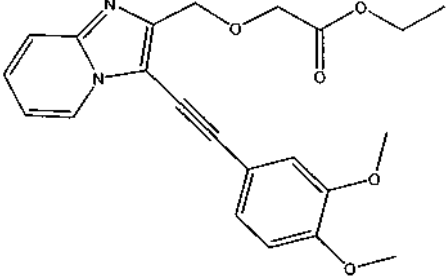
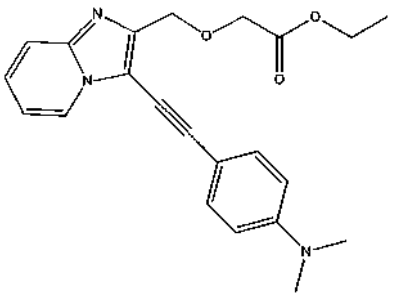
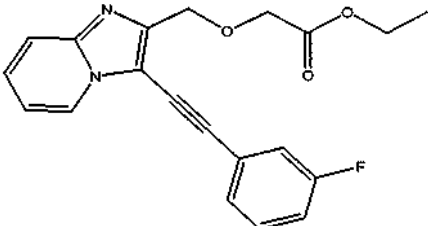
La lista de ejemplos siguientes sirve para ilustrar el propósito de la invención y no para limitar el campo de aplicación.

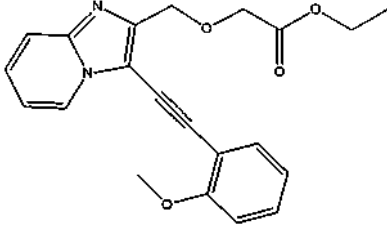
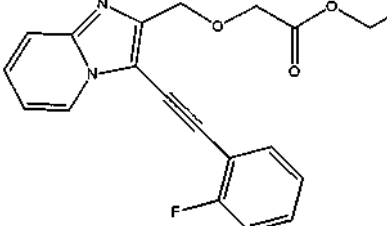
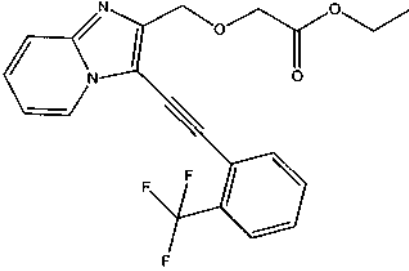
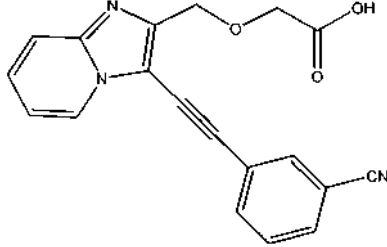
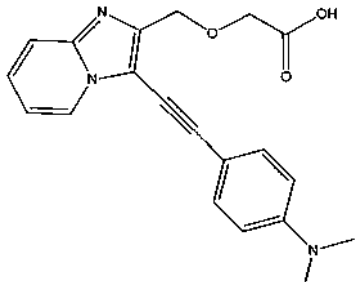
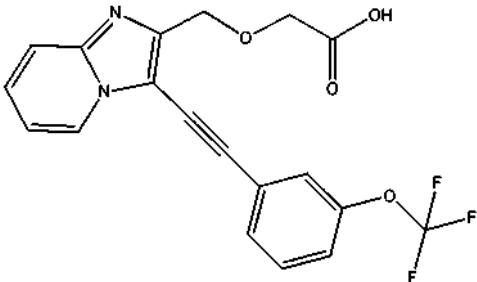
Tabla 1: Lista de las moléculas cuya síntesis se ilustra

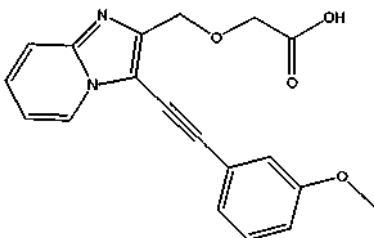
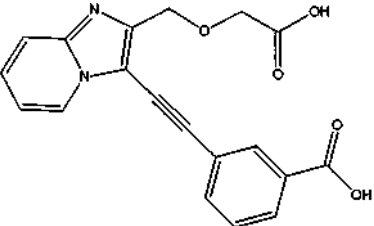
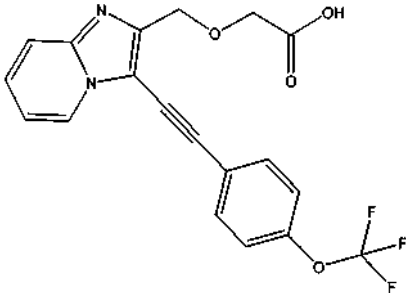
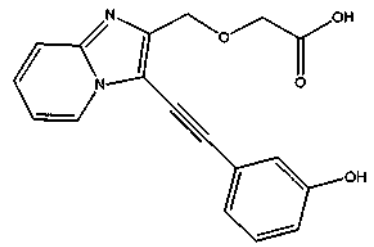
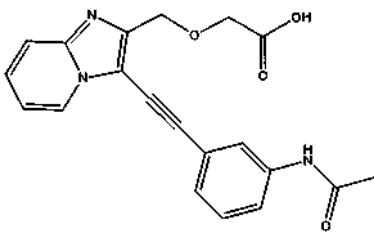
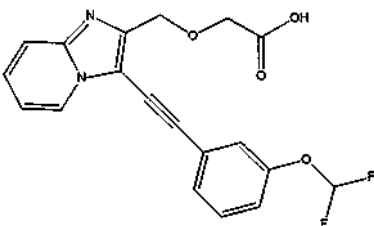
N.º	Estructura química	Nombre químico
1		2-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
2		2-((3-(p-toliletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
3		2-((3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
4		2-((3-((4-metoxifenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
5		2-((3-((4-nitrofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo

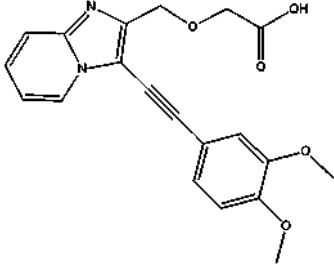
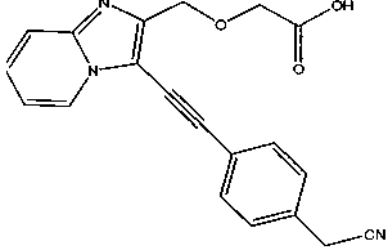
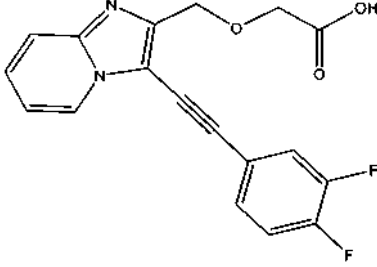
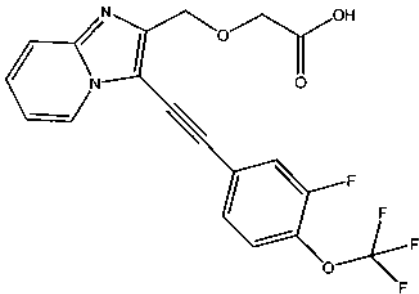
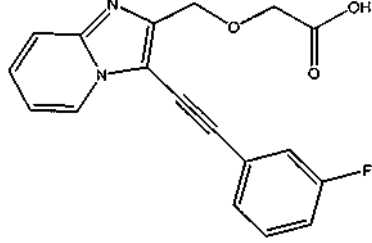
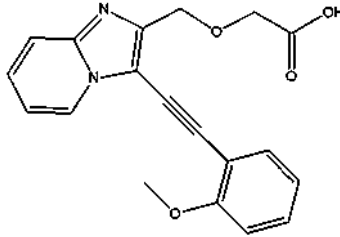
N.º	Estructura química	Nombre químico
6		2-((3-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
7		2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
8		2-((3-(piridin-3-iletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
9		2-((3-(tiofen-3-iletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
10		2-((3-((3,4-difluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
11		2-((3-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo

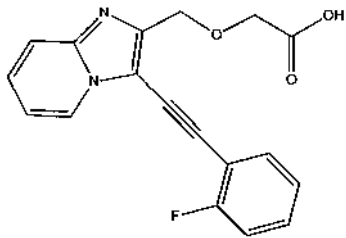
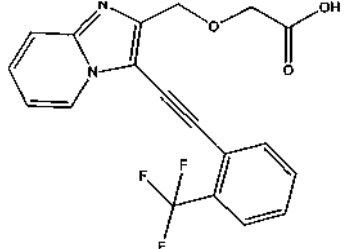
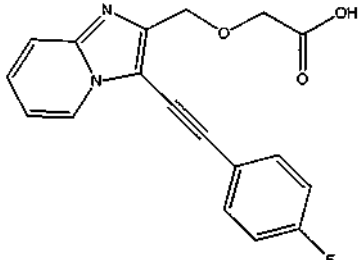
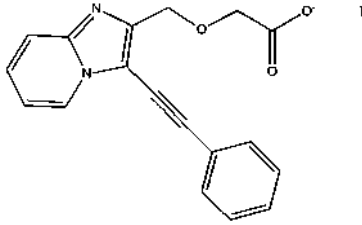
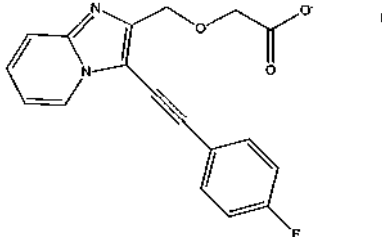
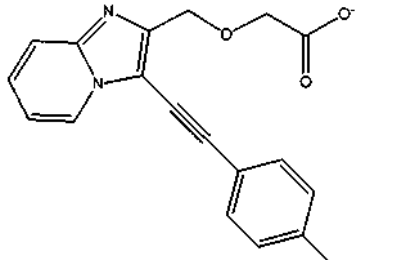
N.º	Estructura química	Nombre químico
12		2-((3-((3-metoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
13		2-((3-((3-hidroxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
14		2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
15		2-((3-((4-(cianometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
16		3-((2-((2-etoxi-2-oxoetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etnil) benzoico
17		2-((3-((4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo

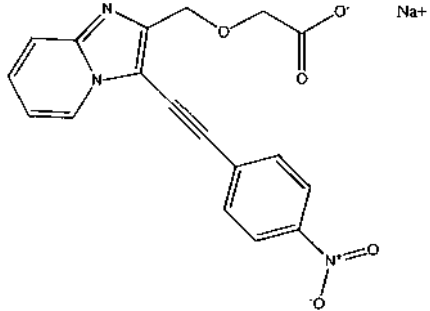
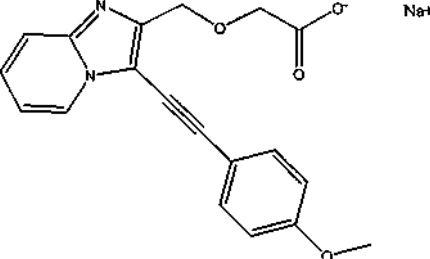
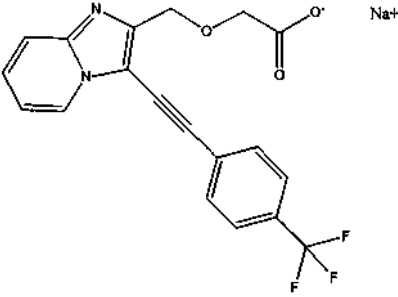
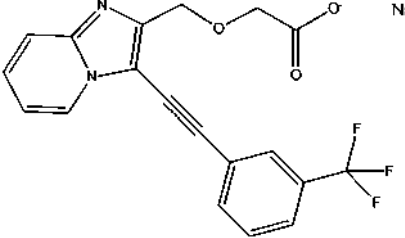
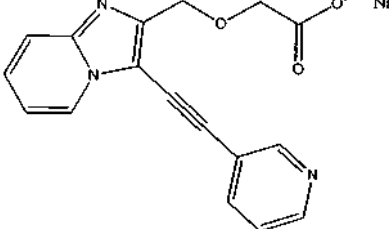
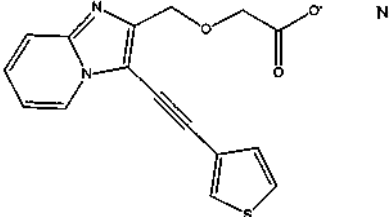
N.º	Estructura química	Nombre químico
18		2-((3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
19		2-((3-((3-(acetamidofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
20		2-((3-((3-(difluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
21		2-((3-((3,4-dimetoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
22		2-((3-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
23		2-((3-((3-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo

N.º	Estructura química	Nombre químico
24		2-((3-((2-metoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
25		2-((3-((2-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
26		2-((3-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo
27		Ácido 2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
28		Ácido 2-((3-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
29		Ácido 2-((3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético

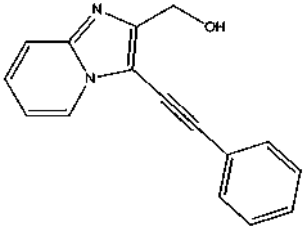
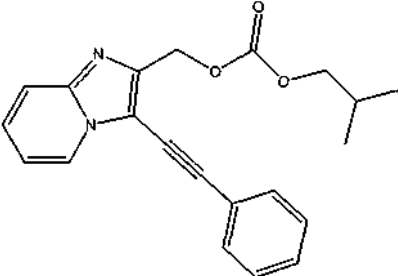
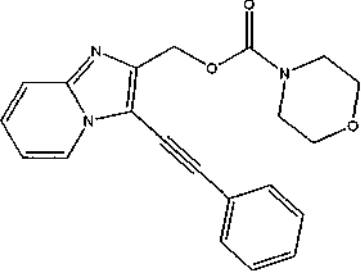
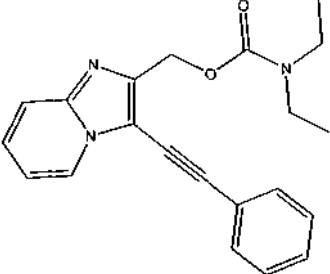
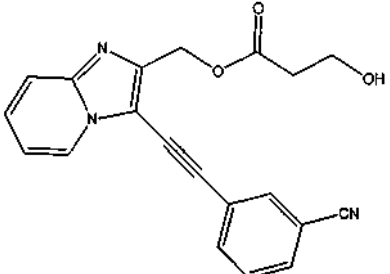
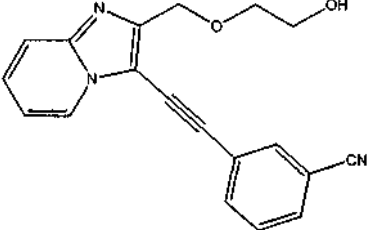
N.º	Estructura química	Nombre químico
30		Ácido 2-((3-((3-metoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
31		Ácido 3-((2-((carboximetoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etnil) benzoico
32		Ácido 2-((3-((4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
33		Ácido 2-((3-((3-hidroxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
34		Ácido 2-((3-((3-acetamidofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
35		Ácido 2-((3-((3-(difluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético

N.º	Estructura química	Nombre químico
36		Ácido 2-((3-((3,4-dimetoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
37		Ácido 2-((3-((4-(cianometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
38		Ácido 2-((3-((3,4-difluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
39		Ácido 2-((3-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
40		Ácido 2-((3-((3-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético
41		Ácido 2-((3-((2-metoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético

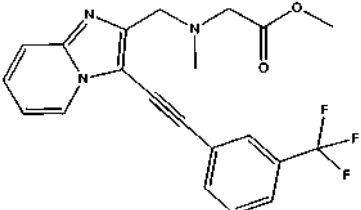
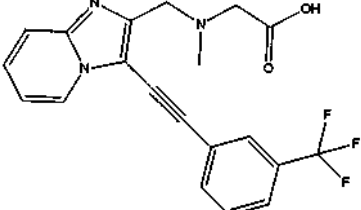
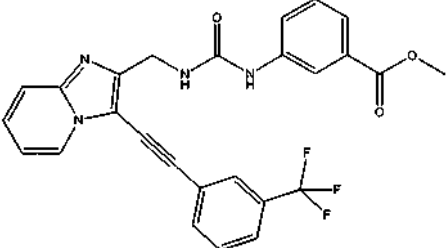
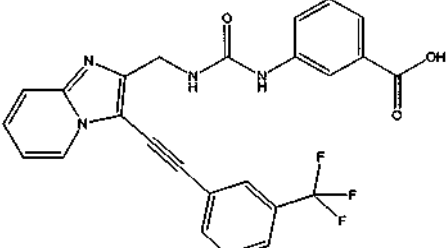
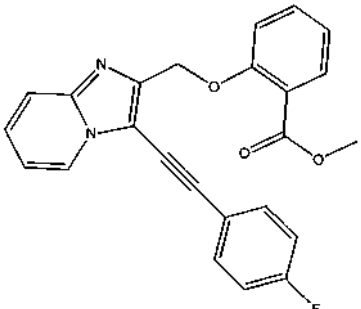
N.º	Estructura química	Nombre químico
42		Ácido 2-((3-((2-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acético
43		Ácido 2-((3-((2-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acético
44		Ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acético
45		2-((3-((fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de sodio
46		2-((3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de sodio
47		2-((3-((p-toliletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de sodio

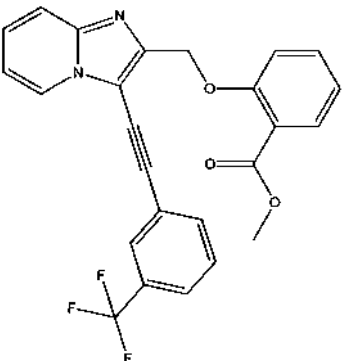
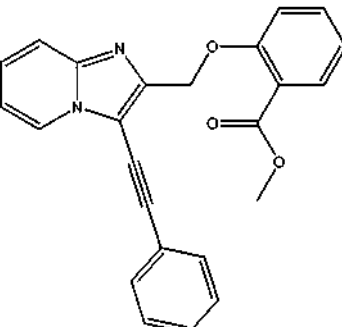
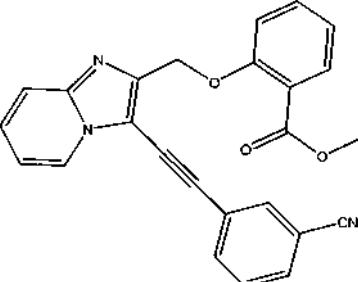
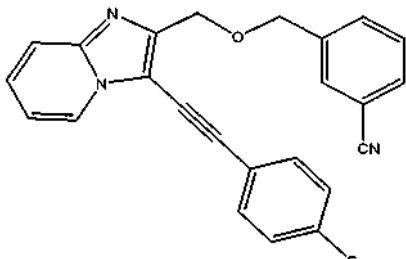
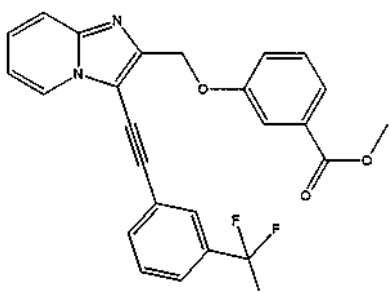
N.º	Estructura química	Nombre químico
48		2-((3-((4-nitrofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio
49		2-((3-((4-metoxifenil)etynil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio
50		2-((3-((4-(trifluorometil)fenil)etynil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio
51		2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etynil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio
52		2-((3-((piridin-3-iletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio
53		2-((3-((tiofen-3-iletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio

