



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 233**

51 Int. Cl.:
C07D 491/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01929463 .6**
86 Fecha de presentación : **28.03.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1286999**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2003**

54 Título: **Derivados de pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.**

30 Prioridad: **29.03.2000 EP 00106690**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Simon, Wolfgang-Alexander;**
Postius, Stefan;
Kromer, Wolfgang;
Senn-Bilfinger, Jörg y
Buhr, Wilm

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 298 233 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

5 **Campo de aplicación de la invención**

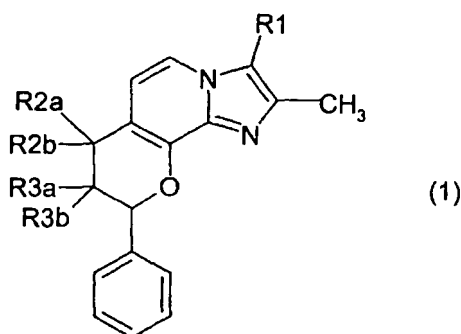
La invención se refiere a nuevos compuestos que se usan en la industria farmacéutica como compuestos activos para la producción de medicamentos.

10 **Antecedentes técnicos conocidos**

La Solicitud de Patente Internacional WO 95/27714 describe ciertas imidazo[1,2-a]piridinas tricíclicas sustituidas que se afirma que inhiben reversiblemente la secreción de ácido gástrico y son útiles en la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales. La Solicitud de Patente Internacional WO 98/42707 describe tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridinas que serán adecuadas para la prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales. El documento WO 98/54188 describe dihidropiranos condensados, los cuales se afirma que son adecuados para el tratamiento de trastornos de úlceras pépticas.

20 **Descripción de la invención**

La invención se refiere a compuestos de la fórmula 1



40 en la que

R1 es metilo o hidroximetilo,

45 uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

50 en el que R2a o R2b por un lado, y R3a o R3b por otro lado, no son simultáneamente hidroxilo, y sus sales.

Las sales adecuadas de los compuestos de la fórmula 1 son especialmente todas las sales de adición de ácidos. Se puede hacer mención particular de las sales farmacológicamente tolerables de los ácidos inorgánicos y orgánicos usados habitualmente en farmacia. Las adecuadas son sales de adición de ácidos solubles en agua e insolubles en agua, con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, en las que los ácidos se emplean en la preparación de la sal - dependiendo de si está implicado un ácido mono- o polibásico, y dependiendo de qué sal se desea - en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiera de ella.

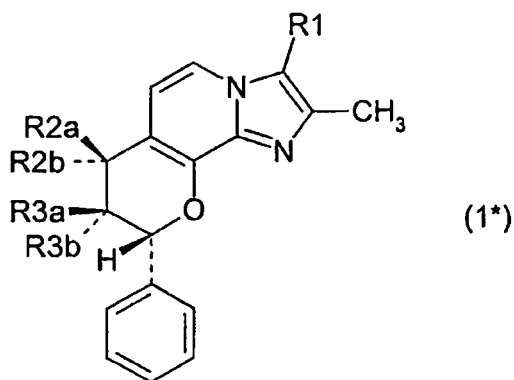
Las sales farmacológicamente intolerables que se pueden obtener inicialmente como productos del procedimiento, por ejemplo en la preparación de los compuestos según la invención a escala industrial, se convierten en sales farmacológicamente tolerables mediante procedimientos conocidos por la persona experta en la técnica.

ES 2 298 233 T3

Según el conocimiento de la persona experta, los compuestos de la invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de la fórmula 1, así como también todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula 1.

Los compuestos de la fórmula 1 tienen al menos tres centros quirales. La invención se refiere a todos los estereoisómeros concebibles, en cualquier relación deseada de mezclado entre sí, incluyendo los enantiómeros puros, que son un objeto preferido de la invención.

Una realización preferida de la invención son compuestos de la fórmula 1*



en la que

R1 es metilo,

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

en la que R2a o R2b por un lado, y R3a o R3b por otro lado, no son simultáneamente hidroxilo, y sus sales.

Una realización (realización a) de la invención son compuestos de la fórmula 1*,

en la que

R1 es metilo,

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es hidroxilo,

y sus sales.

Una realización adicional (realización b) de la invención son compuestos de fórmula 1*,

en la que

R1 es metilo,

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es hidroxilo,

uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

y sus sales.

ES 2 298 233 T3

Una realización adicional (realización c) de la invención son compuestos de fórmula 1*,

en la que

5 R1 es metilo,

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

10 uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

y sus sales.

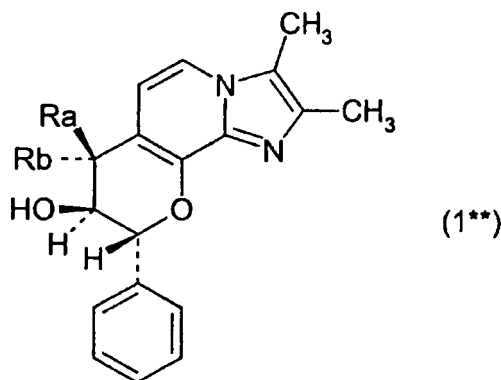
15 Compuestos preferidos de las realizaciones a a c son aquellos en los que R3b es hidrógeno. En los Ejemplos a continuación, se ha asignado la configuración absoluta "R" para ambas posiciones 8 y 9 a estos compuestos de fórmula 1*, en la que R3b es hidrógeno.

Compuestos particularmente preferidos de las realizaciones a a c son aquellos en los que R2a y R3b son hidrógeno.