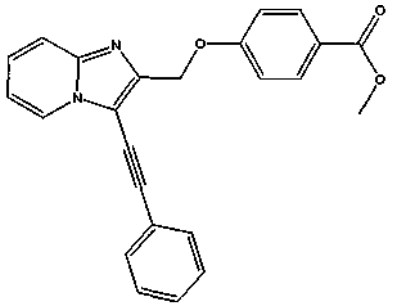
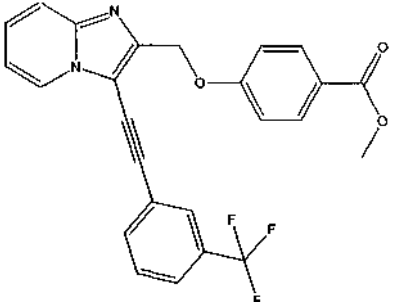
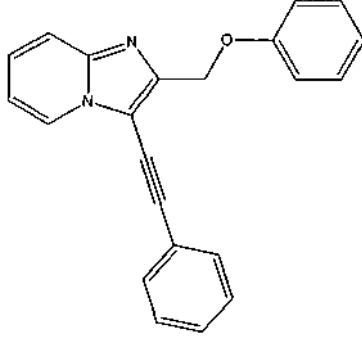
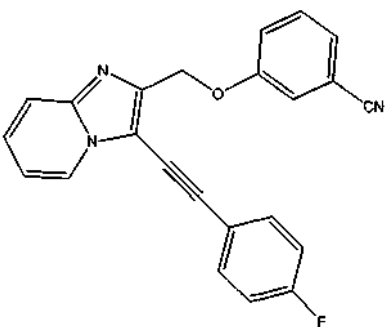
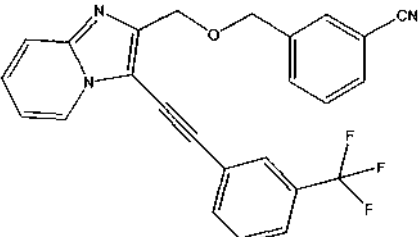
N.º	Estructura química	Nombre químico
54		2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de isopropilo
55		N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida
56		2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-1-morfolinoetanona
57		N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida
58		N-etoxi-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida
59		2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-N-hidroxi acetamida

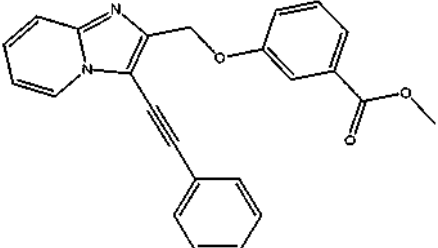
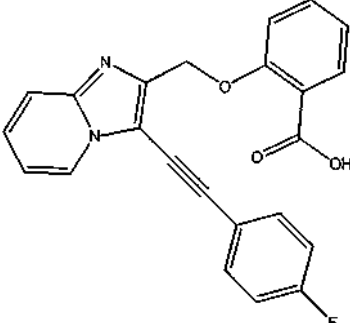
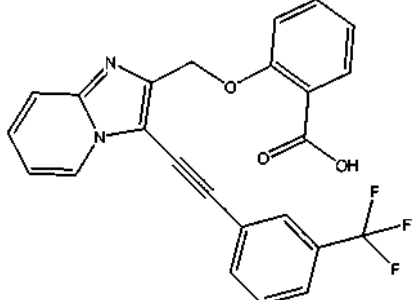
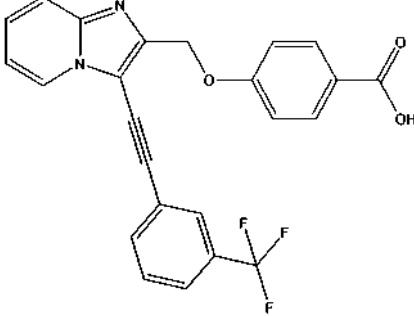
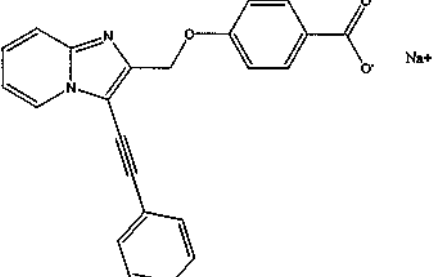
N.º	Estructura química	Nombre químico
60		(3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol
61		((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) carbonato de isobutilo
62		morfolina-4-carboxilato de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo
63		dietilcarbamato de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo
64		3-hidroxipropanoato de (3-((3-cianofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo
65		3-((2-((2-hidroxi-etoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)eti nil)benzonitrilo

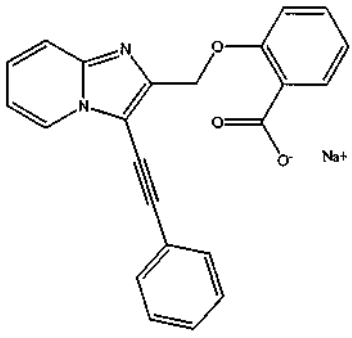
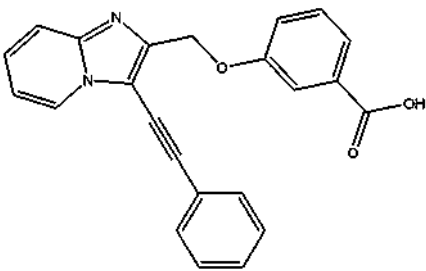
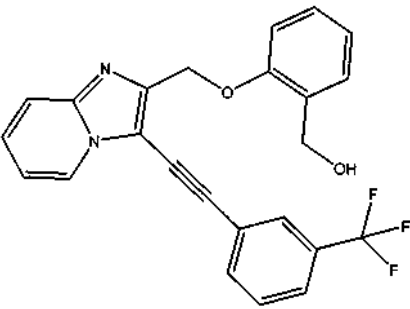
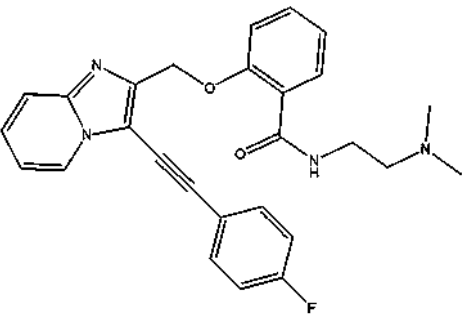
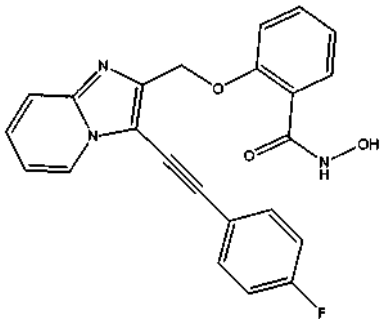
N.º	Estructura química	Nombre químico
66		3-hidroxipropanoato de (3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metilo
67		2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin- 2-il)metoxi)etanol
68		Ácido 2-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin- 2-il)metil)amino) acético
69		N-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin- 2-il)metil)propane-2-sulfonamida
70		N-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)propan e-2-sulfonamida
71		N-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin- 2-il)metil)isobutiramida

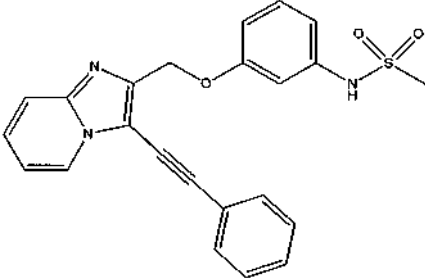
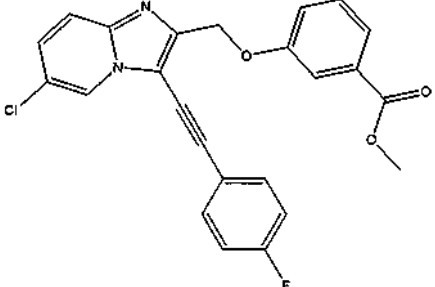
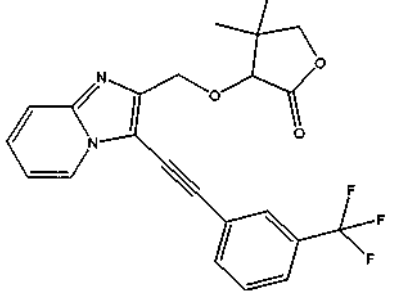
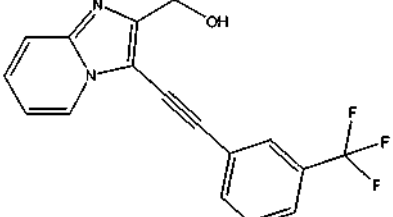
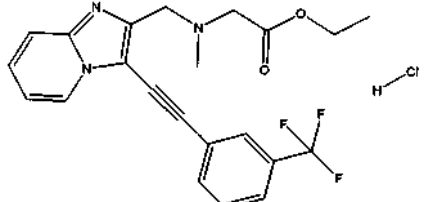
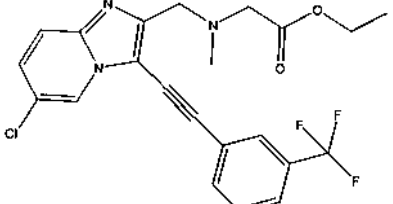
N.º	Estructura química	Nombre químico
72		2-((3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)amino) acetato de metilo
73		Ácido 2-((3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)amino) acético
74		3-((3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)ureido)benzoato de metilo
75		Ácido 3-((3-((3-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl)ureido) benzoico
76		2-((3-((4-fluorophenyl)ethynyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methoxy) benzoato de metilo

N.º	Estructura química	Nombre químico
77		2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo
78		2-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo
79		2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo
80		3-(((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo
81		3-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo

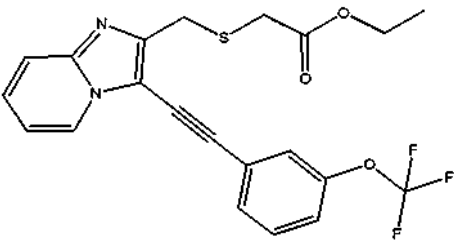
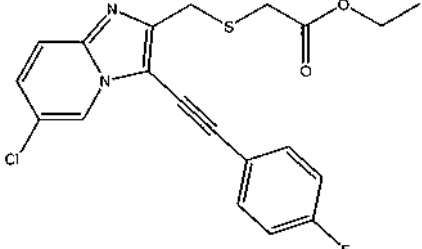
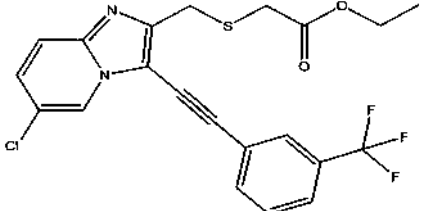
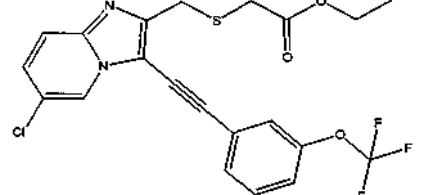
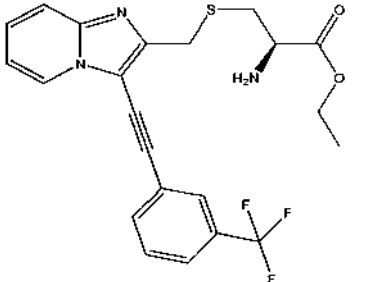
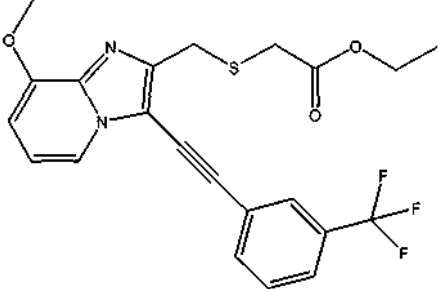
N.º	Estructura química	Nombre químico
82		4-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo
83		4-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo
84		2-(fenoximetil)-3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridina
85		3-((3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzonitrilo
86		3-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)metil)benzonitrilo

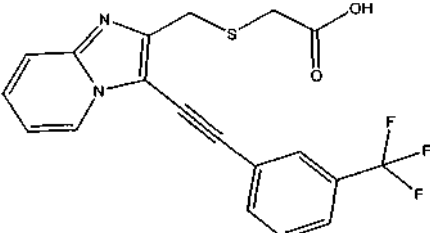
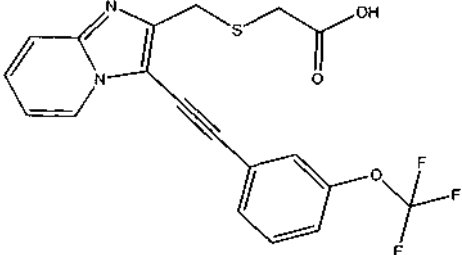
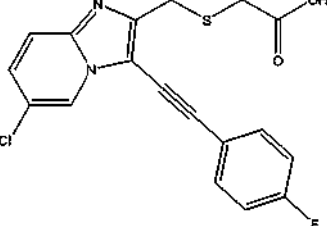
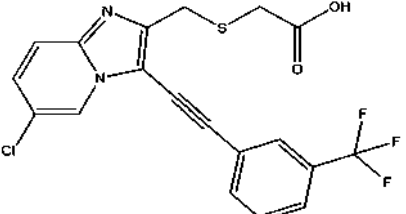
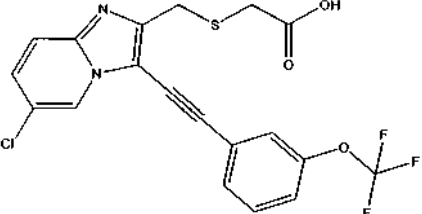
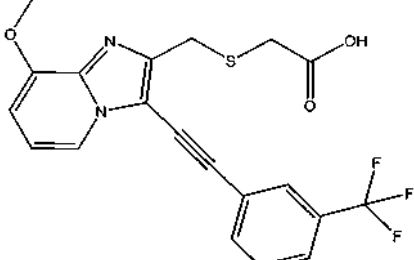
N.º	Estructura química	Nombre químico
87		3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo
88		Ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoico
89		Ácido 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoico
90		Ácido 4-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoico
91		4-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de sodio

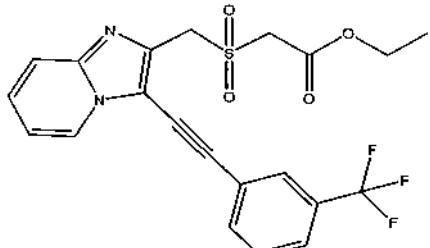
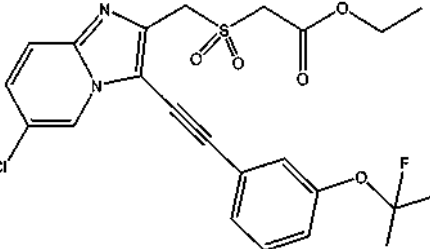
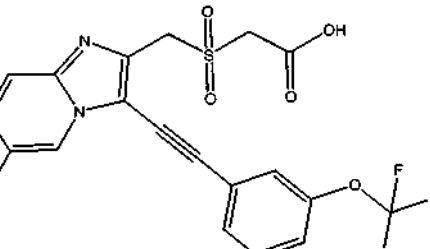
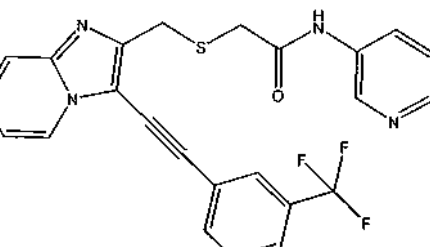
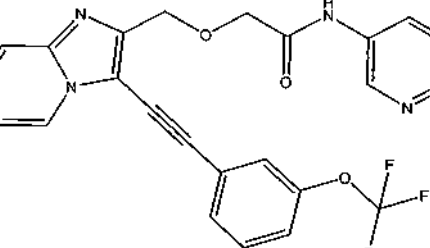
N.º	Estructura química	Nombre químico
92		2-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de sodio
93		Ácido 3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoico
94		2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)metanol
95		N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzamida
96		2-((3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-N-hidroxibenzamida

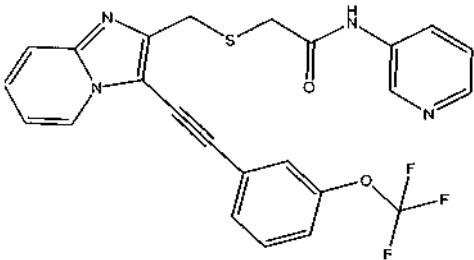
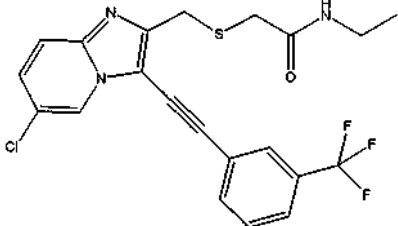
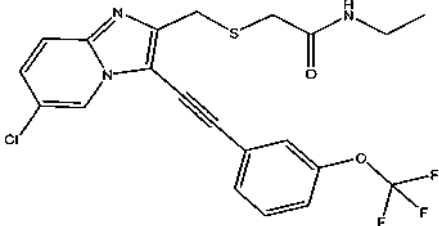
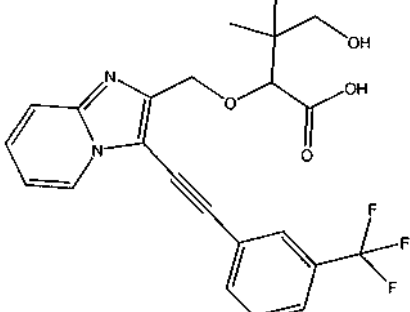
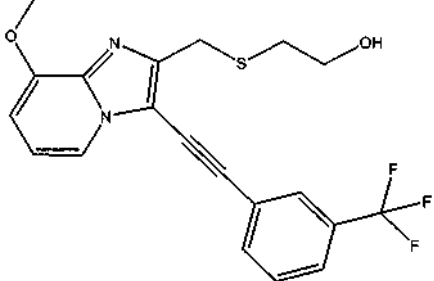
N.º	Estructura química	Nombre químico
97		N-(3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)metanosulfonamida
98		3-((6-cloro-3-((4-fluorofenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo
99		4,4-dimetil-3-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metoxi]tetrahidrofuran-2-ona
100		[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metanol
101		clorhidrato de 2-[metil-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]amino]acetato de etilo
102		2-[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil-metil-amino]acetato de etilo

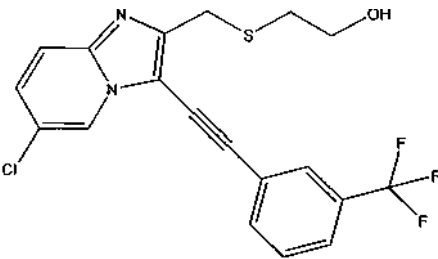
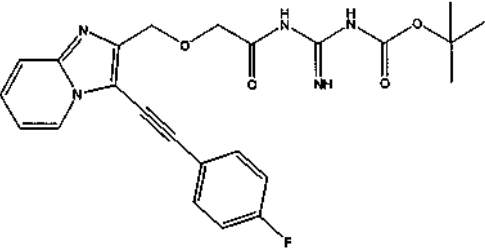
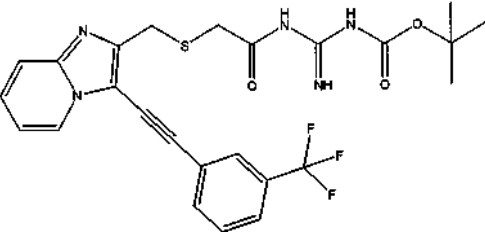
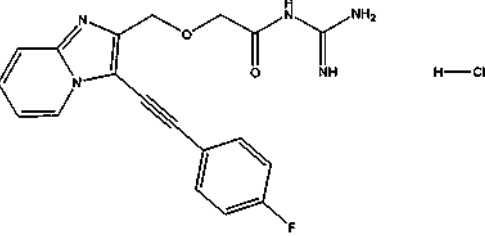
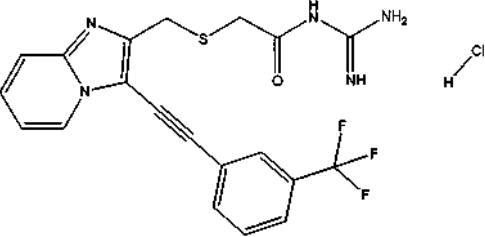
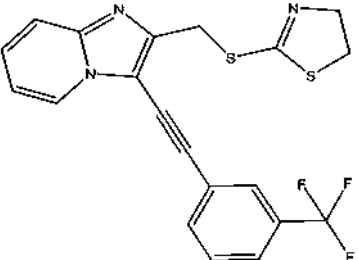
N.º	Estructura química	Nombre químico
103		2-((3-((3-(trifluoromethoxy)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)]acetato de etilo
104		clorhidrato de 2-(((6-cloro-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(metil)amino)]acetato de etilo
105		Ácido 2-(((6-cloro-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(metil)amino)acético
106		Ácido 2-((3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acético
107		Ácido 2-(((6-cloro-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(metil)amino)acético
108		2-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]sulfanil]acetato de etilo