20 Compuestos preferidos dentro del alcance de la invención son aquellos de la realización a, que se pueden caracterizar mediante la fórmula 1**

25

30



40

en la que

45 uno de los sustituyentes Ra y Rb es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi

y sus sales.

50 Compuestos particularmente preferidos de la realización a son aquellos de fórmula 1**, en la que

Ra es hidrógeno y

55 Rb es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

Y sus sales.

60 Con ayuda de la fórmula general 1*, se pueden mencionar en términos reales los siguientes compuestos preferidos ejemplares según la invención, por medio de los significados de los sustituyentes para R1, R2a, R2b, R3a y R3b en la Tabla 1 (Tab. 1) a continuación:

65

ES 2 298 233 T3

TABLA 1

	R1	R2a	R2b	R3a	R3b
5	CH ₃	H	OCH ₃	OH	H
	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OH	H
10	CH ₃	H	OC ₃ H ₇	OH	H
	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	OH	H
15	CH ₃	H	OC ₄ H ₉	OH	H
	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OH	H
20	CH ₃	H	OH	OCH ₃	H
	CH ₃	H	OH	OC ₂ H ₅	H
25	CH ₃	H	OH	OC ₃ H ₇	H
	CH ₃	H	OH	OCH(CH ₃) ₂	H
	CH ₃	H	OH	OC ₄ H ₉	H
30	CH ₃	H	OH	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
	CH ₃	H	OH	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
35	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H
	CH ₃	H	OC ₃ H ₇	OC ₃ H ₇	H
40	CH ₃	H	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H
	CH ₃	H	OC ₄ H ₉	OC ₄ H ₉	H
45	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
	CH ₃	OCH ₃	H	OH	H
50	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	OH	H
	CH ₃	OC ₃ H ₇	H	OH	H
55	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	OH	H
	CH ₃	OC ₄ H ₉	H	OH	H
	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H
60	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OH	H

65

ES 2 298 233 T3

5	CH ₃	OH	H	OCH ₃	H
	CH ₃	OH	H	OC ₂ H ₅	H
	CH ₃	OH	H	OC ₃ H ₇	H
	CH ₃	OH	H	OCH(CH ₃) ₂	H
10	CH ₃	OH	H	OC ₄ H ₉	H
	CH ₃	OH	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
15	CH ₃	OH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
	CH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H
	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	H
20	CH ₃	OC ₃ H ₇	H	OC ₃ H ₇	H
	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H
25	CH ₃	OC ₄ H ₉	H	OC ₄ H ₉	H
	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
30	CH ₂ OH	H	OCH(CH ₃) ₂	OH	H
	CH ₂ OH	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	OH	H
35	CH ₂ OH	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	H

y las sales de estos compuestos.

40 Los compuestos según la invención se pueden preparar como se describe para o partiendo de los compuestos descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO 98/54188. Como alternativa, los compuestos según la invención se pueden preparar como se esquematiza en los siguientes esquemas de reacción y/o como se ejemplifica en los siguientes Ejemplos.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

50

55

60

65

Esquema 1

5

10

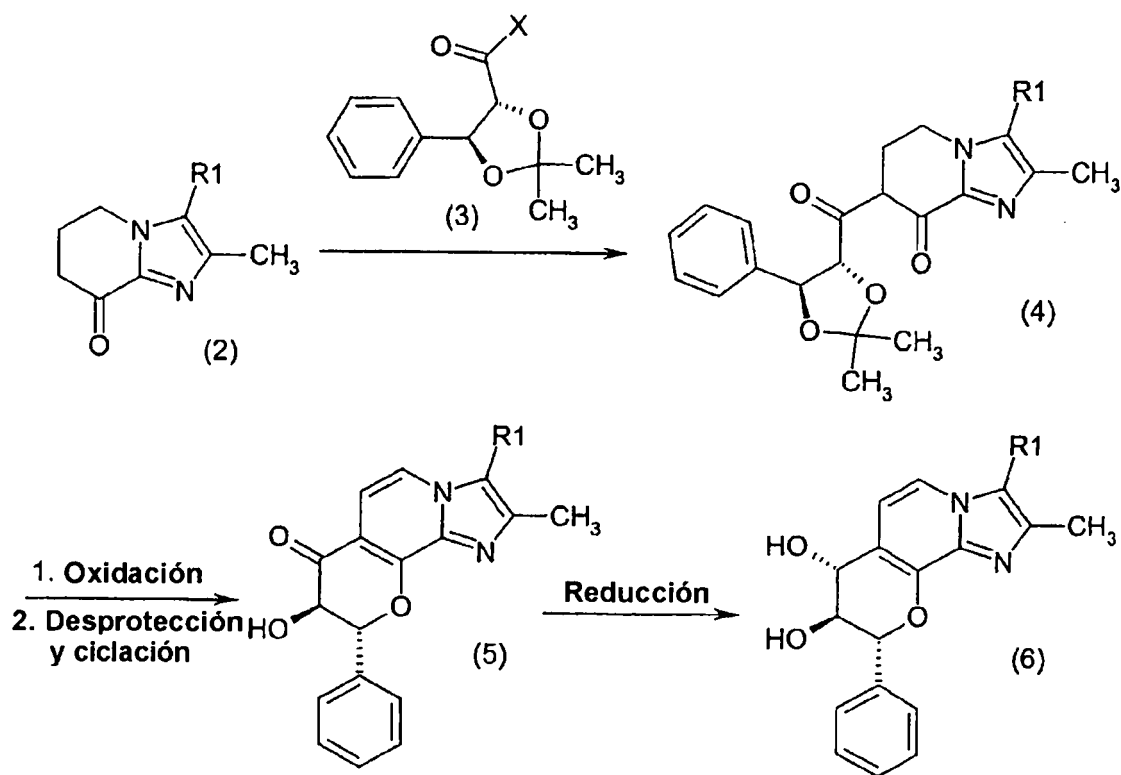
15

20

25

30

35



El esquema 1 anterior representa un ejemplo de una síntesis enantioselectiva del diol 6, que se somete después a eterificación como se describe con más detalle a continuación.