N.º	Estructura química	Nombre químico
109		2-[[3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetato de etilo
110		2-[[6-cloro-3-[2-[4-(fluoro)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetato de etilo
111		2-[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetato de etilo
112		2-[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetato de etilo
113		(2R)-2-amino-3-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]propanoato de etilo
114		2-[[8-metoxi-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetato de etilo

N.º	Estructura química	Nombre químico
115		Ácido 2-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético
116		Ácido 2-[[3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético
117		Ácido 2-[[6-cloro-3-[2-(4-fluorofenil)etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético
118		Ácido 2-[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético
119		Ácido 2-[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético
120		Ácido 2-[[8-metoxi-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético

N.º	Estructura química	Nombre químico
121		2-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfonyl]acetato de etilo
122		2-[[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfonyl]acetato de etilo
123		Ácido 2-[[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfonyl]acético
124		N-(3-piridil)-2-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetamida
125		N-(3-piridil)-2-[[3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metoxi]acetamida

N.º	Estructura química	Nombre químico
126		N-(3-piridil)-2-[[3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetamida
127		2-[[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]-N-etil-acetamida
128		2-[[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]-N-etil-acetamida
129		Ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]]metoxi]butanoico
130		2-[[[8-metoxi-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]etanol

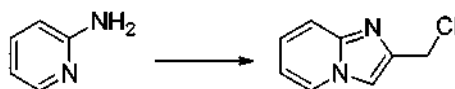
N.º	Estructura química	Nombre químico
131		2-[[[6-cloro-3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]etanol
132		N-[N-[2-[[3-[2-(4-fluorofenil)etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metoxi]acetil]carbamimidoil]carbamat o de terc-butilo
133		N-[N-[2-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetil]carbamimidoil]carbamat o de terc-butilo
134		Clorhidrato de N-carbamimidoil-2-[[3-[2-(4-fluorofenil)etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metoxi]acetamida
135		Clorhidrato de N-carbamimidoil-2-[[3-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetamida
136		2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metiltio)-4,5-dihidrotiazol

N.º	Estructura química	Nombre químico
137		2-((tiofen-2-ilmetoxi)metil)-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridina
138		2-((piridin-2-iltio)metil)-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridina

Ejemplo 1: Preparación del derivado n.º 1: 2-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo

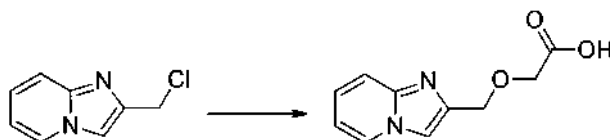
Etapas 1: Preparación de la 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina

5



7,09 g (54,1 mmol) de 1,3-dicloroacetona se disolvieron en 13 ml de DME, a esta solución se añadieron con agitación magnética, 5 g (52,1 mmol) de 2-aminopiridina. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. El sólido formado se aisló mediante filtración y se lavó con 30 ml de éter de isopropilo. Este sólido de color amarillo se suspendió en 125 ml de etanol absoluto y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, a continuación, el residuo obtenido se capturó en 150 ml de una mezcla compuesta de agua y hielo. El pH de la fase acuosa se basificó hasta pH 8-9 mediante adición de una solución acuosa de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 50 % a 40 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 4,77 g (rendimiento = 55 %) de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 167 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,16 (m, 1H), 6,89 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H)

Etapas 2: Preparación del ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)acético



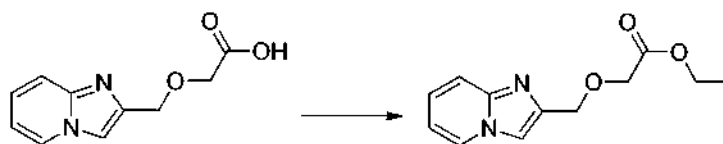
25

4,24 g (25,4 mmol) de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 150 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética, a continuación se añadieron 4,2 g (28 mmol) de yoduro de sodio. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. En otro recipiente, se disolvieron 9,84 ml (101,8 mmol) de 2-hidroxiacetato de etilo en 100 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética, a continuación la mezcla se enfrió a 0°C y se añadieron 4,072 g (101,8 mmol) de hidruro de sodio en porciones. La mezcla se agitó 15 min a 0°C, a continuación la solución recientemente preparada de 2-(yodometil)imidazo[1,2-a]piridina en tetrahidrofurano se añadió gota a gota durante 15 min. La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h antes de filtrarse con gel de sílice (eluyente: tetrahidrofurano 100 %). El filtrado se concentró al vacío y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / metanol, de 100 % a 70 % de diclorometano, v/v; seguido de lavado del cartucho con 100 % de

30

metanol). Se obtuvieron 3,62 g (rendimiento = 69 %) de ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)acético en forma de un sólido de color beige. CL-EM: m/z = 207 (MH^+); pureza UV a 254 nm = 98 %.

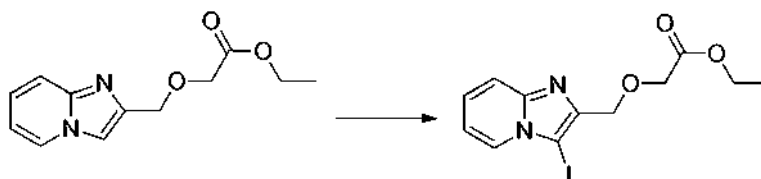
Etapas 3: Preparación del 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)acetato de etilo



Se disolvieron 3,62 g (15,58 mmol) de ácido 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi) acético con agitación magnética en 100 ml de etanol y se añadieron 0,094 ml (1,758 mmol) de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 5 d. El medio de reacción se concentró al vacío y se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo 100 % después diclorometano / metanol, 9/1, v/v). El medio de reacción se lavó con 2 x 10 ml de agua, después se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,162 mg (rendimiento = 91 %) de 2-((3-(4-fluorofenil)etinio)imidazo[1,2-

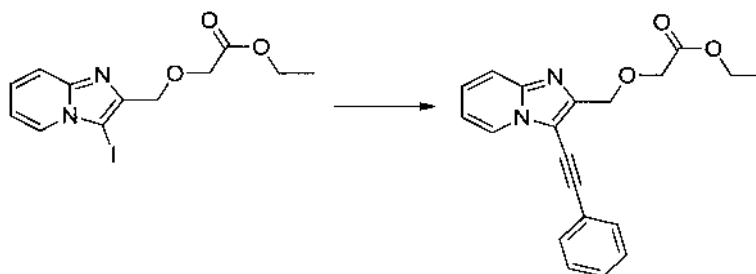
a] piridin-2-il)metoxi)acetato de isopropilo en forma de un aceite color marrón. MS: m/z = 235 (MH^+). RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 1H), 6,87 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapas 4: Preparación del 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo



0,45 g (1,921 mmol) de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)acetato de etilo se disolvieron en 6 ml de acetonitrilo con agitación magnética, a esta solución se añadieron 0,475 g (2,113 mmol) de N-yodosuccinimida. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Un sólido se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo se trituró con 10 ml de éter de isopropilo y un precipitado se aisló por filtración. Se obtuvieron 0,465 g (rendimiento = 67 %) de 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 361 (MH^+); pureza UV a 254 nm = 75 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 1H), 7,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,14 (t, J = 10,7 Hz, 4H), 1,22 (d, J = 1,9 Hz, 3H)

Etapas 5: Preparación del 2-((3-(feniletinio)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo (derivado número 1)



En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se disolvieron 0,1 g (0,278 mmol) de 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo en 0,3 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,005 g (0,028 mmol) de yoduro de cobre, 0,037 ml (0,333 mmol) de fenilacetileno y 0,3 ml (2,152 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se desgasificó con argón durante 10 min antes de añadir 0,025 g (0,028 mmol) de $Pd_2(dba)_3$. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de filtrarse sobre celite. La celite se lavó con 20 ml de acetato de etilo, a continuación el filtrado se lavó con 2 x 50 ml de agua. Tras la separación, la fase acuosa se

- extrajo con 30 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 1/1, v/v). Se obtuvieron 0,038 g (rendimiento = 41 %) de
- 5 2-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 335 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,54 - 7,39 (m, 4H), 7,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
- 10 Los derivados números 2 a 26, 98 y 99 se obtuvieron a partir del 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de etilo de acuerdo con el mismo protocolo.

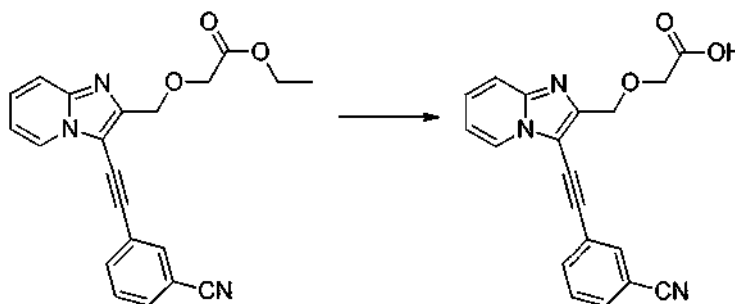
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
2	348,40	Aceite de color amarillo	>99	349		8,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
3	352,36	sólido de color gris claro	>99	353		8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 3H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
4	364,39	aceite de color marrón	>99	365		8,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,56 (m, 3H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,22 - 6,97 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
5	379,37	sólido de color amarillo	>99	380		8,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,18 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
6	402,37	Sólido de color marrón	>99	403		8,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,18 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
7	402,37	Sólido de color marrón	98,8	403		8,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,15 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
8	335,36	sólido de color amarillo pálido	>99	336		8,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
9	340,40	Sólido de color marrón	>99	341		8,57 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2,9, 1,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 7,50 - 7,34 (m, 2H), 7,13 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
10	370,35	sólido	>99	371		8,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 7,14 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
11	436,36	sólido	97,3	437		8,71 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,54 (m, 3H), 7,54-7,36 (m, 1H), 7,16 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
12	364,40	aceite de color marrón	>99	365		8,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ⁺ , 7,45-7,26 (m, 2H), 7,18 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
13	350,37	Sólido de color marrón	>99	351	349	9,75 (s, 1H), 8,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,9, 7,3, 1,2 Hz, 2H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,2, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
14	359,38	sólido	98,9	360		8,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 13,3, 5,4 Hz, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 16,4, 9,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,06 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,16 - 1,07 (m, 3H).
15	373,41	aceite de color marrón	97,7	374		8,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 13,4, 6,3 Hz, 4H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
16	378,38	sólido de color beige	93,8	379	377	13,28 (s, 1H), 8,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,07 - 7,85 (m, 2H), 7,78 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,33 (m, 1H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
17	418,37	sólido de color beige	96	419	-	8,65 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,14 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
18	418,37	Aceite de color amarillo	>99	419		8,71 (dd, J = 5,8, 1,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 3H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
19	391,42	Aceite de color amarillo	95,1	392	390	10,09 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,26 (m, 3H), 7,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
20	400,38	sólido	96,9	401		8,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
21	394,42	aceite de color marrón	>99	395		8,60 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 31,2 Hz, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
22	377,44	sólido	>99	378		8,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52-7,33 (m, 3H), 7,09 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
23	352,36	aceite de color marrón	>99	353		8,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64-7,39 (m, 4H), 7,37 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
24	364,40	aceite de color marrón	>99	365		8,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 8,2, 6,0, 2,6 Hz, 2H), 7,02 (td, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
25	352,36	aceite de color marrón	98,7	353		8,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 9,6, 8,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,18 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
26	402,37	aceite de color marrón	95	403		8,60 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 43,4, 18,7, 7,7 Hz, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,22 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
98	434,85	sólido de color beige	99	435		8,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 3H), 7,62 - 7,29 (m, 7H), 5,40 (s, 2H),
99	428,40	sólido de color marrón	99	429		8,77 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,16 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,99 -

Ejemplo 2: Preparación del derivado n.º 27: ácido 2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1.2-a]piridin-2-il)metoxi)acético



5

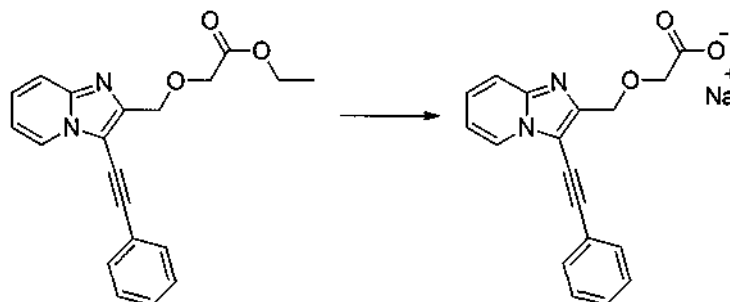
Se disolvieron 0,05 g (0,139 mmol) de 2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo con agitación magnética en 4 ml de una mezcla etanol / tetrahidrofurano (1/1, v/v) después se añadieron 0,167 ml (0,167 mmol) de una solución acuosa de NaOH 1 N. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de añadir 20 ml de agua y después 0,016 ml (0,278 mmol) de ácido acético. La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,042 g (rendimiento = 91 %) de ácido 2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 332 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,07 - 7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,78 (m, 1H), 7,78 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,38 (m, 1H), 7,15 (td, J = 6,8, 0,9 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).

Los derivados número 28 a 44 se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
28	349,38	sólido	97,3	350		8,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,09 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,97 (s, 6H).
29	390,31	sólido	>99	391	389	12,68 (s, 1H), 8,72 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,65 (m, 3H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).
30	336,34	sólido	>99	337	335	12,70 (s, 1H), 8,65 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 4,1, 2,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).
31	350,33	sólido	>99		349	13,00 - 11,49 (m, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,00 (m, 3H), 6,86 (ddd, J = 8,2, 2,4, 0,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,14 (s, 2H).
32	390,31	sólido	94		389	12,53 (s, 1H), 8,62 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 4,71 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 12,9 Hz, 2H).
33	322,32	sólido	92,7		321	9,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 (s, 2H).
34	363,37	sólido	95,3		362	12,60 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,33 (m, 3H), 7,14 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).
35	372,32	sólido	>99	373	371	12,68 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,39 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,15 (s, 2H).
36	366,37	sólido	>99	367		12,67 (s, 8H), 8,60 (d, J = 6,3 Hz, 10H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 13H), 7,52 - 7,34 (m, 16H), 7,24 (s, 23H), 7,12 (t, J = 6,6 Hz, 12H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 12H), 4,76 (s, 20H), 4,15 (s, 21H), 3,81 (d, J = 3,9 Hz, 60H).
37	345,35	sólido	94,6	346	344	8,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,3 Hz, 3H), 7,45 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 7,14 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (d, J = 4,8 Hz, 4H).

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
38	342,30	sólido de color marrón	>99	343	341	12,38 (s, 1H), 8 8,69 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 11,1 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,15 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,16 (s, 2H).
39	408,30	sólido de color marrón	>99	409	407	12,66 (s, 1H) 8,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (q, J = 9,1 Hz, 3H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).
40	324,31	sólido de color marrón	>99	325	323	12,62 (s, 1H) 8,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,39 (m, 4H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).
41	336,34	sólido de color marrón	99	337	335	12,63 (s, 1H) 8,58 - 8,44 (m, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 8,2, 6,1,2,7 Hz, 2H), 7,02 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).
42	324,31	sólido de color marrón	>99	325	323	8,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 22,0, 11,0, 5,3 Hz, 2H), 7,58 - 7,25 (m, 4H), 7,16 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (s, 2H). 1H bajo el pico del H ₂ O (3,3)
43	374,31	Aceite de color amarillo	>99	375	373	12,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).
44	324,31	sólido	99	325	323	12,75 (s, 1H), 8,65 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,60 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20 - 7,03 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,15 (s, 2H).

Ejemplo 3: Preparación del derivado n.º 45: 2-((3-(fenil etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de sodio



5

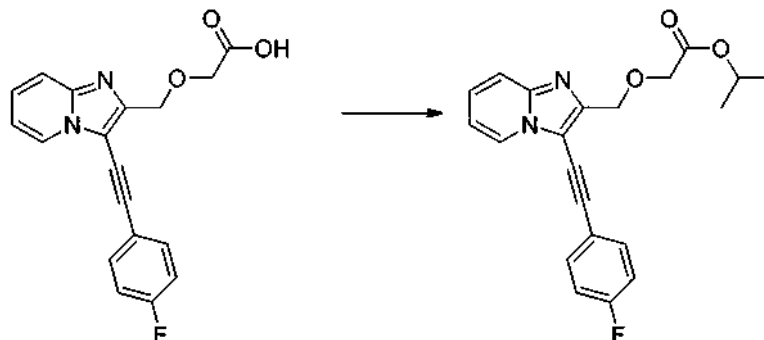
Se disolvieron 0,061 g (0,182 mmol) de 2-((3-(fenil etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metoxi)acetato de etilo con agitación magnética en 3 ml de una mezcla compuesta de metanol y de tetrahydrofurano (1/1, v/v) después se añadieron 0,173 ml (0,173 mmol) de una solución acuosa de NaOH 1 N. la mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 2 d antes de concentrarse al vacío. El residuo bruto se trituró en 3 ml de éter de diisopropilo, el sólido obtenido se aisló por filtración y se secó en una campana al vacío para dar 0,027 g (rendimiento = 45 %) de 2-((3-(fenil etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de sodio. CL-EM: m/z = 307 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 4H), 7,13 (t, J = 6,5 Hz,

10

1H), 4,74 (s, 2H), 3,70 (s, 2H)

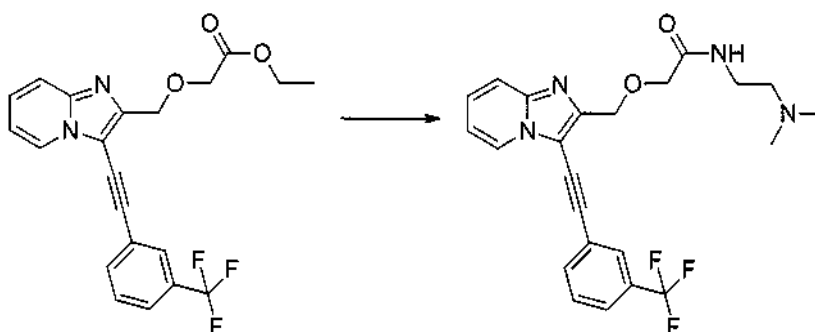
Los derivados número **46** a **53** se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas		RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
46	346,29	sólido	>99	325		8,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,67 (s, 2H).
47	342,32	sólido	>99	321		8,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 17,6, 8,5 Hz, 3H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).
48	373,30	sólido de color naranja	>99	352	350	8,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,69 (d, J = 21,8 Hz, 2H).
49	358,32	sólido	>99	337	335	8,56 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,42 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17 - 6,93 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 2H).
50	396,30	sólido	98,7	375	373	8,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,70 (s, 2H).
51	396,30	sólido	99	375	373	8,75 (dd, J = 6,7, 1,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,14 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,70 (s, 2H).
52	329,29	sólido	>99	308	306	8,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (dt, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,14 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,70 (s, 2H).
53	334,33	sólido	98,4	313	311	8,55 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,9, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,69 (s, 2H).