El grupo X en el compuesto 3 anterior es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro. La acilación se lleva a cabo en condiciones habituales, preferiblemente usando amiduro de bis(trimetilsilil)sodio o amiduro de bis(trimetilsilil)-potasio en caso de que el grupo saliente sea un átomo de cloro.

La oxidación que sigue a la acilación se lleva a cabo en condiciones que son conocidas por el experto, usando cloranilo, oxígeno o dióxido de manganeso agente de oxidación. Para la desprotección subsiguiente y ciclación, se han de usar condiciones especiales con respecto al ácido auxiliar. Preferiblemente, según la invención, se usa ácido fórmico.

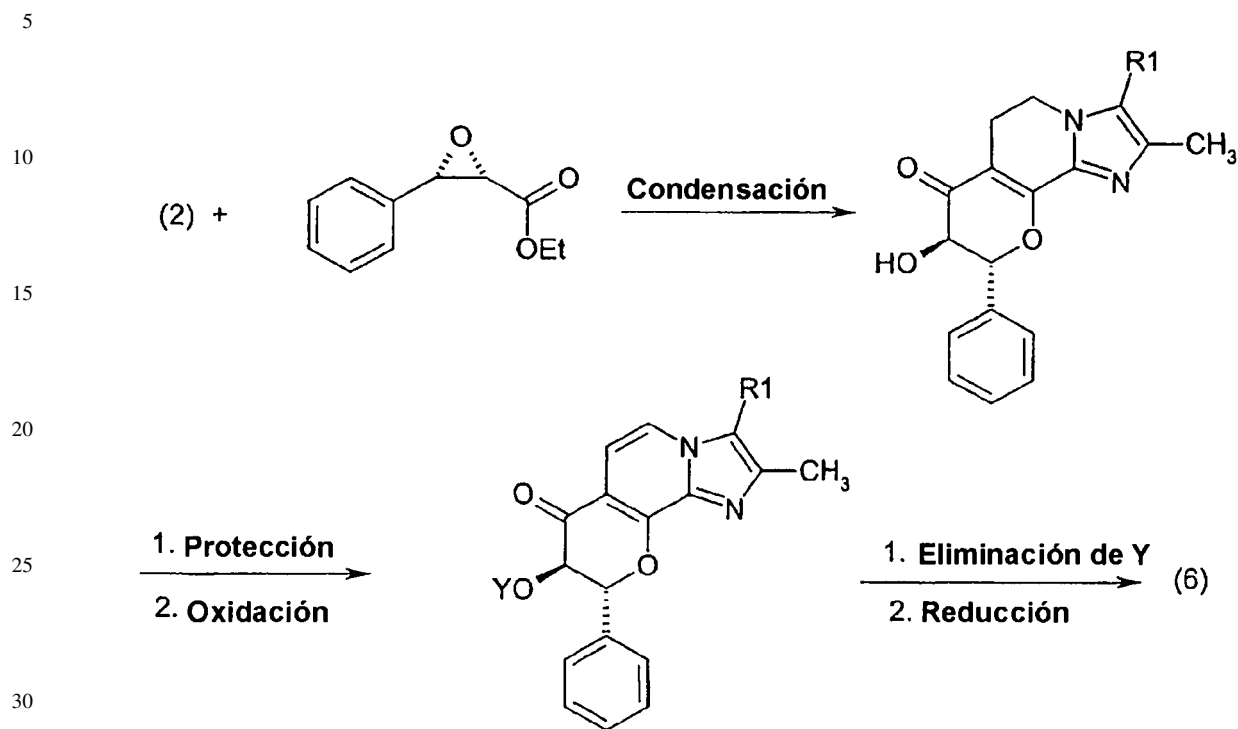
La reducción del diol 6 se lleva a cabo igualmente en condiciones estándares, usando por ejemplo borohidruro de sodio como agente reductor. Usando borohidruro de sodio como agente reductor, el 7,8-transdiol indicado se obtiene con una pureza diastereomérica de alrededor de 90%. La eterificación que sigue, que se lleva a cabo según procedimientos conocidos, por ejemplo como se describen en los Ejemplos, conduce a los productos finales de fórmula 1* en la que R2a y R3b son hidrógeno.

60

65

ES 2 298 233 T3

Esquema 2



35 La condensación (acilación y posterior ciclación) de 2 (véase el Esquema 1) con el epóxido se lleva a cabo en condiciones básicas, usando preferiblemente amiduro de bis-(trimetilsilil)-sodio o amiduro de bis-(trimetilsilil)-potasio como base. Antes de que se lleve a cabo la oxidación, el grupo 8-OH se protege preferiblemente mediante un grupo protector Y adecuado, por ejemplo mediante un grupo t-butildimetilsililo (grupo TBDMS), haciendo reaccionar por ejemplo TBDMSCl con el alcohol en condiciones estándar.