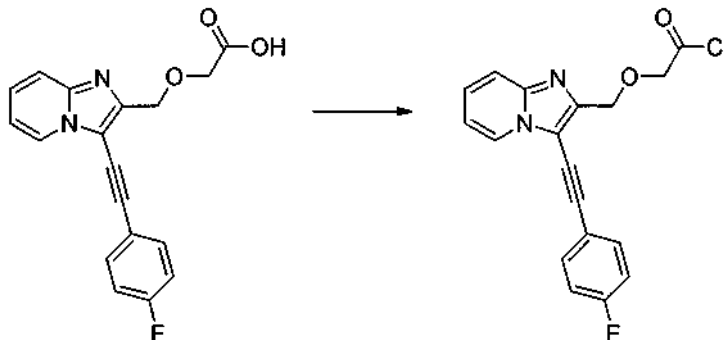
Ejemplo 4: Preparación del derivado n.º 54: 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de isopropilo

Se disolvieron 0,155 g (0,478 mmol) de ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acético con agitación magnética en 5 ml de isopropanol y se añadió una gota de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. El medio de reacción se lavó con 2 x 10 ml de agua, después se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,162 mg (rendimiento = 91 %) de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetato de isopropilo en forma de un aceite color marrón. CL-EM: m/z = 367 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

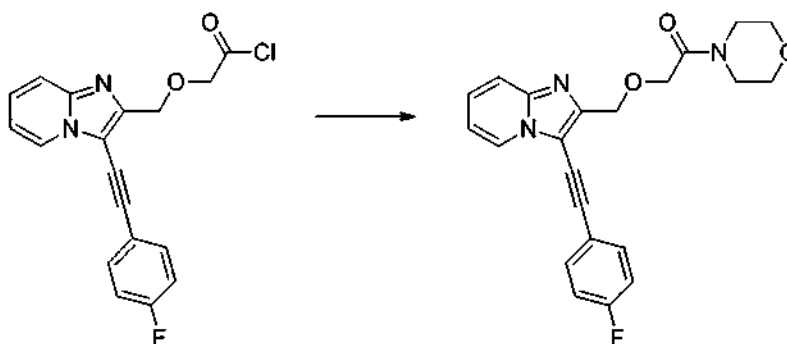
Ejemplo	5:	Preparación	del	derivado	número	55:
15		N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida				



0,15 g (0,373 mmol) de 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo se disolvieron en 2 ml de piridina con agitación magnética, a esta solución se añadieron 0,409 ml (3,73 mmol) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina y 0,249 mg (1,864 mmol) de tricloruro de aluminio. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h antes de tratarse con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,056 g (rendimiento = 34 %) de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metoxi) acetamida en forma de un sólido de color beige. CL-EM: m/z = 445 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 96 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,31 (dd, J = 26,6, 11,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,89 (s, 6H).

Ejemplo 6: Preparación del derivado n.º 56: 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-1-morfolinoetanona***Etapas 1: Preparación del cloruro de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetilo***

Se suspendieron 1,5 g (4,63 mmol) de ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acético en 40 ml de diclorometano con agitación magnética, la mezcla se introdujo en un baño a 0 °C, a continuación se añadieron gota a gota 1,215 ml (13,88 mmol) de cloruro de oxalilo, finalmente, se añadieron algunas gotas de dimetilformamida. Se retiró el baño frío, y a continuación la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El medio de reacción se concentró al vacío y se utilizó inmediatamente en la etapa siguiente.

Etapas 2: Preparación de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-1-morfolinoetanona (derivado n.º 56)

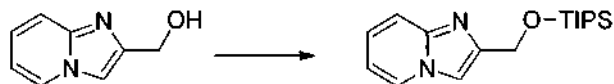
0,806 ml (9,25 mmol) de morfolina se disolvieron en 4 ml de diclorometano con agitación magnética, se añadió una solución de cloruro de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetilo en 4 ml de diclorometano, a continuación, la mezcla se añadió a t.a. durante 1 h antes de tratarse con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 5 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 5 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo 100 %). Se obtuvieron 0,211 g (rendimiento = 58 %) de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-1-morfolinoetanona en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 394 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 4H), 3,39 (s, 4H).

Los derivados número **57** a **59** se obtuvieron a partir del cloruro de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetilo de acuerdo con el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
57	394,44	sólido	99	395		8,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,59 (m, 4H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,17 (dd, J = 12,6, 6,5 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H).
58	367,37	sólido	99	368		11,10 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
59	339,32	sólido	97,4	340		10,60 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,60 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 31,0, 22,2 Hz, 3H), 7,13 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,01 (s, 2H).

Ejemplo 7: Preparación del derivado número 60:
2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-1-morfolinoetanona

Etap 1: Preparación de la 2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina

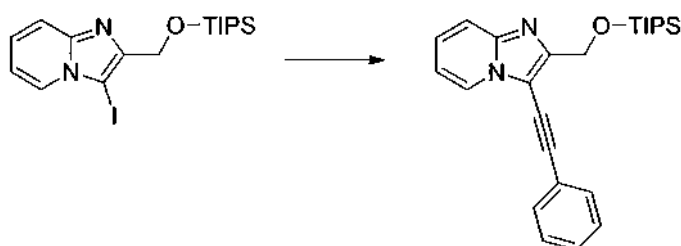


10 1 g (6,55 mmol) de imidazo [1,2-a]piridin-2-ilmetanol se disolvieron en 25 ml de diclorometano con agitación magnética, a continuación se añadieron 2,145 ml (9,82 mmol) de cloruro de triisopropilsililo lentamente. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h antes de tratarse con 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó
15 mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: diclorometano 100 % después acetato de etilo 100 %). Se obtuvieron 1,85 g (rendimiento = 92 %) de 2-(((triisopropilsilil)oxi) metil)imidazo[1,2-a] piridina en forma de un aceite incoloro. CL-EM: m/z = 305 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,57 - 8,50 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 9,1, 6,7, 1,3 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 3H), 1,11 - 1,02 (m, 18H).

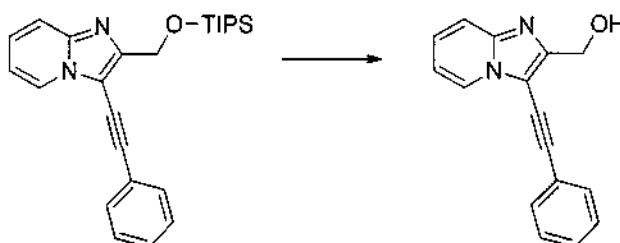
Etap 2: Preparación del 3-yodo-2-(((triisopropilsilil)oxi) metil)imidazo[1,2-a]piridina



25 1,85 g (6,08 mmol) de 2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a] piridina se disolvieron en 25 ml de acetonitrilo con agitación magnética, a esta solución se añadieron 1,409 g (6,08 mmol) de N-yodosuccinimida. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de tratarse con 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano. La combinación de fases orgánicas se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 2,29 g
30 (rendimiento = 83 %) de 3-yodo-2-(((triisopropilsilil)oxi) metil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 431 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,30 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 14,3, 9,1 Hz, 1H), 7,33 (tt, J = 6,8, 4,1 Hz, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 1,27 - 0,90 (m, 21H).

Etapas 3: Preparación del 3-(feniletinil)-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina

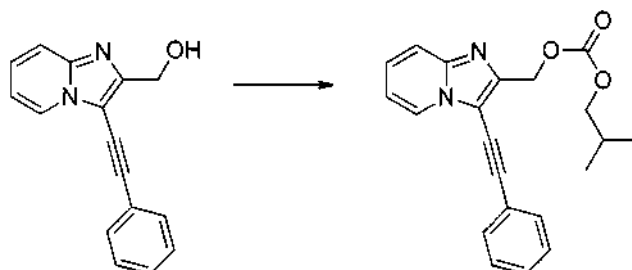
- 5 En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 2,29 g (5,32 mmol) de 3-yodo-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 11 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,103 g (0,532 mmol) de yoduro de cobre, 0,715 ml (6,38 mmol) de fenilacetileno y 11,12 ml (80 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se desgaseó con argón durante 10 min antes de añadir 0,487 g (0,532 mmol) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de filtrarse sobre celite. La celite se lavó con 200 ml de acetato de etilo. El filtrado se lavó con 2 x 100 ml de agua y 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, después se secó con Na_2SO_4 que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 90 % a 80 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 1,56 g (rendimiento = 72 %) de 3-(feniletinil)-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color marrón. CL-EM: $m/z = 405$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,72 - 7,55 (m, 3H), 7,52 - 7,36 (m, 4H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,14 (m, 3H), 1,04 (d, $J = 6,5$ Hz, 18H).

Etapas 4: Preparación del (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol (derivado número 60)

- 1,56 g (3,86 mmol) de 3-(feniletinil)-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 30 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética, a esta solución se añadieron 4,24 ml (4,24 mmol) de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano. la mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 1 hora antes de concentrarse al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo 100 %). Se obtuvieron 0,83 g (rendimiento = 86 %) de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol en forma de un sólido de color naranja. CL-EM: $m/z = 249$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,59 (dt, $J = 6,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,77 - 7,56 (m, 3H), 7,56 - 7,32 (m, 4H), 7,11 (td, $J = 6,8, 1,1$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H).

El derivado número **100** se obtuvo según el mismo protocolo.

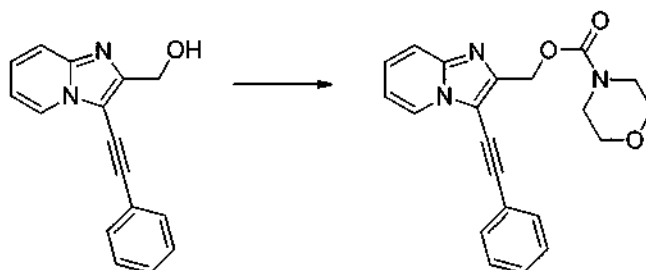
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254	Espectrometría de masas m/z	RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	
100	316,28	sólido de color marrón claro	94	317,1	8,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 - 7,63 (m, 3H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,13 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H)

Ejemplo 8: Preparación del derivado n.º 61: ((3-(fenil etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) carbonato de isobutilo

5

0,1 g (0,403 mmol) de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metanol se disolvieron en 3 ml de diclorometano con agitación magnética. Se añadieron 0,084 ml (0,604 mmol) de trietilamina y 0,059 ml (0,443 mmol) de cloroformiato de isobutilo. la mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 15 min antes de concentrarse al vacío. El residuo se capturó en 10 ml de éter de isopropilo y un sólido se aisló por filtración. El sólido se purificó mediante HPLC preparativa y se obtuvieron 0,084 g (rendimiento = 59 %) de ((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metil) carbonato de isobutilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 349 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 3H), 7,60 - 7,45 (m, 4H), 7,23 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,91 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

10

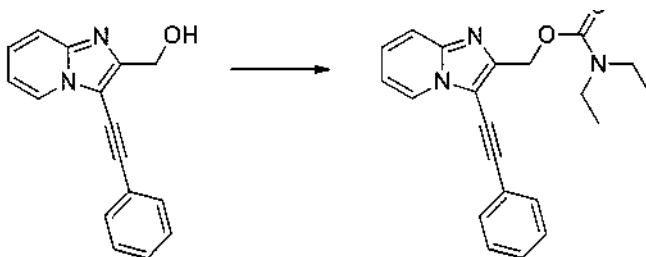
15 Ejemplo 9: Preparación del derivado n.º 62: morfolina-4-carboxilato de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo

20

0,117 g (0,467 mmol) de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metanol se disolvieron en 4 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética. Se añadieron 0,228 g (0,7 mmol) de carbonato de cesio y 0,61 ml (0,513 mmol) de cloruro de morfolina-4-carbonilo. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. Se añadieron 1,22 ml (1,026 mmol) de cloruro de morfolina-4-carbonilo más, y la mezcla se agitó a t.a. 2 días antes de tratarse con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa y se obtuvieron 0,078 g (rendimiento = 46 %) de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilmorfolina-4-carboxilato en forma de un sólido de color beige. CL-EM: m/z = 362 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 11,0, 5,4 Hz, 3H), 7,47 (dd, J = 4,1, 1,3 Hz, 4H), 7,14 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 3,34 (s, 4H).

25

30

Ejemplo 10: Preparación del derivado n.º 63: dietilcarbamato de (3-(fenil etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo

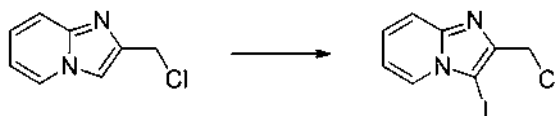
35

0,1 g (0,403 mmol) de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metanol se disolvieron en 3 ml de dimetilformamida con agitación magnética. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadieron 0,048 g (1,208 mmol) de hidruro de sodio (60 % en

masa) por porción, la mezcla se agitó durante 10 min a 0°C y después se añadieron 0,204 ml (1,611 mmol) de cloruro de dietilcarbamoilo. Se retiró el baño frío, la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h antes de tratarse con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 6/4, v/v). Se obtuvieron 0,101 g (rendimiento = 72 %) de dietilcarbamoilo de (3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 348 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,53 - 7,38 (m, 4H), 7,13 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,22 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

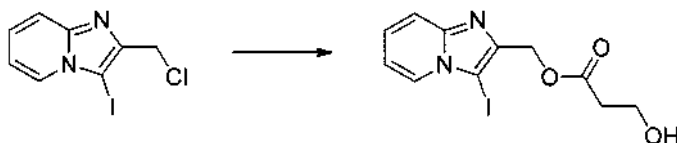
Ejemplo 11: Preparación del derivado n.º 64: 3-((2-((2-hidroxi etoxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etnil)benzonitrilo

Etapas 1: Preparación de 2-(clorometil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina



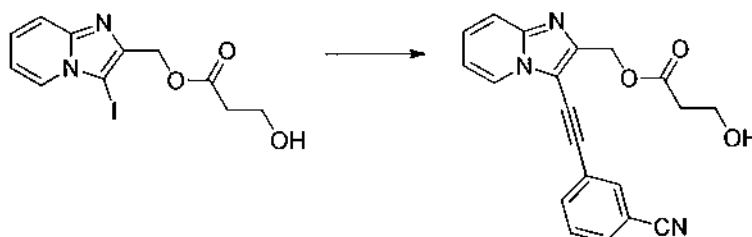
5 g (30 mmol) de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 60 ml de acetonitrilo con agitación magnética, se añadieron 7,31 g (31,5 mmol) de N-yodosuccinimida y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. El sólido formado se aisló mediante filtración, se lavó con 30 ml de agua y se secó en una campana al vacío. Se obtuvieron 8,46 g (rendimiento = 95 %) de 2-(clorometil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 293 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 1H), 7,07 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H).

Etapas 2: Preparación del 3-hidroxipropanoato de (3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo



En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, se disolvieron 0,515 ml (3,42 mmol) de 2-(clorometil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina con agitación magnética en 8 ml de tetrahidrofurano, a continuación se añadieron 0,06 g (1,504 mmol) de hidruro de sodio (60 % en masa), la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, a continuación se añadieron 0,4 g (1,368 mmol) de 2-(clorometil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina y 0,05 ml (0,137 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 2 d. El medio de reacción se trató con 30 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio saturado. La fase acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, 1/1, v/v). Se obtuvieron 0,17 g (rendimiento = 36 %) de 3-hidroxipropanoato de (3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo en forma de un sólido de color marrón. CL-EM: m/z = 347 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,24 (m, 1H), 7,07 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,73 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 2H), 2,46 (m, 2H).

Etapas 3: Preparación del 3-hidroxipropanoato de (3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo (derivado n.º 64)



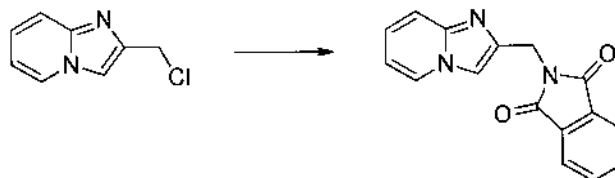
En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 0,138 g (0,397 mmol) de 3-hidroxipropanoato de (3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo se disolvieron en 4 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,008 g (0,04 mmol) de yoduro de cobre, 0,06 g (0,477 mmol) de 3-etinilbenzonitrilo y 0,831 ml (5,96 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se desgasificó con argón durante 10 min antes de añadir 0,036 g (0,04 mmol) de Pd₂(dba)₃. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h antes de tratarse con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, la fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 2/8, v/v). Se obtuvieron 0,12 g (rendimiento = 82 %) de 3-hidroxipropanoato de (3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 346 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 93 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 5,3, 3,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,2, 3,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,57 - 7,41 (m, 1H), 7,18 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,76 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,6, 6,2 Hz, 2H), 2,54 - 2,49 (m, 2H).

Los derivados número 65 a 67 se prepararon según la misma concatenación de las etapas 1 a 4.

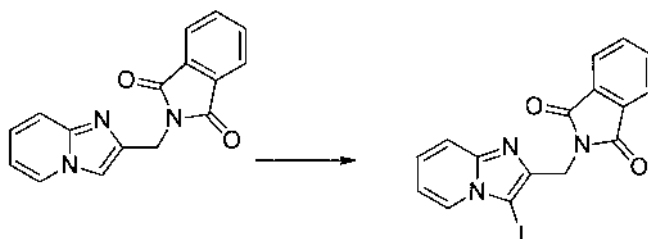
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
65	317,34	sólido	99	318		8,72 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 - 7,38 (m, 1H), 7,14 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 4H).
66	388,34	sólido	99	389		8,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 2H), 7,55 - 7,43 (m, 1H), 7,17 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,74 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,7, 6,0 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H).
67	360,33	sólido	96	363	361	8,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 - 7,42 (m, 1H), 7,16 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,58 (td, J = 7,7, 4,0 Hz, 4H).

Ejemplo 12: Preparación del derivado n.º 68: ácido 2-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) amino)acético

Etapla 1: Preparación de la 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil) isoindolina-1,3-diona

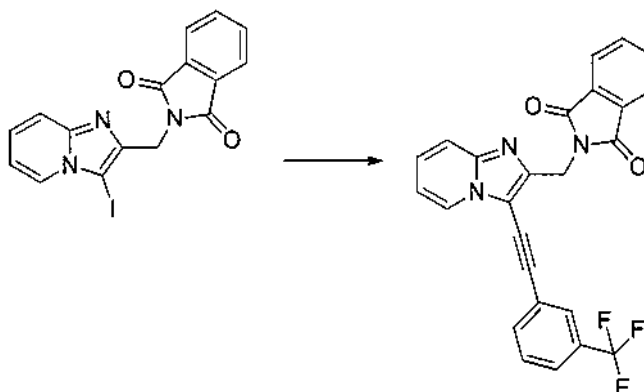


1,5 g (9 mmol) de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 55 ml de dimetilformamida con agitación magnética, se añadieron 1,834 g (9,9 mmol) de ftalimida de potasio en porciones, a continuación la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. El sólido obtenido se aisló mediante filtración, se lavó con 30 ml de éter de isopropilo y se secó en una campana al vacío para obtener 1,81 g (rendimiento = 67 %) de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 278 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 93 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,96 - 7,67 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 9,1, 0,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,14 (m, 1H), 6,84 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H).

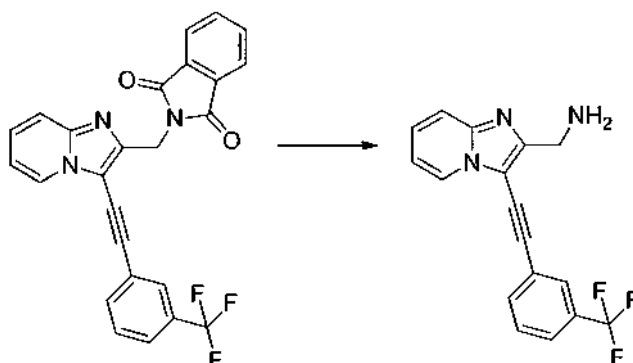
Etapla 2: Preparación de 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona

- 5 1,7 g (5,7 mmol) de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 65 ml de acetonitrilo con agitación magnética, se añadieron 1,389 g (5,99 mmol) de N-yodosuccinimida y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El sólido formado se aisló mediante filtración, se lavó con 20 ml de éter de isopropilo y se secó en una campana al vacío. Se obtuvieron 0,105 g (rendimiento = 87 %) de 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) isoindolina-1,3-diona en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 404 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 78 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H).