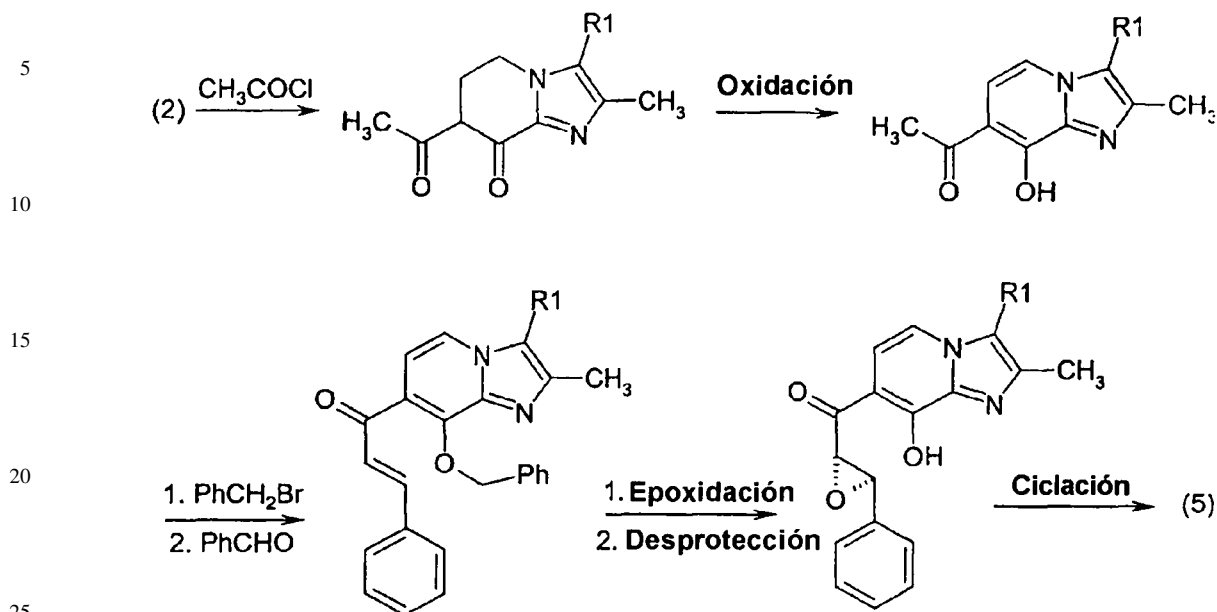
40 La oxidación siguiente del compuesto protegido se lleva a cabo en condiciones que son conocidas por el experto, usando por ejemplo cloranilo, oxígeno o dióxido de manganeso como agente de oxidación.

45 La reducción del diol 6 (véase el Esquema 1) también se lleva a cabo en condiciones estándar, usando por ejemplo borohidruro de sodio como agente reductor. Usando borohidruro de sodio como agente reductor, el 7,8-trans-diol indicado se obtiene con una pureza enantiomérica de alrededor de 90%. La eterificación posterior, que se lleva a cabo según procedimientos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, conduce a los productos finales de fórmula 1* en la que R2a y R3b son hidrógeno.

50 En el Esquema 3 se representa una ruta de reacción adicional para obtener compuestos de fórmula 6 (véase el Esquema 1).

ES 2 298 233 T3

Esquema 3



La acilación del compuesto 2 (véase el Esquema 1) con cloruro de acetilo se ha de llevar a cabo en condiciones fuertemente básicas, por ejemplo usando amiduro de bis-(trimetilsilil)-sodio o amiduro de bis-(trimetilsilil)-potasio o diisopropilamiduro de litio como base. Para la oxidación, son aplicables las mismas condiciones como se representan para las oxidaciones descritas en los Esquemas 1 y 2. Para la protección del grupo OH fenólico, es adecuado un grupo bencilo.

La condensación aldólica con benzaldehído se lleva a cabo en condiciones estándar. La epoxidación también se lleva a cabo de manera conocida *per se*, usando preferiblemente peróxido de hidrógeno como oxidante en condiciones básicas.

La desprotección (= separación del grupo bencilo) y la ciclación subsiguiente también se llevan a cabo de manera habitual, efectuándose la ciclación en condiciones básicas. La reducción del compuesto 5 (véase el Esquema 1) y la eterificación subsiguiente se realizan como se describe en el Esquema 1.

Las sustancias según la invención se aíslan y purifican de manera conocida *per se*, por ejemplo separando el disolvente a vacío mediante destilación y recrystalizando el residuo obtenido, en un disolvente adecuado, o sometándolo a uno de los métodos de purificación habituales, tal como, por ejemplo, cromatografía en columna sobre un material soporte adecuado.

Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como diclorometano o cloroformo, o en un alcohol alifático de bajo peso molecular (etanol, isopropanol) que contiene el ácido deseado, o al que se añade posteriormente el ácido deseado. Las sales se obtienen filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal de adición, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir alcalinizando o acidificando en los compuestos libres, que a su vez se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacológicamente no tolerables se pueden convertir en sales farmacológicamente tolerables.

Los enantiómeros puros, en particular los enantiómeros puros de la fórmula 1*, a los que se dirige preferiblemente la invención, se pueden obtener de manera familiar por la persona experta en la técnica, por ejemplo usando enantiómeros puros de los intermedios, mediante síntesis enantioselectiva (véase, por ejemplo, los Esquemas), mediante separación cromatográfica en columnas de separación quirales, mediante derivatización con reactivos auxiliares quirales, con separación subsiguiente de los diastereómeros y eliminación del grupo auxiliar quiral, mediante formación de sales con ácidos quirales, con resolución subsiguiente de las sales y liberación del compuesto deseado a partir de la sal, o mediante cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado. Los productos trans obtenidos (con R2a y R3b = hidrógeno) se pueden convertir (al menos parcialmente) en los productos cis correspondientes (con R2b y R3b = hidrógeno) dejando reposar en condiciones ácidas (por ejemplo 2 equivalentes de ácido, tal como ácido sulfúrico) en el alcohol R2a-OH correspondiente. Igualmente, los productos cis se pueden convertir en los productos trans correspondientes. Los productos cis y trans se separan, por ejemplo, mediante cromatografía o mediante cristalización.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención adicionalmente sin restringirla. Igualmente, otros compuestos de la fórmula 1 cuya preparación no se describe explícitamente se pueden preparar de manera análoga o de

ES 2 298 233 T3

manera familiar para la persona experta en la técnica, usando técnicas de procedimiento habituales. La abreviatura min representa minuto(s), h representa hora(s), THF representa tetrahidrofurano, NaHDMS representa hexametildisilazano de sodio, [amiduro de bis(trimetilsilil)sodio], TBDMSCl representa cloruro de t-butildimetilsililo, y DMAP representa 4-dimetilaminopiridina.

En los siguientes ejemplos (productos finales) se describe la preparación de pares de diastereoisómeros en dos ejemplos sucesivos separados. En el caso de los pares 7R,8R,9R/7S,8R,9R, los diastereoisómeros se pueden separar mediante cromatografía en columna, estando el diastereoisómero 7R,8R,9R contenido en la primera fracción principal, y estando el diastereoisómero 7S,8R,9R contenido en la segunda fracción principal.

Ejemplos

Productos finales

1. (7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,51 ml (9,67 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 1,50 g (4,83 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en 2-metoxi-etanol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita a 120°C durante 6 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 1/1) para dar 0,40 g (1,08 mmoles/22%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 155-157°C (éter dietílico).

2. (7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,51 ml (9,67 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 1,50 g (4,83 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en 2-metoxi-etanol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita a 120°C durante 6 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 1/1) para dar 0,61 g (1,66 mmoles/34%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 197-199°C (éter dietílico).

3. (7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-etoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo-[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,69 ml (12,8 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en etanol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 8 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 7/2) para dar 0,15 g (0,44 mmoles/7,0%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 249°C (éter dietílico).

4. (7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-etoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo-[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,69 ml (12,8 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en etanol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 8 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 7/2) para dar 0,41 g (1,21 mmoles/19%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 223°C (éter dietílico).

5. (7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxipropoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,69 ml (12,8 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en 2-metoxi-propa-
nol (10,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita a 140°C durante 7 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 7/2) para dar 0,15 g (0,39 mmoles/6,5%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

ES 2 298 233 T3

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,92 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,54 (dd, 2H), 3,95 (dd, 2H), 4,21 (dd, 1H), 4,76 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,30-7,57 (m, 6H).

6. (7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxipropoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,69 ml (12,8 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en 2-metoxi-etanol (10,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita a 140°C durante 7 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 7/2) para dar 0,32 g (0,84 mmoles/13%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 209°C (éter dietílico).

7. (7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-propoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,51 ml (9,67 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en propan-2-ol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 7 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 1/1) para dar 0,25 g (0,71 mmoles/11%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 218°C (éter dietílico).

8. (7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-propoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,51 ml (9,67 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en propan-2-ol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 7 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 1/1) para dar 0,28 g (0,79 mmoles/12%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 222°C (éter dietílico).

9. (7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-butoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,51 ml (9,67 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en butanol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 7 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 1/1) para dar 0,14 g (0,38 mmoles/6,0%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 173°C (éter dietílico).

10. (7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-butoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se añaden gota a gota 0,51 ml (9,67 mmoles) de ácido sulfúrico a una suspensión de 2,00 g (6,44 mmoles) de (7R,8R,9R)-2,3-dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina en butanol (7,0 ml). Posteriormente, la mezcla se agita en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 7 h. Después, la mezcla se diluye con agua (100 ml), se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/trietilamina: 1/1) para dar 0,40 g (1,09 mmoles/17,0%) del compuesto del título como un sólido incoloro de punto de fusión 188°C (éter dietílico).

Compuestos de partida

A. 2,3-Dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona

Se agitan 500 g (2,35 moles) de 8-amino-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina (documento EP-A-299470) y 150 g de paladio (10% de Pd) sobre carbón, suspendidos en ácido clorhídrico 6,0 N (5,0 l), a una presión de 10 bares (10⁶ Pa) de hidrógeno a 50°C durante 24 h. El catalizador se elimina por filtración, y la mezcla de reacción se concentra a vacío hasta 2,0 l. Esta disolución se extrae con diclorometano. La capa acuosa se ajusta con disolución concentrada de amoníaco hasta pH 4,8-5,0, y se extrae de nuevo con diclorometano. Este procedimiento se repite diez veces. Las capas

ES 2 298 233 T3

orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El producto bruto se cristaliza con *i*-propanol para dar 334,1 g del compuesto del título como cristales marrones claros con un punto de fusión de 178,5°C (*i*-propanol).