Etapla **3:** **Preparación** **del**
2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona



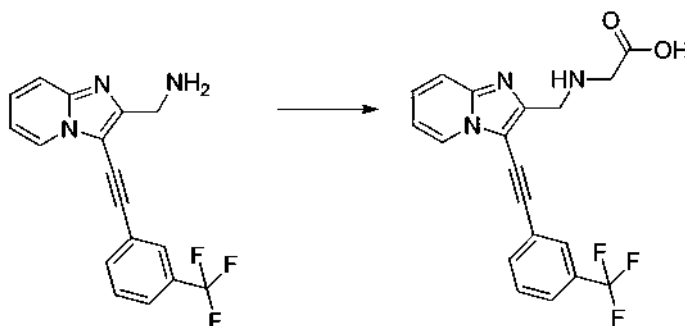
- 15 En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 2,1 g (5,21 mmol) de 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona se disolvieron en 11 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,008 g (0,04 mmol) de yoduro de cobre, 0,921 ml (6,25 mmol) de 3-trifluorometilfenilacetileno y 10,89 ml (78 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se desgasificó con argón durante 10 min antes de añadir 0,477 g (0,521 mmol) de Pd₂(dba)₃. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de filtrarse en un cartucho de gel de sílice, que se lavó a continuación con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 3 x 150 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, y a continuación se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 50 % a 40 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 1,41 g (rendimiento = 59 %) de 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo [1,2-a] piridin-2-il)metil) isoindolina-1,3-diona en forma de un sólido de color marrón. CL-EM: m/z = 446 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,67 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,6, 3,0 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 12,5, 8,5 Hz, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,13 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H).

Etapla 4: Preparación del (3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanamina

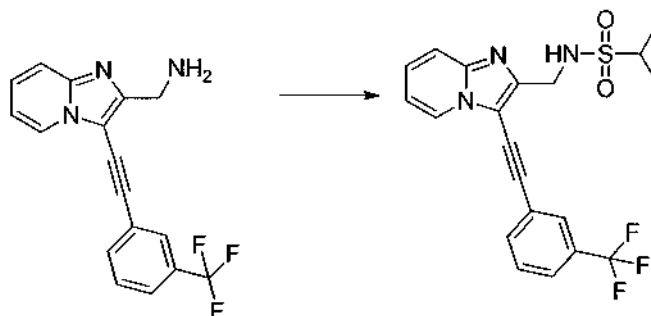
- 5 1,41 g (3,08 mmol) de 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) isoindolina-1,3-diona se disolvieron en 30 ml de etanol con agitación magnética, se añadieron 0,978 ml (30,8 mmol) de monohidrato de hidrazina. La mezcla se volvió progresivamente lechosa, y se agitó a t.a. durante 1,5 h. El sólido en suspensión se aisló mediante filtración y se lavó con 2 x 25 ml de etanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró en 20 ml de etanol, el sólido se aisló por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar 0,715 g (rendimiento = 69 %) de
- 10 (3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanamina en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 316 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 94 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,63 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,13 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H).

Etapla 5: Preparación del ácido 2-((3-((3-(trifluorometil) fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino) acético (derivado número 68)

15



- En un reactor provisto de un filtro y de un sistema de vacío y colocado en un vórtice, se introdujeron 0,33 g (0,656 mmol) de resina de cianoborohidruro. La resina se hinchó en 3 ml de diclorometano, la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min, a continuación el diclorometano se eliminó por filtración. La operación se repitió por segunda vez, a continuación se añadió una mezcla de 0,2 g de (3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanamina y 0,055 g (0,596 mmol) de hidrato del ácido 2-oxoacético disueltos en 3 ml de metanol. La mezcla se agitó con un vórtice lento a t.a. durante 24 h. La resina se eliminó por filtración, se lavó con 15 ml de metanol, 15 ml de diclorometano y nuevamente con 15 ml de metanol. El filtrado obtenido se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol / solución acuosa de amoníaco (20 % en masa), 80/20/2, v/v/v). Se obtuvieron 0,049 g (rendimiento = 22 %) de ácido 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino) acético en forma de un sólido de color blanco.
- 20 CL-EM: m/z = 374 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,16 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,31 (s, 6H).
- 25
- 30

Ejemplo 13: Preparación del derivado n.º 69: N-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)propano-2-sulfonamida

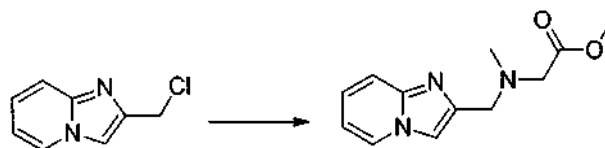
5 0,08 g (0,239 mmol) de 3-((3-(trifluorometil)fenil) etnil) imidazo [1,2-a]piridin-2-il) metanamina (preparado de acuerdo con las etapas 1 a 4 del ejemplo 11) se disolvieron en 2 ml de diclorometano con agitación magnética, se añadieron 0,208 ml (1,193 mmol) de diisopropiletilamina y 0,083 ml (0,716 mmol) de cloruro de isopropilsulfonilo. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadió un suplemento de 0,083 ml 0,083 ml (0,716 mmol) de cloruro de isopropilsulfonilo y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol 95/5, v/v). Se obtuvieron 0,048 g (rendimiento = 22 %) de N-((3-((3-(trifluorometil) fenil)etnil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)propano-2- sulfonamida en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 422 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,61 (m, 4H), 7,53 - 7,38 (m, 1H), 7,15 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Los derivados número **70** y **71** se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
70	353,44	sólido	99	354		8,79 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,61 (m, 4H), 7,49 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 3H), 7,33 (s, 1 H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,40 - 3,22 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
71	385,38		99	386		8,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,58 (m, 3H), 7,52 - 7,37 (m, 1H), 7,13 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 14: Preparación del derivado número 72: 2-(metil((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acetato de metilo

Etapas 1: Preparación del 2-((imidazol[1,2-a]piridin-2-ilmetil)(metil)amino)acetato de metilo

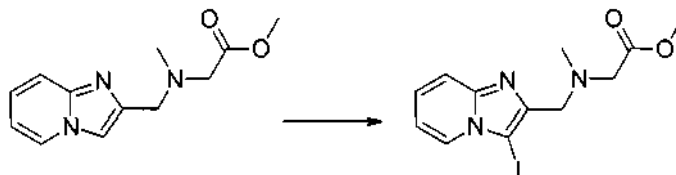


0,303 g (1,773 mmol) de 2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 15 ml de dimetilformamida con agitación magnética, a continuación se añadieron 0,253 g (1,773 mmol) de clorhidrato de sarcosina metil éster y 0,741 ml (5,32 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h, y a continuación se trató con 30 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se trituro en 75 ml de isopropanol, las sales se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol, 95/5, v/v). Se obtuvieron 0,107 g

(rendimiento = 26 %) de 2-((imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)(metil)amino)acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 234 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 9,0, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

5

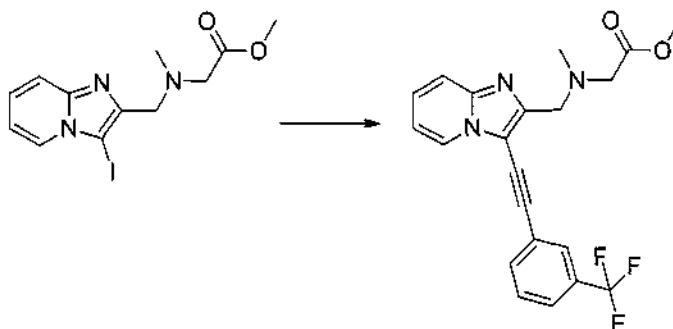
Etapla 2: Preparación del 2-(((3-yodoimidazo[1.2-a]piridin-2-il)metil) (metil)amino)acetato de metilo



10 0,107 g (0,459 mmol) de 2-((imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)(metil) amino)acetato de metilo se disolvieron en 4 ml de acetonitrilo con agitación magnética, a esta solución se añadieron 0,112 g (0,482 mmol) de N-yodosuccinimida. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con 10 ml de agua, a continuación se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, y a continuación se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo 100 %). Se obtuvieron 0,093 g (rendimiento = 46 %) de 2-(((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) (metil)amino)acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM: m/z = 360 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 82 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 1H), 7,03 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

20

Etapla 3: Preparación del 2-(metil((3-((3-(trifluorometil) fenil)etnil)imidazo[1.2-a]piridin-2-il)metil)amino)acetato de metilo (derivado número 72)



25

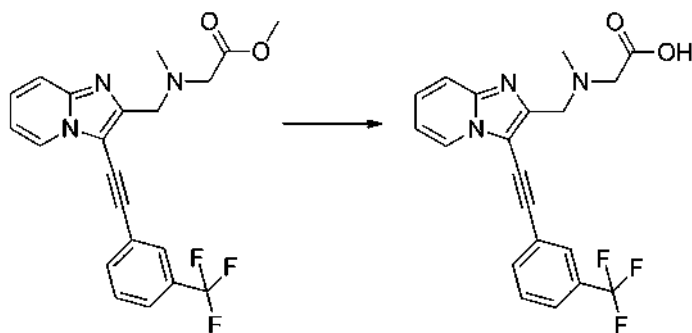
En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 0,093 g (0,212 mmol) de 2-(((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(metil)amino)acetato de metilo se disolvieron en 0,5 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,004 g (0,021 mmol) de yoduro de cobre, 0,037 ml (0,255 mmol) de 3-trifluorometilfenilacetileno y 0,444 ml (3,18 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se desgasificó con argón durante 10 min antes de añadir 0,019 g (0,021 mmol) de Pd₂(dba)₃. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de tratarse diluido con 15 ml de acetato de etilo y se lavó con 2 x 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo 100 %). Se obtuvieron 0,05 g (rendimiento = 57 %) de 2-(metil((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acetato de metilo en forma de un sólido de color marrón claro. CL-EM: m/z = 402 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 96 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,59 (m, 3H), 7,55 - 7,37 (m, 1H), 7,14 (td, J = 6,8, 0,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

35

Los derivados número **101** a **104** se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
101	451,13	Sólido de color amarillo	99	416		8,87 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 15,6, 8,4 Hz, 3H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 7,26 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
102	449,85	sólido de color beige		450		8,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 15,5, 7,8 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
103	431,41	Sólido de color amarillo	99	432		8,83 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 3H), 7,59 (ddd, J = 27,9, 17,8, 8,1 Hz, 3H), 7,26 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
104	465,85	sólido de color marrón	99	466		9,08 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 3H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 14,1, 7,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 15: Preparación del derivado número 73: ácido 2-(metil((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acético

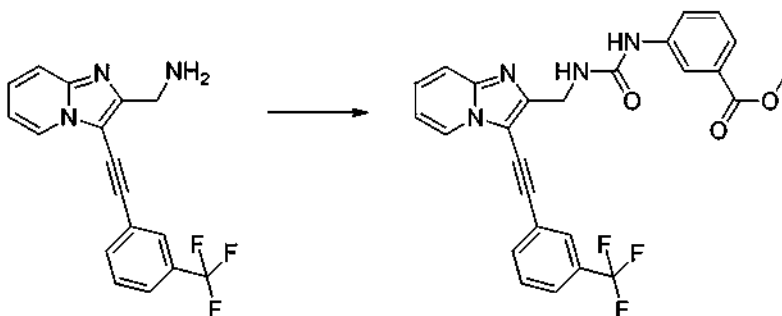


0,22 g (0,543 mmol) de 2-(metil((3-((3-(trifluorometil)fenil) etnil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acetato se disolvieron en 6 ml de una mezcla compuesta de metanol y tetrahidrofurano con agitación magnética, a continuación se añadieron 0,543 ml (0,543 mmol) de una solución acuosa de NaOH 1 M. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se añadieron 0,163 ml (0,163 mmol) de una solución acuosa de NaOH 1 M. La mezcla se agitó a t.a. durante 24 h más antes de tratarse con una solución de 0,04 ml (0,705 mmol) de ácido acético en 10 ml de agua. La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. El sólido formado se aisló mediante filtración, se lavó con 5 ml de agua y se secó en una campana al vacío para dar 0,155 g (rendimiento = 73 %) de ácido 2-(metil((3-((3-(trifluorometil)fenil) etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acético en forma de un sólido de color beige. CL-EM: m/z = 388 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,13 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Los derivados número **105** a **107** se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo.

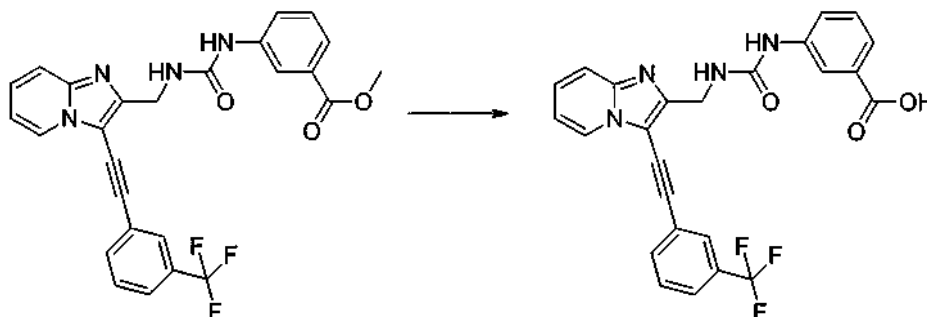
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
105	437,8	sólido de color verde	99	438		9,08 (s, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,63 (s, 2H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,92 (s, 1H), 1,23 (s, 3H).
106	403,36	sólido de color marrón	99	404		8,79 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,88 - 7,71 (m, 3H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2H), 7,22 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,79 (s, 1H), 1,03 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
107	421,8	sólido de color marrón	99	422		8,96 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 24,9, 7,0 Hz, 3H), 7,52 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 16: Preparación del derivado número 74:
3-(3-((3-(3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)ureido)benzoato de metilo



0,15 g (0,477 mmol) de 3-(3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metanamina (preparada de acuerdo con las etapas 1 a 4 del ejemplo 11) se disolvieron en 4 ml de diclorometano con agitación magnética, a continuación se añadieron 0,09 g (0,492 mmol) de benzoato-3-isocianato de metilo. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. El sólido formado se aisló mediante filtración y se lavó con 10 ml de diclorometano. El sólido se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa para dar 0,057 g (rendimiento = 25 %) de 3-(3-((3-(3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) ureido)benzoato de metilo en forma de un polvo de color blanco. CL-EM: m/z = 493 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ), 8,74 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 13,0, 8,5 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

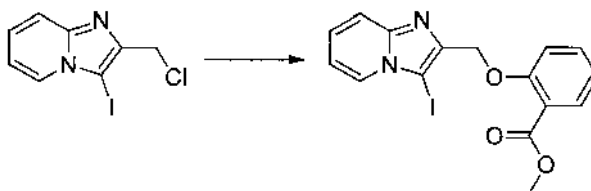
Ejemplo 17: Preparación del derivado número 75: ácido
3-(3-((3-(3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)ureido)benzoico



0,038 g (0,078 mmol) de 3-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metil)ureido)benzoato de metilo se disolvieron en 2 ml de una mezcla metanol / tetrahidrofurano (1/1, v/v) con agitación magnética, a continuación se añadieron 0,931 ml (0,931 mmol) de una solución acuosa de NaOH (1 M) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de tratarse con una solución de 0,053 ml (0,931 mmol) de ácido acético en 10 ml de agua. La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. El sólido formado se aisló mediante filtración, se lavó con 5 ml de agua y se secó bajo una campana al vacío para dar 0,026 g (rendimiento = 70 %) de ácido 3-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil) ureido)benzoico en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: m/z = 479 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 13,0, 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

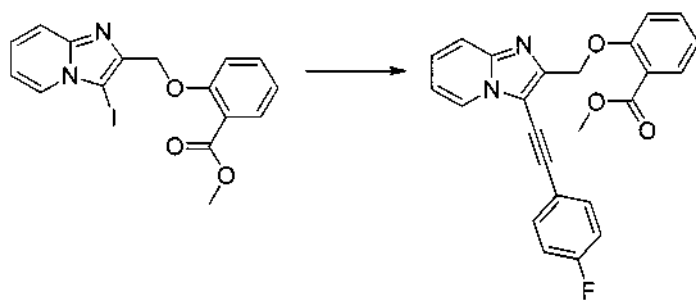
Ejemplo 18: Preparación del derivado n.º 76:
2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo

Etapas 1: Preparación del 2-((3-yodoimidazo[2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo



4 g (13,68 mmol) de 2-(clorometil)-3-yodoimidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en dimetilformamida con agitación magnética, a continuación se añadieron 2,71 ml (20,51 mmol) de 2-hidroxibenzoato de metilo y 6,68 g (20,51 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h antes de verterse sobre 200 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se trituró en 50 ml de éter de diisopropilo, el sólido obtenido se aisló mediante filtración. Se obtuvieron 2,55 g del producto esperado. Por otra parte, una suspensión en fase acuosa se aisló mediante filtración y se lavó con 2 x 30 ml de agua. El análisis confirmó que también se trataba del producto esperado. Los dos lotes se reunieron, y se obtuvieron 5,58 g (rendimiento = 76 %) de 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il) metoxi)benzoato de metilo en forma de un polvo de color blanco. CL-EM: m/z = 409 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,44 (m, 3H), 7,45 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 6,93 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Etapas 2: Preparación del 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo (derivado n.º 76)



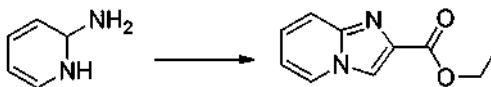
En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 2 g (3,82 mmol) de 2-((3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo se disolvieron en 8 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,074 g (0,382 mmol) de yoduro de cobre, 0,551 g (4,59 mmol) de 1-etnil-4-fluorobenceno y 8 ml (57,3 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se desgasificó con argón durante 10 min antes de añadir 0,35 g (0,382 mmol) de Pd₂(dba)₃. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de tratarse con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo,

1/1, v/v). Se obtuvieron 1,36 g (rendimiento = 84 %) de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo en forma de un sólido de color marrón claro. CL-EM: m/z = 401 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,63 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 4H), 7,48 (ddd, J = 15,9, 11,5, 4,8 Hz, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 7,13 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

5

Los derivados número 77 a 86 se prepararon según la misma concatenación de las etapas 1 a 2.

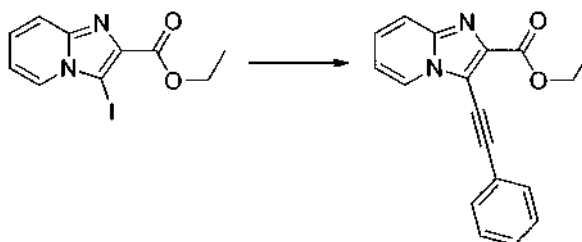
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
77	450,41	sólido de color marrón	99	451		8,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,59 (m, 4H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 14,3, 7,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).
78	382,11	sólido de color amarillo	95	383		RMN ¹ H (DMSO-D6): 8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,57 (m, 4H), 7,57 - 7,35 (m, 6H), 7,14 (tt, J = 10,1,5,0 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).
79	407,21	sólido	92	408		8,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 - 7,82 (m, 2H), 7,79 - 7,59 (m, 3H), 7,50 (td, J = 8,1,3,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).
80	381,40	aceite de color marrón	93,1	382		8,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 5H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,58 (s, 2H).
81	450,41	sólido de color marrón	99	451		8,81 - 8,71 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 - 7,61 (m, 4H), 7,58 - 7,30 (m, 4H), 7,16 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).
82	382,41	sólido de color marrón	95	383		8,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,75 - 7,59 (m, 3H), 7,52 - 7,39 (m, 4H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).
83	450,41	sólido de color marrón	96	451		8,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 7,73 (dt, J = 13,9, 7,8 Hz, 3H), 7,56 - 7,41 (m, 1H), 7,27 - 7,09 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).
84	324,38	sólido de color naranja	99	325		8,64 (dd, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,59 (m, 3H), 7,53 - 7,40 (m, 4H), 7,30 (ddd, J = 7,5, 5,8, 2,2 Hz, 2H), 7,21 - 7,04 (m, 3H), 6,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H).
85	367,38	sólido	97	368		8,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 4H), 7,33 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H).
86	431,41	sólido de color beige	>99	432		8,75 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,62 (m, 7H), 7,58 - 7,40 (m, 2H), 7,15 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70 (s, 2H).