5 B. 2,3-Dimetil-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropiliden-3-fenilpropan-1-on-1-il]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona

Se añaden gota a gota, a 0°C, 237,0 ml (1 M en THF/60,90 mmoles) de NaHDMS a una suspensión de 28,50 g (118,4 mmoles) de 2,3 dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona en THF (180 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se enfría hasta -78°C, y se añaden lentamente 19,40 g (80,60 mmoles) de cloruro de (2R,3S)-2,3-O,O-isopropiliden-3-fenil-propionilo. La reacción se agita durante 2 h entre -70 hasta -60°C, y se calienta hasta 25°C y se agita de nuevo 4 h. La reacción se paraliza añadiendo disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2,0 ml). Posteriormente, la mezcla se concentra a vacío. La mezcla bruta se disuelve en diclorometano, y se lava con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El producto bruto se purifica mediante cristalización (*i*-propanol) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro 23,50 g (63,80 mmoles/53%) con un punto de fusión de 195°C (*i*-propanol).

20 C. 2,3-Dimetil-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropiliden-3-fenilpropan-1-on-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-ol

Una mezcla de 16,80 g (45,60 mmoles) de 2,3-dimetil-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropiliden-3-fenilpropan-1-on-1-il]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona y 12,30 g (50,20 mmoles) de cloranilo en dioxano (170 ml) se agita durante 1 h a 100°C. El disolvente se evapora, y la mezcla bruta se agita con *i*-propanol. La filtración a 0°C da 11,40 g (31,11 mmoles/68%) del compuesto del título como un sólido verde claro, con un punto de fusión de 191°C (*i*-propanol).

25 D. (8R,9R)-2,3-Dimetil-8-formiloxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona

Una mezcla de 0,50 g (1,36 mmoles) de 2,3-dimetil-7-[(2R,3S)-2,3-O,O-isopropiliden-3-fenilpropan-1-on-1-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-ol y 0,42 g (0,68 mmoles) de formiato de amonio disuelto en ácido fórmico (10 ml) se agita a 80°C durante 2 h. Después, el ácido se elimina a vacío, y el residuo se disuelve en diclorometano. La disolución se neutraliza con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna (éter dietílico/diclorometano 8:2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,26 g, 0,77 mmoles/57%) con un punto de fusión de 204°C (éter dietílico/diclorometano).

35 E. (7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-7,8-dihidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina

Se agitan en etanol, a -5°C, 1,90 g (5,65 mmoles) de (8R,9R)-2,3-dimetil-8-formiloxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona. Se añaden, durante 5 min., 0,43 g (11,3 mmoles) de NaBH₄, y la reacción se calienta hasta 10°C. Posteriormente, se añade disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). El sólido precipitado se separa, se lava con agua y se seca a vacío a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (1,60 g, 5,16 mmoles/91%) con un punto de fusión de 130°C (agua).

45 F. (8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona

A 5,00 g (30,50 mmoles) de 2,3-dimetil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-8-ona suspendida en tolueno (50 ml) se añaden 6,30 ml (36,60 mmoles/20% en etanol) de etóxido de sodio, y la mezcla se agita durante 30 min. Posteriormente se añaden 14,1 ml (36,50 mmoles) de 3-fenil-glicidato de etilo a -5°C, y la reacción se agita durante otra hora y después se paraliza añadiendo agua. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (acetato de etilo/éter dietílico/trietilamina: 1/9/0,2-5/5/0,2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,30 g, 1,00 mmoles/3%) con un punto de fusión de 197°C (acetato de etilo).

55 G. (8R,9R)-2,3-Dimetil-8-(terc-butil-dimetil-silil)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona

Una disolución de 4,00 g (12,90 mmoles) de (8R,9R)-2,3-dimetil-8-hidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona, 5,90 g (38,70 mmoles) de TBDMSCl, 2,50 g (38,70 mmoles) de imidazol y 0,20 g (1,60 mmoles) de DMAP en diclorometano se agita durante 18 h a 25°C. La mezcla de reacción se diluye añadiendo diclorometano. La capa orgánica separada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía (éter dietílico/ciclohexano: 8/2) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido incoloro (1,20 g, 2,83 mmoles/37%) con un punto de fusión de 213°C (éter dietílico/ciclohexano).

65 H. (8R,9R)-2,3-Dimetil-8-(terc-butil-dimetil-silil)-9-fenil-7H-8,9-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona

Una suspensión de 0,25 g (0,59 mmoles) de (8R,9R)-2,3-dimetil-8-(terc-butil-dimetil-silil)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona y 2,06 g (23,70 mmoles) de MnO₂ en diclorometano (10 ml) se agita durante 120 h a 50°C. La mezcla concentrada se suspende en éter y se filtra sobre gel de sílice. El producto bruto se purifica

ES 2 298 233 T3

mediante cromatografía (éter dietílico/ciclohexano: 8/2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,22 g, 0,52 mmoles/88%) con un punto de fusión de 223°C (éter dietílico/ciclohexano).

5 I. (8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona

Se desprotegen 0,50 g (1,18 mmoles) de (8R,9R)-2,3-dimetil-8-(*tert*-butil-dimetil-silil)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridin-7-ona con HF/piridina en piridina/THF en condiciones estándar, para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro con un punto de fusión de 168°C (acetato de etilo).

10 Utilidad comercial

Los compuestos de la fórmula 1, y sus sales, tienen propiedades farmacológicas útiles que los hacen comercialmente utilizables. En particular, muestran una profunda inhibición de la secreción de ácido gástrico, y una excelente acción protectora intestinal y gástrica en animales de sangre caliente, en particular seres humanos. En este contexto, 15 los compuestos según la invención se distinguen por una elevada selectividad de acción, una duración ventajosa de la acción, una actividad entérica particularmente buena, la ausencia de efectos secundarios significativos, y una gran amplitud terapéutica.

A este respecto, “protección gástrica e intestinal” se entiende como la prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales, en particular de enfermedades inflamatorias y lesiones gastrointestinales, y de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos, incluyendo el hombre (tales como, por ejemplo, úlceras gástricas, 20 úlceras duodenales, gastritis, gastropatía funcional hiperácida o relacionada con medicamentos, esofagitis de reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, ardor de estómago), que pueden estar provocadas, por ejemplo, por microorganismos (por ejemplo *Helicobacter pylori*), toxinas bacterianas, medicamentos (por ejemplo, ciertos antiinflamatorios y 25 antirreumáticos), productos químicos (por ejemplo etanol), ácido gástrico, o situaciones de estrés.

En sus excelentes propiedades, los compuestos según la invención sorprendentemente demuestran ser notablemente superiores a los compuestos conocidos de la técnica anterior en diversos modelos en los que se determinan las propiedades antiulcerogénicas y antisecretoras. Teniendo en cuenta estas propiedades, los compuestos de la fórmula 1, y sus sales farmacológicamente tolerables, son notablemente adecuados para uso en medicina humana y veterinaria, 30 en los que se usan, en particular, para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos del estómago y/o del intestino.

Por lo tanto, la invención se refiere además a los compuestos según la invención para uso en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

35 Igualmente, la invención comprende el uso de los compuestos según la invención para la producción de medicamentos que se emplean para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención comprende además el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o profilaxis de 40 las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención se refiere además a medicamentos que contienen uno o más compuestos de la fórmula 1 y/o sus sales farmacológicamente tolerables.

45 Los medicamentos se preparan mediante procedimientos que son conocidos *per se* y que son familiares para la persona experta en la técnica. Como medicamentos, los compuestos farmacológicamente activos (= compuestos activos) según la invención se usan como tales o, preferiblemente, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones, suspensiones o disoluciones, siendo el contenido del compuesto activo una cantidad ventajosamente 50 entre 0,1 y 95%, y en los que se puede obtener, mediante la elección apropiada de los excipientes y vehículos, una forma de administración farmacéutica (por ejemplo una forma de liberación retrasada, o una forma entérica) exactamente personalizada para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de la acción y la duración de la acción.

55 La persona experta en la técnica está familiarizada, en base a su conocimiento experto, con los excipientes o vehículos que son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas. Además de disolventes, agentes formadores de geles, bases para supositorios, excipientes para comprimidos y otros vehículos para el compuesto activo, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, colorantes o, en particular, promotores de la permeación y agentes complejantes (por ejemplo, ciclodextrinas). 60

Los compuestos activos se pueden administrar oral, parenteral o percutáneamente.

En general, se ha demostrado ventajoso en medicina humana administrar el compuesto o compuestos activos, en el caso de administración oral, en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20, preferiblemente 0,05 a 5, en particular 0,1 a 1,5, mg/kg de peso corporal, si es apropiado, en forma de un número de, preferiblemente 1 a 4, dosis individuales, para obtener el resultado deseado. En el caso de tratamiento parenteral, se pueden usar dosis similares o (en particular en el caso de la administración intravenosa de los compuestos activos), como regla, dosis 65

menores. Cualquier persona experta en la técnica puede determinar fácilmente, en base a su conocimiento experto, la dosis óptima y la manera de administración del compuesto activo necesario en cada caso.

Si los compuestos según la invención, y/o sus sales, se van a emplear para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más constituyentes farmacológicamente activos de otros grupos farmacéuticos. Los ejemplos que se pueden mencionar son los siguientes: tranquilizantes (por ejemplo, del grupo de benzodiazepinas, por ejemplo diazepam), espasmolíticos (por ejemplo bietamiverina o camilofina), anticolinérgicos (por ejemplo oxifenciclina o fencarbamida), anestésicos locales (por ejemplo tetracaína o procaína), y, si es apropiado, también enzimas, vitaminas o aminoácidos.

A este respecto, se ha de enfatizar en particular la combinación de los compuestos según la invención con compuestos farmacéuticos que inhiben la secreción de ácido, tales como, por ejemplo, agentes que bloquean H_2 (por ejemplo cimetidina, ranitidina), inhibidores de H^+/K^+ ATPasa (por ejemplo omeprazol, pantoprazol), o adicionalmente con los denominados anticolinérgicos periféricos (por ejemplo pirenzepina, telencepina) y con antagonistas gástricos, con el objeto de potenciar la acción principal en el sentido aditivo o superaditivo y/o de eliminar o reducir los efectos secundarios, o adicionalmente la combinación con sustancias antibacterianamente activas (tales como cefalosporinas, tetraciclinas, penicilinas, macrólidos, nitroimidazoles o, como alternativa, sales de bismuto) para el control de *Helicobacter pylori*. Los componentes de combinación antibacterianamente activos que se pueden mencionar son, por ejemplo, mezlocilina, ampicilina, amoxicilina, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, imipenem, gentamicina, ampicacina, eritromicina, ciprofloxacina, metronidazol, claritromicina, acitromicina, y sus combinaciones (por ejemplo claritromicina + metronidazol).

Farmacología

La excelente acción protectora gástrica y la acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico de los compuestos según la invención se pueden demostrar en modelos experimentales de animales. Los compuestos según la invención investigados en el modelo mencionado a continuación se han proporcionado con números que corresponden a los números de estos compuestos en los ejemplos.

Ensayo de la acción inhibidora de la secreción sobre el estómago de rata perfusionado

La tabla A a continuación muestra los efectos de los compuestos según la invención, después de la administración intravenosa, sobre la secreción de ácido del estómago de rata perfusionado, estimulada mediante pentagastrina.