Ejemplo 19: Preparación del derivado número 87: 3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoato de metilo**Etapas 1: Preparación del imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo**

3 g (31,9 mmol) de 2-aminopiridina se disolvieron en 65 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética. La adición de 4,44 ml (31,9 mmol) de bromopiruvato de etilo provocó la precipitación de un sólido. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h. Tras volver a t.a., el sólido se aisló mediante filtración y se capturó en 65 ml de etanol para agitarse a temperatura de reflujo en 65 ml de etanol durante 16 h. Tras volver a t.a., el sólido se aisló mediante filtración. El filtrado se colocó sobre hielo para facilitar la cristalización del producto, que se recogió mediante filtración y así una y otra vez hasta que la fase líquida quedó limpia. El sólido se lavó con 30 ml de éter de isopropilo y se secó bajo una campana al vacío para dar 5,14 g (rendimiento = 84 %) de imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco. CL-EM: m/z = 191 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas 2: Preparación del 3-yodoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

2,405 g (12,16 mmol) de imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo se disolvieron en 60 ml de acetonitrilo con agitación magnética, a esta solución se añadieron 3,01 g (13,38 mmol) de N-yodosuccinimida. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con 50 ml de una solución acuosa de Na₂S₂O₅ a 100 mg/ml. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó mediante adición de NaHCO₃ en porciones y a continuación se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. El conjunto de fases orgánicas se combinó y a continuación se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, y a continuación se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío para obtener 1,59 g (rendimiento = 41 %) de 3-yodoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 317 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

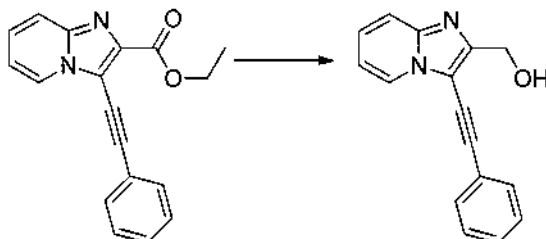
Etapas 3: Preparación del 3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 1,82 g (5,77 mmol) de 3-yodoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo se disolvieron en 6 ml de dimetilformamida con agitación magnética. A esta solución se añadieron: 0,11 g (0,577 mmol) de yoduro de cobre, 0,776 ml (6,93 mmol) de fenilacetileno y 6 ml (43 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se desgasificó con argón durante 10 min antes de añadir 0,529 g (0,577 mmol) de Pd₂(dba)₃. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de filtrarse sobre celite. La celite se lavó con 50 ml de acetato de etilo, a continuación el filtrado se lavó con 2 x 50 ml de agua. Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo,

la combinación de fases orgánicas se lavó con 70 ml de una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó

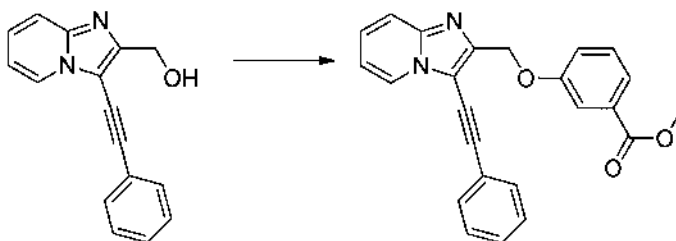
directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo, 6/4, v/v). Se obtuvieron 1,28 g (rendimiento = 57 %) de 3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: $m/z = 291$ (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 93 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 22,1, 6,2$ Hz, 3H), 7,53 (dd, $J = 17,6, 6,9$ Hz, 4H), 7,23 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 1,36 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas 4: Preparación del 3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol



En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 0,078 g (1,984 mmol) de LAH se disolvieron en 1,4 ml de tetrahidrofurano, a continuación, con agitación magnética intensa, se añadió gota a gota una solución de 0,3 g (0,992 mmol) de 3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo en 3,3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min a continuación se añadieron con cuidado 0,2 ml de agua, seguido de una solución de 0,2 ml de ácido sulfúrico en 1,5 ml de agua. Tras la separación, la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo, a continuación la combinación de fases orgánicas se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 40 % a 30 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,076 g (rendimiento = 30 %) de 3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: $m/z = 249$ (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 97 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,59 (dt, $J = 6,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,77 - 7,56 (m, 3H), 7,56 - 7,32 (m, 4H), 7,11 (td, $J = 6,8, 1,1$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H).

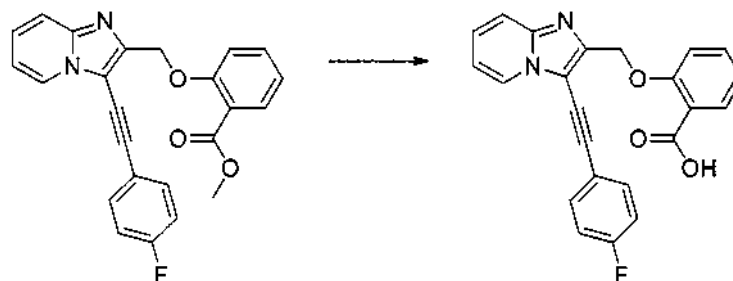
Etapas 5: Preparación del 3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (derivado n.º 87)



0,09 g (0,594 mmol) de 3-hidroxibenzoato de metilo se disolvieron en 1 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética, a continuación se añadieron 0,312 g (1,188 mmol) de trifetilfosfina y 0,231 ml (1,188 mmol) de DIAD. La mezcla se agitó a t.a. durante 15 min, a continuación se añadió una solución de 0,076 g (0,297 mmol) de 3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol en 4 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Una mezcla de 0,09 g (0,594 mmol) de 3-hidroxibenzoato de metilo, se añadieron 0,312 g (1,188 mmol) de trifetilfosfina y 0,231 ml (1,188 mmol) de DIAD disueltos en 1 ml de tetrahidrofurano, y el medio de reacción se agitó a t.a. durante 2 h más. El medio de reacción se trató con 10 ml. La fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de acetato de etilo, a continuación la combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró

al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 70 % a 40 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 0,048 g (rendimiento = 42 %) de 3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: $m/z = 383$ (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 17,0, 7,2$ Hz, 4H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 6H), 7,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 20: Preparación del derivado n.º 88: ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoico

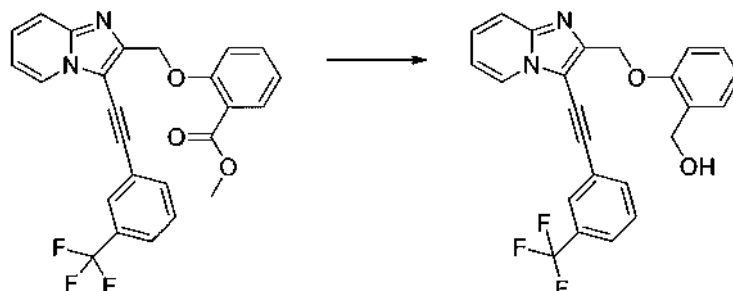


0,65 g (1,542 mmol) de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a] piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo se disolvieron con agitación magnética en 30 ml de una mezcla compuesta de etanol y tetrahidrofurano (1/1, v/v) después se añadieron 15,42 ml (15,42 mmol) de una solución acuosa de NaOH 1 N. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de añadir 20 ml de agua y después 0,883 ml (15,42 mmol) de ácido acético. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se lavó con 10 ml de agua y se secó bajo una campana al vacío para dar 0,518 g (rendimiento = 81 %) de ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metoxi) benzoico en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 387 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,59 (m, 4H), 7,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H).

Los derivados número **89 a 93** se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
89	436,38	sólido	99	437	435	12,71 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,58 (m, 5H), 7,48 (dd, J = 13,1, 6,6 Hz, 3H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H).
90	436,38	sólido de color marrón	99	437		12,66 (s, 1H), 8,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 - 7,84 (m, 3H), 7,84-7,60 (m, 3H), 7,57 - 7,42 (m, 1H), 7,30-7,05 (m, 3H), 5,45 (s, 2H).
91	390,37	sólido de color marrón	98	369		8,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 3H), 7,45 (s, 4H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H).
92	390,37	sólido de color amarillo	98	369		8,64 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,62 (m, 3H), 7,56 - 7,37 (m, 4H), 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 - 6,98 (m, 3H), 6,94 - 6,72 (m, 1 H), 5,28 (s, 2H).
93	368,39	sólido de color amarillo	98,6	369		13,02 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,59 (m, 4H), 7,59 - 7,32 (m, 7H), 7,15 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H).

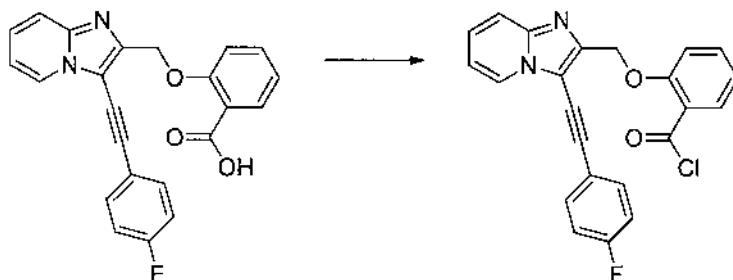
Ejemplo 21: Preparación del derivado n.º 94: (2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) fenil)metanol



En un matraz de fondo redondo bajo corriente de argón, 0,16 g (0,352 mmol) de 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo se disolvieron en 4 ml de tetrahidrofurano con agitación magnética, la mezcla se enfrió a 0°C y después se añadieron 0,148 ml (0,492 mmol) de RED-Al. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min antes de diluirse con 15 ml de acetato de etilo y se vertió en 20 ml de agua. Con agitación intensa, se añadió lentamente 1 ml de una solución acuosa de NaOH (32 % en masa). Tras la separación, la fase orgánica se lavó con 2 x 10 ml de agua. Las fases acuosas se extrajeron con 2 x 5 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na₂SO₄ que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por trituración en 10 ml de éter de diisopropilo. El sólido se aisló por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,091 g (rendimiento = 58 %) de (2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) fenil) metanol en forma de un sólido de color marrón claro. CL-EM: m/z = 425 (M+2H⁺); pureza UV a 254 nm = 94 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 14,3, 7,8 Hz, 3H), 7,55 - 7,43 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 7,03 - 6,86 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,98 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

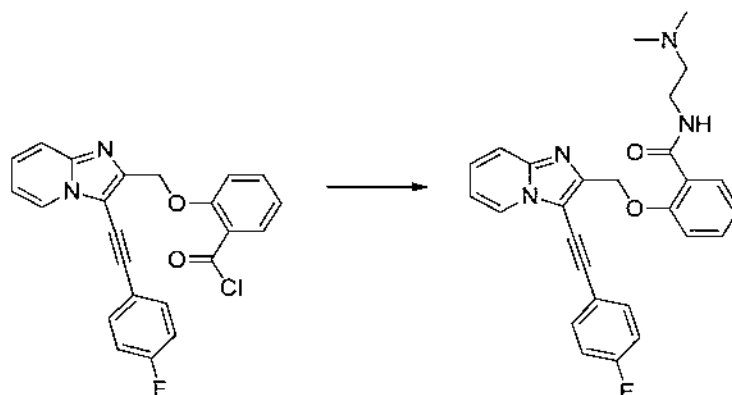
Ejemplo 22: Preparación del derivado número 95: N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzamida

Etapas 1: Preparación del cloruro de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoilo



0,6 g (1,553 mmol) de ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a] piridin-2-il) metoxi)benzoico se suspendieron en 20 ml de diclorometano con agitación magnética, la mezcla se introdujo en un baño a 0 °C, a continuación se añadieron gota a gota 0,408 ml (4,66 mmol) de cloruro de oxalilo, finalmente, se añadieron algunas gotas de dimetilformamida. Se retiró el baño frío, y a continuación la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El medio de reacción se concentró al vacío y se utilizó inmediatamente en la etapa siguiente.

Etapla 2: Preparación del N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1.2-a]piridin-2-il)metoxi)benzamida (derivado n.º 95)



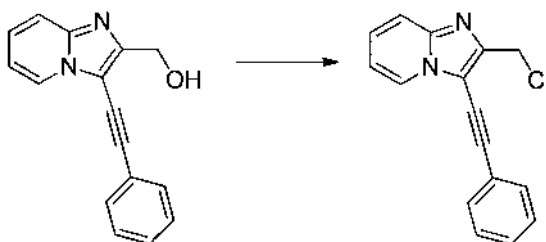
0,896 ml (7,76 mmol) de N,N-dimetiletano-1,2-diamina se disolvieron en 8 ml de diclorometano con agitación magnética, se añadieron 0,449 g (0,776 mmol) de cloruro de 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1.2-a]piridin-2-il)metoxi)benzoilo y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h antes de concentrarse al vacío. El residuo bruto se purificó por trituración en 20 ml de éter de diisopropilo. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con 10 ml de agua y se secó al vacío. Se obtuvieron 0,178 g (rendimiento = 50 %) de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1.2-a]piridin-2-il)metoxi)benzamida en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 457 (MH⁺); pureza UV a 254 nm = 98 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 3H), 7,57 - 7,39 (m, 3H), 7,32 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,5 (1 H enmascarado bajo el pico del disolvente), 2,25 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,92 (s, 6H).

El derivado número **96** se obtuvo según el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
96	401,39	sólido	97,5	402		10,97 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 5,4, 3,5 Hz, 2H), 7,55 - 7,26 (m, 5H), 7,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H).

Ejemplo 23: Preparación del derivado n.º 97: N-(3-((3-(fenil etnil)imidazo[1.2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil) metano sulfonamida

Etapla 1: Preparación de 2-(clorometil)-3-(feniletinil)imidazo[1.2-a]piridina



0,238 g (0,949 mmol) de (3-(feniletinil)imidazo[1.2-a]piridin-2-il) metanol se disolvieron en 5 ml de diclorometano con agitación magnética, a continuación se añadieron 0,346 ml (4,75 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla obtenida se agitó a t.a. durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se capturó en 20 ml de una mezcla compuesta de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1/1, v/v). Tras la separación, la fase acuosa se extrajo con

10 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 10 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,246 g (rendimiento = 96 %) de 2-(clorometil)-3-(fenil etinil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color marrón. CL-EM: $m/z = 267$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 98 %.

5

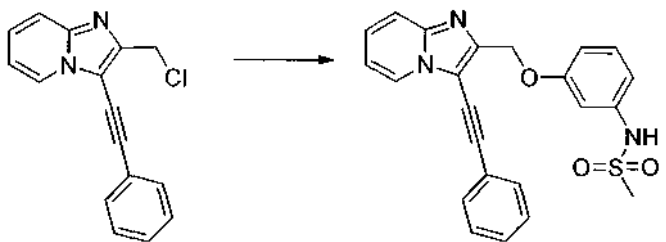
Etapla 2: Preparación del N-(3-hidroxifenil) metanosulfonamida



10 2 g (18,33 mmol) de 3-aminofenol se disolvieron en 6 ml de piridina con agitación magnética, la mezcla se enfrió a 10 °C y después se añadieron 1,8 ml (23,26 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. Se retiró el baño frío, y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h antes de diluirse con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrajo con 50 ml de una solución acuosa de NaOH (0,5 N). La fase acuosa básica se lavó con 2 x 100 ml de acetato de etilo y a continuación se acidificó hasta pH = 2-3 por adición de una solución acuosa de HCl 1 N. La fase acuosa acidificada se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de NaCl y posteriormente se secó con Na_2SO_4 que a continuación se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 3,3 g (rendimiento = 80 %) de N-(3-hidroxifenil)metanosulfonamida en forma de un aceite. CL-EM: $m/z = 186$ (M-H^+); pureza UV a 254 nm = 81 %.

20

Etapla 3: Preparación del N-(3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil)metanosulfonamida (derivado número 97)



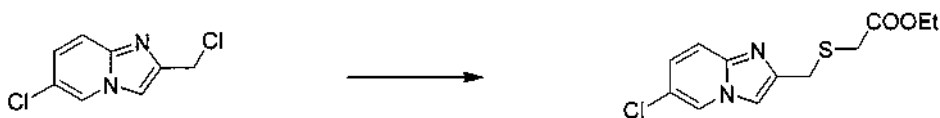
25

0,094 g (0,352 mmol) de 2-(clorometil)-3-(feniletinil)imidazo[1,2-a] piridina se disolvieron en 2 ml de dimetilformamida con agitación magnética, se añadieron 121 mg (0,529 mmol) de N-(3-hidroxifenil) metanosulfonamida y 0,172 g (0,529 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h antes de tratarse con 15 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 que posteriormente se eliminó por filtración. El filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa y se obtuvieron 0,028 g (rendimiento = 18 %) de N-(3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)fenil) metano sulfonamida en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: $m/z = 418$ (MH^+); pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 9,53 (s, 1H), 8,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,57 (m, 3H), 7,54 - 7,33 (m, 4H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,14 (s, 3H).