TABLA A

N°	Dosis ($\mu\text{mol/kg}$) i.v.	Inhibición de la secreción de ácido (%)
1	1	100
3	1	100

Metodología

El abdomen de ratas anestesiadas (rata CD, hembra, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. uretano) se abrió después de la traqueotomía mediante una incisión abdominal superior media, y se fijó transoralmente en el esófago un catéter de PVC y se fijó otro más vía el píloro, de forma que los extremos del tubo se proyectaron justo en la luz gástrica. El catéter proveniente del píloro condujo hacia fuera, vía una abertura lateral, en la pared abdominal derecha.

Después de enjuagar a conciencia (alrededor de 50-100 ml), se hizo pasar continuamente una disolución fisiológica caliente de NaCl (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I) a través del estómago, a 37°C. Se determinó el pH en el efluente, en cada caso recogido a un intervalo de 15 minutos (pH-metro 632, electrodo de vidrio EA 147; $\phi = 5$ mm, Metrohm), y se determinó, mediante valoración con una disolución de NaOH 0,01 N recientemente preparada, hasta pH 7 (Dosimat 665 Metrohm), el HCl segregado.

La secreción gástrica se estimuló mediante infusión continua de 1 $\mu\text{g/kg}$ (= 1,65 ml/h) de pentagastrina i.v. (vena femoral izquierda) alrededor de 30 minutos después del final de la operación (es decir, después de la determinación de 2 fracciones preliminares). Las sustancias a ensayar se administraron intravenosamente en 1 ml/kg de volumen de fluido, 60 minutos después del comienzo de la infusión continua de pentagastrina.

La temperatura corporal de los animales se mantuvo a 37,8-38°C constante por medio de irradiación infrarroja y almohadillas de calentamiento (control automático, libre de saltos, vía un sensor rectal de temperatura).

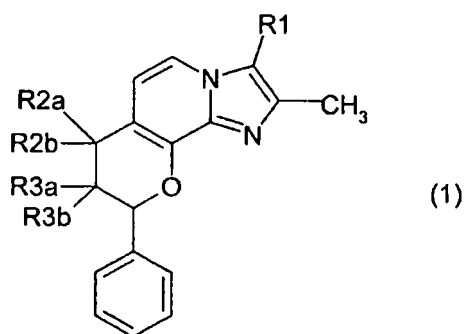
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula 1

5

10

15



20 en la que

R1 es metilo o hidroximetilo,

25

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

30

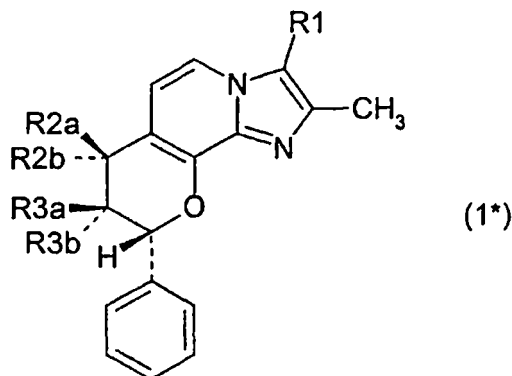
en el que R2a o R2b por un lado, y R3a o R3b por otro lado, no son simultáneamente hidroxilo, y sus sales.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por la fórmula 1*

35

40

45



50 en la que

50

R1 es metilo,

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

55

uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

60

en la que R2a o R2b por un lado, y R3a o R3b por otro lado, no son simultáneamente hidroxilo, y sus sales.

3. Un compuesto de fórmula 1* según la reivindicación 2, en la que

R1 es metilo,

65

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es hidroxilo,

ES 2 298 233 T3

y sus sales.

4. Un compuesto de fórmula 1* según la reivindicación 2, en la que

R1 es metilo,

uno de los sustituyentes R2a y R2b es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

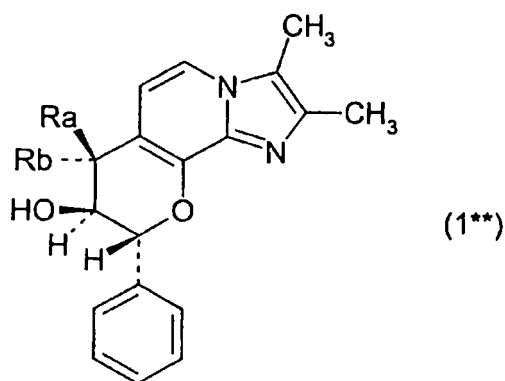
uno de los sustituyentes R3a y R3b es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi,

y sus sales.

5. Un compuesto de fórmula 1* según la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que R3b es hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula 1* según la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que R2a y R3b son hidrógeno.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado** por la fórmula 1**



en la que

uno de los sustituyentes Ra y Rb es hidrógeno y el otro es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metoxietoxi o metoxipropoxi

y sus sales.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

(7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

(7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

(7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-etoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo-[1,2-a]piridina,

(7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-etoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo-[1,2-a]piridina,

(7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxipropoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

(7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxipropoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano-[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

(7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-propoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

(7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-propoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

(7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-butoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,

ES 2 298 233 T3

(7S,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-butoxi-9-fenil-7H-8,9-dihidro-pirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina,
o sales de los mismos.

5 9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es (7R,8R,9R)-2,3-Dimetil-8-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)-9-fenil-7H-8,9-dihidropirano[2,3-c]imidazo[1,2-a]piridina, y sus sales.

10 10. Un medicamento que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticos habituales.

11. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, y sus sales farmacológicamente tolerables, para la producción de medicamentos para la prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65