35

Ejemplo 24: Preparación del derivado n.º 111: 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometil)fenil)etinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metiltio)acetato de etilo

Etapla 1: Preparación de 2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acetato de etilo



45

20 g (99 mmol) de 6-cloro-2-(clorometil)imidazo[1,2-a]piridina, 0,746 g (4,97 mmol) de yoduro de sodio y 64,8 g (199 mmol) de carbonato de cesio se introdujeron en 500 ml de acetonitrilo. La solución se agitó a temperatura ambiente (t.a.) durante 3 horas. El mineral precipitado se filtró, y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido marrón obtenido se disolvió en 300 ml de acetato de etilo, se lavó con 3 x 100 ml de agua y se purificó directamente sobre un lecho de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Se obtuvieron 28,74 g (rendimiento = 100 %) de 2-((6-cloroimidazo[1,2-a]

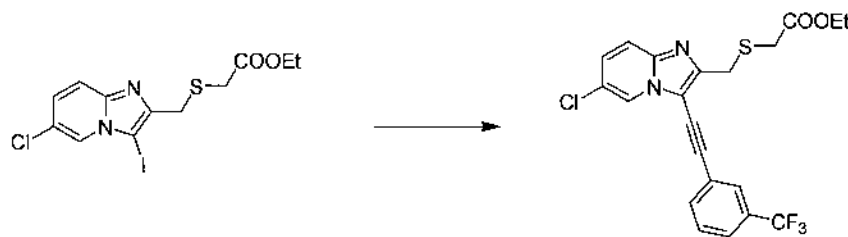
piridin-2-il)metiltio)acetato de etilo en forma de un sólido de color naranja. CL-EM: $m/z = 285$ (MH^+) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,79 (dd, $J = 2,1$ 0,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,6$, 2,1 Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

5 Etapa 2: Preparación de 3-yodo-2-(yodometil)imidazo[1,2-a]piridina



Se añadieron 24,5 g (86 mmol) de 2-((6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio) acetato de etilo a 400 ml d'acetonitrilo seguido por la adición de 20,32 g (90 mmol) de N-yodosuccinimida. La solución se agitó a t.a. durante 1 hora. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo obtenido se agitó intensamente en 250 ml de agua y 200 ml de éter de isopropilo. Le sólido precipitado se filtró y se lavó con 2 x 30 ml de agua y 2 x 30 ml de éter de isopropilo. Se obtuvieron 33,93 g (rendimiento = 88 %) de 3-yodo-2-(yodometil)imidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color marrón. CL-EM: $m/z = 411$ (MH^+) pureza UV a 254 nm = 91,3 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,40 (dd, $J = 1,9$, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 9,5$, 0,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,5$, 2,0 Hz, 1H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometil) fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acetato de etilo



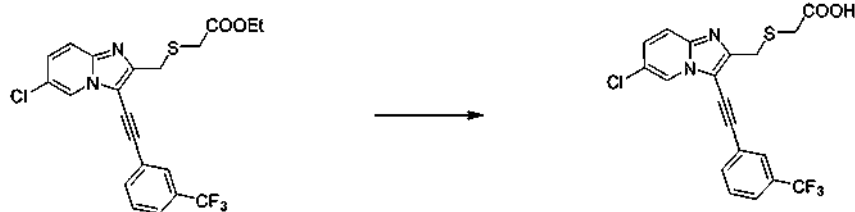
Bajo atmósfera de argón, 27 g (59,8 mmol) de 2-((6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acetato de etilo, 9,51 ml (65,8 mmol) de 1-etinil-3-(trifluorometil)benceno, 1,139 g (5,98 mmol de yoduro de cobre y 125 ml (897 mmol) de trietilamina se introdujeron en 100 ml de DMF. Se hizo burbujear el argón en la solución durante 10 min., a continuación se añadieron 2,74 g (2,99 mmol) de $Pd_2(dba)_3$. La mezcla se agitó durante 1 hora a t.a. El catalizador se filtró sobre papel plegado, la solución se vertió sobre 300 ml de agua, se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 3 x 150 ml de agua y 1 x 150 ml de salmuera, se secó con Na_2SO_4 , que se eliminó posteriormente mediante filtración, y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre un lecho de sílice, y se eluyó con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtuvieron 23,21 g (rendimiento = 85 %) de 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metiltio)acetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: $m/z = 453$ (MH^+) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,91 (dd, $J = 1,9$, 0,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 14,3$, 9,4, 4,3 Hz, 3H), 7,47 (dd, $J = 9,5$, 2,0 Hz, 1H), 4,18 - 3,93 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Los derivados **108** a **110** y **112** a **114** se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	$M-H^+$	
108	418,43	sólido de color marrón	99	419		8,72 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,86 - 7,60 (m, 3H), 7,52 - 7,37 (m, 1H), 7,13 (td, $J = 6,8$, 1,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 4.03 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,11

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
109	434,43	Aceite de color marrón	99	435		8,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,56 (m, 4H), 7,45 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 1,11 (t, J =
110	402,87	sólido de color naranja	92	403		8,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 12,9, 5,8 Hz, 4H), 3,45 (s, 2H), 1,11
112	468,88	Sólido de color amarillo	99	469,1		8,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 9,5, 1,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H),
113	447,47	Aceite de color marrón	96,2	448,1		8,74 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 15,5, 8,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (p, J = 7,3 Hz, 4H), 3,61 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,19 - 0,98 (m, 5H).
114	448,46	sólido de color beige	99	449,1		8,32 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,77 (m, J = 21,6 Hz, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (q, J = 31,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,46 (s, 2H),

Ejemplo 25: Preparación del derivado n.º 118: ácido 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metiltio)acético



5

Se añadieron 16 g (35,3 mmol) de 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acetato de etilo a 75 ml de etanol y 75 ml de tetrahidrofurano antes de añadir 4,24 ml (42,4 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 %. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas, pero 50 ml de agua se añadieron después de 30 min para solubilizar el sólido precipitado. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo obtenido se diluyó con 250 ml de agua y 50 ml de éter de isopropilo, después la solución se llevó a un pH ácido mediante la adición de 2,53 ml (44,2 mmol) de ácido acético. El sólido obtenido se filtró, y después se lavó con agua y éter de diisopropilo. Se obtuvieron 12,45 g (rendimiento = 83 % de ácido 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometil) fenil)etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acético en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 425 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,63 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 9,5, 1,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,40 (s, 2H).

15

Los derivados **115** a **117**, **119** y **120** se prepararon según el mismo protocolo

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
115	390,38	Sólido de color amarillo	99	391	389	8,73 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,59 (m, 3H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 7,13 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,20 - 3,98 (m, 2H), 3,40 (s, 2H).
116	406,38	sólido	97	407	405	12,62 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,52 (m, 4H), 7,45 (dd, J = 8,0, 7,0 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 14,8, 8,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,40
117	374,82	Sólido de color naranja	99	375		12,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,6, 5,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,04 (s,
119	440,82	sólido de color amarillo pálido	97	441,1	439	12,64 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,39 (s, 2H)
120	420,41	sólido	99	421,6	419,6	8,32 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,24

Ejemplo 26: Preparación del derivado n.º 121: 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) metilsulfonil)acetato de etilo

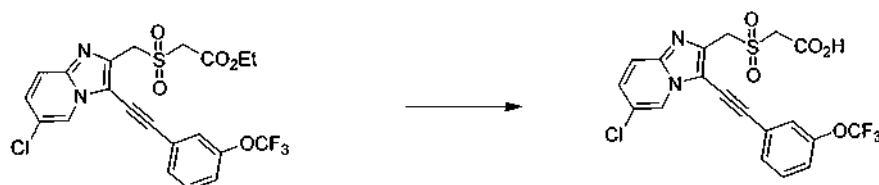


- 40 mg (0,096 mmol) de 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acetato de etilo se disolvieron en 1 ml de acetona seguido por la adición de 8,03 mg (0,096 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La solución se enfrió a 0°C antes de añadir una solución de 118 mg (0,096 mmol) de oxona en 1 ml de agua. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 horas. La solución se lavó con 5 ml de agua, y el sólido obtenido se filtró y se lavó con 5 ml de agua y 2 ml de éter de isopropilo. Se obtuvieron 29 mg (rendimiento = 64 %) de 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilsulfonil) acetato de etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM: m/z = 451 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 94,6 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 13,6, 7,8 Hz, 3H), 7,62 - 7,45 (m, 1H), 7,21 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,19 (dd, J = 14,1 7,0 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

El derivado **122** se preparó según el mismo protocolo.

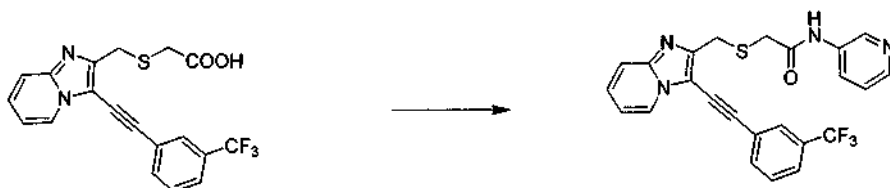
N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
122	500,88	Sólido de color gris	99	501	499	9,01 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 17,1 9,6 Hz, 3H), 7,65 - 7,46 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 27: Preparación del derivado n.º 123: ácido 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilsulfonyl)acético



100 mg (0,200 mmol) de 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometoxi) fenil)etnil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilsulfonyl)acetato de etilo se disolvieron en 2 ml de etanol antes de añadir 0,060 ml (0,599 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 %. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 horas. La solución se vertió sobre 10 ml de agua, se acidificó a pH ácido con ácido acético, se extrajo con 2 x 5 ml de diclorometano, la combinación de fases orgánicas se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. Se obtuvieron 76 mg (rendimiento = 80 %) de ácido 2-((6-cloro-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilsulfonyl)acético en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 473 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 14,72 - 12,20 (m, 1H), 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 3H), 7,62 - 7,45 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,42 (s, 2H).

Ejemplo 28: Preparación del derivado n.º 124: N-(piridin-3-il)-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acetamida



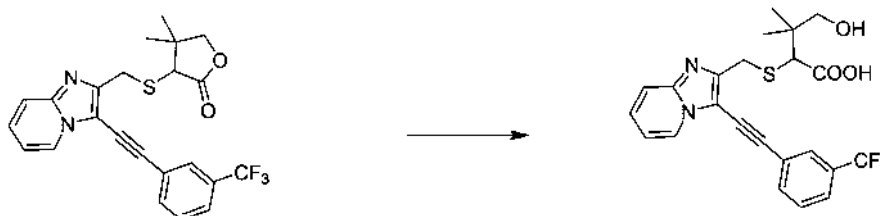
141 mg (0,358 mmol) de ácido 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil) imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metiltio)acético se disolvieron en 5 ml de diclorometano seguido por la adición de 0,094 ml (1,073 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. La solución se agitó a t.a. durante 2 horas, a continuación el disolvente se evaporó al vacío. El residuo obtenido se capturó en 5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 99 mg (0,715 mmol) de carbonato de sodio seguido por la adición de 40,4 mg (0,429 mmol) de 3-aminopiridina. La solución se agitó a t.a. durante 16 horas. A continuación, la mezcla se vertió sobre 15 ml de agua, se extrajo 3 veces con 15 ml de acetato de etilo, la combinación de fases orgánicas se lavó con 20 ml de salmuera, a continuación se secó con Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano / metanol, 100 % a 90 % de diclorometano, v/v). Se obtuvieron 89 mg de N-(piridin-3-il)-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio) acetamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM: m/z = 467 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 95 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 16,4, 4,5 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,3, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,60 (m, 3H), 7,60 - 7,35 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,26 (s, 2H).

Los derivados **125** a **128** se prepararon según el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
125	390,31	Sólido de color amarillo pálido	99	391	389	10,13 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 16,4, 4,5 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (ddd, J = 8,3, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,60 (m, 3H), 7,60 - 7,35 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,26 (s, 2H).
126	482,48	Sólido de color amarillo	99	483	481	10,30 (s, 1H), 8,73 - 8,59 (m, 2H), 8,22 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,3, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 3H), 7,56 - 7,37 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,13
127	451,89	sólido	98	452		8,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,05 (dt, J = 14,2,
128	467,89	sólido	97	468		8,92 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,11-2,99 (m, 2H), 0,96 (t, J

Ejemplo 29: Preparación del derivado n.º 129: ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)butanoico

5



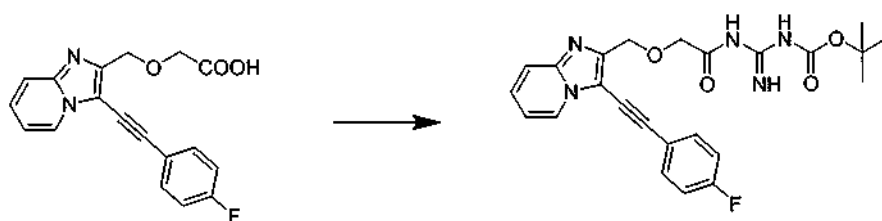
130 mg (0,303 mmol) de 4,4-dimetil-3-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)dihidrofuran-2(3H)-ona se disolvieron en 2 ml de metanol y 2 ml de tetrahidrofurano seguido por la adición de 0,334 ml (0,334 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La solución se agitó durante 16 horas. Se acidificó a pH ácido con ácido acético, y se diluyó con agua hasta la precipitación de un sólido, que a continuación se filtró y se lavó con agua. Se obtuvieron 115 mg de ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio) butanoico en forma de un sólido de color marrón pálido. CL-EM: m/z = 447 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 8,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,16 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,70 (sl, 1H), 4,58 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 0,86 (s, 3H), 0,82 (s, 3H)

Ejemplo 30: Preparación del derivado n.º 130: 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio)etanol

Bajo atmósfera de argón, 200 mg (0,446 mmol) de 2-((3-((3-(trifluorometil) fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metiltio) acetato de etilo se disolvieron en 4 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 33,9 mg (0,892 mmol) de LiAlH_4 . La solución se calentó a 50°C durante 1 hora. Se añadieron 0,030 ml de agua lentamente, seguido por la adición de 0,030 ml de hidróxido de sodio 6 N, a continuación 0,1 ml de agua. Después de 30 min de agitación, el precipitado se filtró, y se lavó con acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, a continuación se secó con Na_2SO_4 que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El sólido obtenido se trituró en acetato de etilo, se filtró y a continuación se lavó con acetato de etilo. Se obtuvieron 50 mg (rendimiento = 28 %) de 2-((3-((3-(trifluorometil) fenil) etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metiltio) etanol en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: $m/z = 407$ (MH^+) pureza UV a 254 nm = 89 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,84 (t, 1H), 3,96 (s, 5H), 3,60 (m, 2H), 2,67 (t, 2H).

El derivado **131** se preparó según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	M-H^+	
131	410,84	sólido de color beige	99	410,9		8,95 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 4,84 (t, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,59 (q, 2H), 2,67

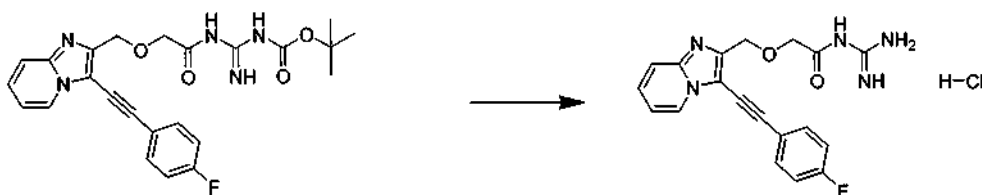
Ejemplo 31: Preparación del derivado n.º 132: N-(N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida

200 mg de ácido 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético, 200 mg (0,617 mmol) de PyBOP y 118 mg (0,740 mmol) de guanidina-BOC se introdujeron en 2 ml de DMF. A continuación se añadieron 0,258 ml (1,850 mmol) de trietilamina, y la reacción se agitó a t.a. durante 4 horas. La mezcla se vertió en 10 ml de agua y 5 ml de heptano con agitación. El sólido obtenido se filtró y se lavó con 2 ml de agua y 1 ml de heptano. Se obtuvieron 220 mg (rendimiento = 77 %) de N-(N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil) imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida en forma de un sólido de color gris. CL-EM: $m/z = 466$ (MH^+) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 8,71 (t, $J = 37,0$ Hz, 3H), 7,86 - 7,62 (m, 3H), 7,51 - 7,37 (m, 1H), 7,30 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,13 (dd, $J = 6,7, 6,0$ Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

El derivado **133** se preparó según el mismo protocolo.

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
133	531,55	Sólido de color amarillo	99	532,2	530,2	10,98 (s, 1H), 8,78 (t, J = 25,6 Hz, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 17,7, 8,3 Hz, 3H), 7,52 - 7,38 (m, 1H), 7,13 (td, J = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,38

Ejemplo 32: Preparación del derivado n.º 134: Clorhidrato de N-carbamimidoil-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida

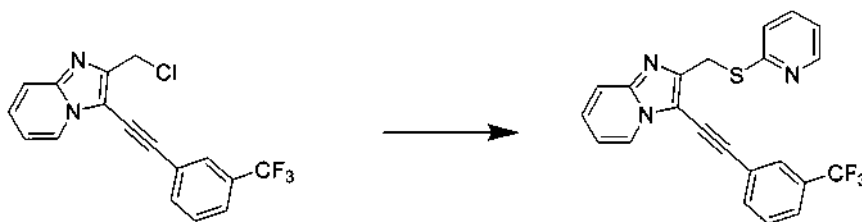


190 mg (0,408 mmol) de N-(N-(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida se disolvieron en 2 ml de etanol antes de añadir 1,020 ml (4,08 mmol) de solución de ácido clorhídrico en dioxano 4 N. La solución se calentó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío. Mediante enfriamiento, el sólido cristalizado se filtró y se lavó con etanol. Se obtuvieron 85 mg (rendimiento = 52 %) de clorhidrato de N-carbamimidoil-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM: m/z = 366 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 28,4 Hz, 4H), 7,92 - 7,71 (m, 4H), 7,44 - 7,31 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 4,40 (s, 2H).

El derivado **135** se preparó según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
135	467,90	Sólido de color gris claro	99	432,1		11,80 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,62 - 8,05 (m, 5H), 8,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, = 7,9 Hz, 7,72 (dd, J = 12,8, 4,9 Hz, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,24 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,16

Ejemplo 33: Preparación del derivado n.º 138: 2-((piridin-2-iltio)metil)-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridina



150 mg (0,421 mmol) de 2-(clorometil)-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridina se disolvieron en 5 ml de acetonitrilo seguido por la adición de 96 mg (0,842 mmol) de piridina-2-tiol y 274 mg (0,842 mmol) de carbonato de cesio. La solución se agitó a t.a. durante 2h30. La mezcla se vertió a continuación sobre 40 ml de agua, y a continuación se extrajo 3 veces con 15 ml de acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se lavó con 30 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con 30 ml de salmuera y a continuación se secó con

Na₂SO₄ que posteriormente se eliminó por filtración y el filtrado obtenido se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida con un cartucho de gel de sílice (eluyente: gradiente de heptano / acetato de etilo, de 80 % a 70 % de heptano, v/v). Se obtuvieron 129 mg (rendimiento = 74 %) de 2-((piridin-2-iltio)metil)-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a] piridina en forma de un sólido de color beige.

CL-EM: m/z = 410 (MH⁺) pureza UV a 254 nm = 99 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,52 - 8,37 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 41,7, 4,5 Hz, 4H), 7,43 (s, 2H), 7,13 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H).

Los derivados **136** y **137** se prepararon según el mismo protocolo:

N.º	Peso molecular g/mol	Aspecto	Pureza CLEM UV a 254 nm	Espectrometría de masas m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
136	417,47	Sólido de color marrón claro	94	417,9		8,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,15 (td, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,16 (t, J = 8,0 Hz,
137	412,43	sólido de color beige	99	413,1		8,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 7,4, 6,3 Hz, 3H), 7,48 (dd, J = 13,5, 5,9 Hz, 2H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 4,9, 3,5 Hz, 1H), 4,78 (d, J =

Ensayo de estimulación de la secreción de insulina por las células INS1

Los diferentes compuestos se sometieron a ensayo en la línea beta pancreática INS-1 para evaluar su capacidad para potenciar la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. Muy brevemente, las células se cultivan en el medio de cultivo, RPMI 1640 glucosa 10 mM que contiene piruvato de sodio 1 mM, 50 µM de 2-mercaptoetanol, 2 mM de glutamina, 10 mM de HEPES, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y 10 % de suero de feto de ternera inactivado, tal como se describe en Asfari y al. [9]. Para el ensayo de secreción de insulina, las células INS-1 se sembraron y se cultivaron en una placa de 96 pocillos. Después de 3 días de cultivo a 37°C en una atmósfera húmeda (95 % aire/ 5 % CO₂), el medio se retiró, y las células se incubaron durante 16 h en medio que contenía glucosa 5 mM y 1 % de suero de feto de ternera inactivado. El día del ensayo, las células se lavaron con un tampón Krebs (pH 7,4) que contenía 0,1 % de albúmina bovina y se preincubaron durante 30 minutos a 37°C en este mismo tampón que contenía glucosa 2,8 mM. Por último, las células se volvieron a lavar con tampón Krebs y después se incuban durante 1 hora en el tampón del ensayo de secreción (Krebs pH 7,4 que contenía 0,1 % de albúmina bovina y glucosa 3,5 mM y las moléculas a evaluar). Al finalizar el ensayo, se recuperó el sobrenadante celular para medir en el mismo la insulina secretada mediante un kit ELISA utilizando un anticuerpo dirigido contra insulina de rata (ELISA Alpco Cat n° 80-INSRTH-E10). Cada condición se sometió a ensayo por triplicado. La glucosa 3,5 mM, el GLP-1 10⁻⁷M y la mezcla de Forskoline 10⁻⁷/ IBMX 10⁻⁵M se usaron como controles positivos del ensayo. Un compuesto estimula la secreción de insulina si este factor es igual o superior a 130 % del valor del control para una dosis de glucosa dada.

N.º de derivado	INS-1 % del ctrl a 50 µM	INS-1 % del ctrl a 10 µM	Nº de derivado	INS-1 % del ctrl a 50 µM	INS-1 % del ctrl a 10 µM
1	211	121	79	152	128
2	333	127	81	134	142
3	472	130	87	167	182
5	195	180	88	263	138
9	175	116	92	211	135
12	204	123	101	111	163
14	242	100	102	107	176
25	226	134	110	140	162
26	246	138	111	173	136

N.º de derivado	INS-1 % del ctrl a 50 μ M	INS-1 % del ctrl a 10 μ M	Nº de derivado	INS-1 % del ctrl a 50 μ M	INS-1 % del ctrl a 10 μ M
39	137	121	112	256	150
54		203	113	112	136
55	135	130	117	137	130
58	233	127	129	146	109
59	220	134	130	114	150
72	151	172	131		131
76	202	156	135		131
78	152	197			

Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tienen, por tanto, un efecto significativo para la potenciación de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa por las células INS-1 pancreáticas. Los valores están comprendidos entre 131 % y más de 450 % de activación independientemente de la dosis considerada.

5

Estudio del efecto sobre la producción hepática de glucosa

Material y método:

- 10 Se aislaron hepatocitos a partir de hígado de rata Wistar en ayuno 24 h después de la perfusión de colagenasa en la vena porta. 1) Los hepatocitos recién aislados se sembraron en placas de 6 pocillos revestidas de colágeno y que contenían medio de unión (medio Williams). Tras la unión, el medio se sustituyó por medio RPMI 1640 sin glucosa que contenía hidrocortisona ($7,10^{-5}$ M) para una duración de 16 a 18 h. Al día siguiente, se llevó a cabo el ensayo de producción hepática de glucosa en medio Krebs durante 3 h. Las condiciones iniciales son las células incubadas
- 15 solamente con Krebs, las condiciones estimuladas son las células cultivadas en Krebs+ lactato+ piruvato, las condiciones de productos son las células expuestas a los compuestos químicos en un medio krebs/lactato/piruvato. Cuando los compuestos están disueltos en DMSO, todas las condiciones del ensayo se realizan en presencia de una concentración final del 0,1 % de DMSO. El control positivo del ensayo es el mercaptopicolinato, conocido por su acción
- 20 inhibidora sobre la producción hepática de glucosa a través de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. Para los tratamientos a corto plazo, los compuestos se incubaron durante 3 h. Para los tratamientos a largo plazo, los compuestos se incubaron 20 h en el momento de la puesta en cultivo de los hepatocitos en RPMI y añadidos posteriormente de nuevo durante el ensayo de producción hepática durante 3 h. Al finalizar las 3 h de incubación, se recuperó el sobrenadante para medir la glucosa según un método colorimétrico que utilizan la glucosa oxidasa. Las células se lisaron mediante una solución acuosa de NaOH al 0,1 % para medir la cantidad de proteína por el método de
- 25 Lowry. Los resultados se expresan en glucosa por mg de proteína. Un compuesto inhibe la producción hepática de glucosa si este factor es inferior o igual al 75 % del valor del control.

Incubación 3 h

Nº de derivado	HGP % del ctrl a 100 μ M	HGP % del ctrl a 50 μ M	Nº de derivado	HGP % del ctrl a 100 μ M	HGP % del ctrl a 50 μ M
1	56	70	87	25	43
3	60	73	88	50	67
4	74	81	89	33	78
7	45	55	90	27	77
10	71	86	92	39	58
14	73	86	93	19	26
23	73	95	95	62	65
25	73	83	96	66	81
26	67	78	99	68	85
29	40	63	108	64	89

N° de derivado	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM	N° de derivado	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM
30	60	74	109	61	80
35	64	73	110	37	50
46	69	85	111	27	73
51	45	61	112	26	65
59	45	97	115	54	94
76	59	67	116	64	88
77	50	87	117	43	55
78	44	51	119		73
79	74	86	126	68	72
81	47	76			

Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tienen, por tanto, un efecto significativo sobre la inhibición de la producción hepática de glucosa. Las inhibiciones más fuertes se obtienen para los derivados **7, 78, 87, 92, 93, 110 y 117** para ambas dosis con los derivados **29, 51, 59, 76, 77, 81, 88, 89, 90, 111, 112 y 115** a la dosis de 100 µM.

5

Incubación 20 h

N.º del derivado	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM	N.º del derivado	HGP % del ctrl a 100 µM	HGP % del ctrl a 50 µM
12	54	89	58	17	32
46	52	93	118		57
54	44	64			

10

Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tienen, por tanto, un efecto significativo sobre la inhibición de la producción hepática de glucosa. Las inhibiciones más fuertes se obtienen para ambas dosis con el derivado 58.

Estudio del efecto de los compuestos sobre la secreción en respuesta a la glucosa en páncreas perfundidos aislados de ratas diabéticas NOSTZ

15 Material y método:

Se extirpó el páncreas de ratas convertidas en diabéticas mediante inyección de estreptozotocina el día del nacimiento [10] y anestesiadas con Pentobarbital (Nembutal®: 45 mg/kg; vía intraperitoneal). Estas ratas presentan un defecto específico de la respuesta insulínica a la glucosa [11], como se observa en la persona con diabetes de tipo 2. El aislamiento y la perfusión del páncreas se realizaron de acuerdo con una modificación [12] del protocolo descrito por Sussman y al. [13]. El efecto de los compuestos o sustancias de referencia se analizó durante 35 minutos (de t = 20 min. a t = 55 min.) en tampón Krebs, y 20 minutos después (de t = 55 min. a t = 75 min.) en presencia de glucosa 16,5 mM. La concentración de insulina secretada en el medio se midió mediante una dosificación Elisa (ELISA Alpco Cat n° 80-INSRTH-E10). Los resultados se expresan como promedio +/-DEM (desviación estándar media) de varios experimentos.

25

Tabla de resultados:

Número del derivado	Concentración analizada (µM)	Pico de secreción de insulina a G16,5 mM	
		Producto analizado (µU/min.)	Grupo de control (µU/min.)
44	10	1724	560 ± 71
54	1	961 ± 130	560 ± 71
54	10	1637	560 ± 71

Los derivados de fórmula 1 sometidos a ensayo tienen un efecto significativo sobre la restauración de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa en páncreas perfundidos aislados de ratas diabéticas NOSTZ.

Estudio de la actividad antidiabética en ratas GK (Goto-Kakisaki)

Se evaluó la actividad antidiabética del compuesto 118 en ratas GK, un modelo de la diabetes de tipo 2 no obesa. Este modelo se obtuvo por cruce de ratas Wistar seleccionadas sobre la base de una leve intolerancia a glucosa [14]. Estas ratas presentan la mayoría de las disfunciones observadas para la diabetes de tipo 2 en seres humanos [15]: hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia, y respuesta insulínica a la glucosa deteriorada. Estos animales se criaron en Metabrain y se alojaron en un animalario de temperatura regulada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) con humedad constante ($50 \pm 20\%$) con un ciclo de día/noche de 12 h (luz 7h-19h) y tienen acceso libre a los alimentos y bebidas. Las condiciones de alojamiento y de experimentación cumplen la normativa europea relativa a la salud y tratamiento ético de los animales de laboratorio (ETS123). En este estudio, las ratas utilizadas son ratas GK macho con edad de 16 semanas puestas en ayunas 2 horas antes del inicio del estudio (estado postabsorptivo). Se realizó un seguimiento de la glucemia en 2 grupos de ratas: un grupo se trató con el compuesto 118 por vía oral a una dosis única de 50 mg/kg y un grupo control se trató por vía oral con el vehículo. Se realizó una extracción de sangre a T0 justo antes de la administración del compuesto 118 o del vehículo a los tiempos de T1h, T2h, T4h y T6h después de la administración. La determinación de la glucemia se realizó a partir de una gota de sangre extraída de la cola, y medida con un glucómetro Accu-Check Performa. Los resultados presentados a continuación se expresan como porcentaje de disminución de la glucemia a T1h, T2h, T4h y T6h para el grupo tratado con el compuesto 118 en comparación con el grupo control.

Compuesto 118	Tiempo después de la administración			
	T1h	T2h	T4h	T6h
% de actividad sobre la glucemia	-14 %	-15 %	-10 %	-8 %
Significancia estadística (prueba de la t de Student)	$p=0,0242 *$	$p=0,0171 *$	$p=0,1468 \text{ NS}$	$p=0,2450 \text{ NS}$

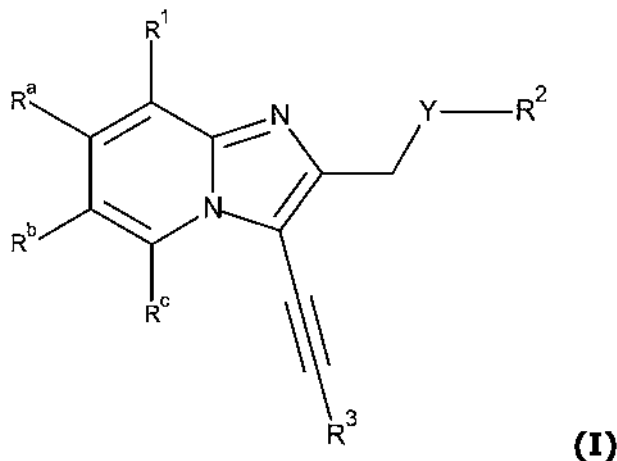
Estos resultados muestran que el compuesto 118 administrado en dosis única a 50 mg/kg puede reducir la hiperglucemia de una rata diabética de tipo 2.

Bibliografía

- [1] WO 2010089292;
- [2] WO 2010070008;
- [3] WO 2010034500;
- [4] EP 2168965;
- [5] WO 2009080291;
- [6] WO 2009023179;
- [7] Helvetica Chimica Acta (2007), 90(12), 2349-2367;
- [8] Letters in Organic Chemistry (2005), 2(2), 184-187;
- [9] Asfari y al., Endocrinology 130: 167-178, 1992;
- [10] Portha y al., Diabetes, 23, (1974), 889-895;
- [11] Giroix y al., Diabetes, 32, (1983), 445-451
- [12] Assan y al., Nature, 239, (1972), 125-126;
- [13] Sussman y al., Diabetes, 15, (1966), 466-472;
- [14] Goto y al., Proc. Jpn. Acad. 51,80-85, 1975;
- [15] Portha y al., Mol. Cell. Endocrinol., 297: 73-85, 2009;

REIVINDICACIONES

1. Derivado de imidazopiridina de la fórmula general I siguiente:



donde:

Y representa un átomo de oxígeno o de azufre, el grupo SO, SO₂ o -NR¹⁹, en el que **R¹⁹** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R¹, **R^a**, **R^b** y **R^c** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C₁-C₆); un grupo -O(alquilo C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆); un grupo -CN; un grupo -NR⁴R⁵ en el que **R⁴** y **R⁵** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; o un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR⁶R⁷ en el que **R⁶** y **R⁷** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R² representa

- un átomo de hidrógeno;
- un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido por un grupo -OH;
- un grupo (alquilo C₁-C₆)COOR⁸ en el que **R⁸** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, pudiendo estar el grupo alquilo sustituido por un grupo -NH₂ o -OH;
- un grupo (alquil C₁-C₆)CONHR⁹ en el que **R⁹** representa un grupo -OH; un grupo alquilo C₁-C₆; un grupo -O(alquilo C₁-C₆); un grupo arilo; un grupo heteroarilo; un grupo -(C=NH)NH-COO(alquilo C₁-C₆); un grupo -(C=NH)NH₂ o un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR¹⁰R¹¹ en el que **R¹⁰** y **R¹¹** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo(alquil C₁-C₆)COMorfolina;
- un grupo C(=O)R¹² en el que **R¹²** representa un grupo -O(alquilo C₁-C₆); un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo -OH; un grupo morfolina; un grupo NH-arilo en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por un grupo -COOH o -COO(alquilo C₁-C₆); o un grupo -NR¹³R¹⁴ en el que **R¹³** y **R¹⁴** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo (alquil C₁-C₆)arilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por un grupo -CN, COOH o -COO(alquilo C₁-C₆);
- un grupo (alquil C₁-C₆)heteroarilo;
- un grupo arilo, ventajosamente fenilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -COOH, -COO(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆ sustituido por un grupo -OH, -CN, -CONHOH, -NHSO₂(alquilo C₁-C₆) o -CONH-(alquil C₁-C₆)NR¹⁵R¹⁶ en el que **R¹⁵** y **R¹⁶** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo heteroarilo;
- un grupo heterocíclico que puede tener opcionalmente una insaturación;
- un grupo lactona de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos alquilo C₁-C₆;
- o un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆);

R³ representa un grupo arilo, ventajosamente fenilo, o heteroarilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆ en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F o por un grupo -CN; un átomo de halógeno ventajosamente F, -O(alquilo C₁-C₆) en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F; -CN; -OH; -NO₂; -COOH; NR¹⁷R¹⁸ en el que **R¹⁷** y **R¹⁸** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆; o -NHCO-(alquilo C₁-C₆); o un enantiómero, diastereoisómero, hidrato, solvato, tautómero, mezcla racémica o sal farmacéuticamente

aceptable de estos.

2. Derivado de imidazopiridina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por que Y** representa un átomo de oxígeno o de azufre o el grupo -NH o -NMe, ventajosamente un átomo de oxígeno.

3. Derivado de imidazopiridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 **caracterizado por que R¹**, **R^a**, **R^b** y **R^c** representan un átomo de hidrógeno.

4. Derivado de imidazopiridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado por que R²** representa

- un grupo (alquilo C₁-C₆)COOR⁸ en el que **R⁸** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo (alquilo C₁-C₆)CONHR⁹ en el que **R⁹** representa un grupo -OH; un grupo -O(alquilo C₁-C₆); o un grupo -(alquilo C₁-C₆)NR¹⁰R¹¹ en el que **R¹⁰** y **R¹¹** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆;
- un grupo arilo, ventajosamente fenilo, en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -COOH, -COO(alquilo C₁-C₆), -CONHOH, o -CONH-(alquilo C₁-C₆)NR¹⁵R¹⁶ en el que **R¹⁵** y **R¹⁶** representan independientemente entre sí un grupo alquilo C₁-C₆; o
- un grupo -CONH arilo opcionalmente sustituido por un grupo -COOH o -COO(alquilo C₁-C₆).

5. Derivado de imidazopiridina de acuerdo con la reivindicación 4 **caracterizado por que R²** representa un grupo -(alquilo C₁-C₆)COOH, ventajosamente -CH₂COOH.

6. Derivado de imidazopiridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 **caracterizado por que R³** representa un grupo arilo, ventajosamente fenilo, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆ en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F; un átomo de halógeno ventajosamente F, - O(alquilo C₁-C₆) en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ventajosamente F; -CN; o -NO₂.

7. Derivado de imidazopiridina de acuerdo con la reivindicación 6 **caracterizado por que R³** representa un grupo fenilo sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre -alquilo C₁-C₆ sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F; un átomo de halógeno ventajosamente F, - O(alquilo C₁-C₆) en el que el grupo alquilo está sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ventajosamente F; o -CN.

8. Derivado de imidazopiridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado por que se** selecciona entre los compuestos siguientes:

Ácido 2-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino) acético (**68**);
 Ácido 2-(((3-((2-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**42**);
 Ácido 2-(((3-((3-(difluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**35**);
 Ácido 2-(((3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**29**);
 Ácido 2-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoico (**89**);
 2-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio (**51**);
 Ácido 2-(((3-((3,4-difluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**38**);
 Ácido 2-(((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**27**);
 Ácido 2-(((3-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**39**);
 Ácido 2-(((3-((3-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**40**);
 Ácido 2-(((3-((3-metoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**30**);
 Ácido 2-(((3-((4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acético (**32**);
 Ácido 2-(((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acético (**44**);
 Ácido 2-(((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoico (**88**);
 2-(((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-N-hidroxiacetamida (**59**);
 2-(((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-N-hidroxibenzamida (**96**);
 2-(((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio (**48**);
 2-(((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio (**45**);
 2-(((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de sodio (**92**);
 2-(((3-(p-toliletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio(**47**);
 Ácido 2-(metil((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino) acético (**73**);
 Ácido 3-(((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoico (**93**);
 Ácido 3-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)ureido) benzoico (**75**);
 Ácido 4-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoico (**90**);
 2-(((3-((2-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**26**);
 2-(((3-((2-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**25**);
 2-(((3-((3-(difluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**20**);
 2-(((3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**18**);
 2-(((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**7**);
 2-(((3-((3,4-difluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**10**);

- 2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**14**);
 2-((3-((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**11**);
 2-((3-((3-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**23**);
 2-((3-((3-metoxifenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**12**);
 5 2-((3-((4-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**17**);
 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**3**);
 2-((3-((4-nitrofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**5**);
 2-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**1**);
 2-((3-(p-toliletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de etilo (**2**);
 10 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de isopropilo (**54**);
 2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (**77**);
 2-((3-((3-cianofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (**79**);
 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (**76**);
 2-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (**78**);
 15 2-(metil((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acetato de etilo (**72**);
 3-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (**81**);
 3-((3-(feniletinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (**87**);
 3-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)ureido) benzoato de metilo (**74**);
 20 4-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) benzoato de metilo (**83**);
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)acetamida (**55**);
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetamida (**57**);
 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzamida (**95**);
 25 N-etoxi-2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetamida (**58**);
 2-((3-((4-fluorofenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi) acetato de sodio (**46**);
 clorhidrato de 2-[metil-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]amino]acetato de etilo (**101**);
 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil-metil-amino]acetato de etilo (**102**);
 30 2-(metil((3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acetato de etilo (**103**);
 Clorhidrato de 2-(((6-cloro-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo [1,2-a]piridin-2-il)metil)(metil)amino)acetato de etilo (**104**);
 Ácido 2-(((6-cloro-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(metil)ami- no)acético (**105**);
 Ácido 2-(metil((3-((3-(trifluorometoxi)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)amino)acético (**106**);
 35 Ácido 2-(((6-cloro-3-((3-(trifluorometil)fenil)etnil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)(metil)amino)acético (**107**);
 2-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfanil]acetato de etilo (**108**);
 2-[[3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfanil]acetato de etilo (**109**);
 2-[[6-cloro-3-2-[4-(fluoro)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfanil]acetato de etilo (**110**);
 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfanil]acetato de etilo (**111**);
 40 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfanil]acetato de etilo (**112**);
 (2R)-2-amino-3-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]propanoato de etilo (**113**);
 2-[[8-metoxi-3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetato de etilo (**114**);
 Ácido 2-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético (**115**);
 Ácido 2-[[3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético (**116**);
 45 Ácido 2-[[6-cloro-3-2-(4-fluorofenil)etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfanil]acético (**117**);
 Ácido 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acético (**118**);
 Ácido 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a] piridin-2-il]metilsulfanil]acético (**119**);
 Ácido 2-[[8-metoxi-3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a] piridin-2-il]metilsulfanil]acético (**120**);
 50 2-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfonil]acetato de etilo (**121**);
 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfonil]acetato de etilo (**122**);
 Ácido 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a] piridin-2-il]metilsulfonil]acético (**123**);
 55 N-(3-piridil)-2-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetamida (**124**);
 N-(3-piridil)-2-[[3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metoxi]acetamida (**125**);
 N-(3-piridil)-2-[[3-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]acetamida (**126**);
 Ácido 4-hidroxi-3,3-dimetil-2-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo [1,2-a]piridin-2-il]metoxi]butanoico (**129**);
 60 2-[[8-metoxi-3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metilsulfanil]etanol (**130**);
 2-[[6-cloro-3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il] metilsulfanil]etanol (**131**);
 Clorhidrato de N-carbamidoil-2-[[3-2-[3-(trifluorometil)fenil]etnil] imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil-sulfanil]acetamida (**135**).
- 65 9. Composición farmacéutica que comprende un derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende además un agente antidiabético, en especial la metformina.

5

11. Derivado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.

12. Derivado de acuerdo con una cualquiera 1 a 8 para su uso como medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de la diabetes, sus complicaciones y/o de las patologías asociadas, ventajosamente de la diabetes de tipo 2 o la hiperglucemia.