

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 433**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08708157 .6**
96 Fecha de presentación: **24.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2121683**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE 2-PIPERAZIN-1-IL-3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDINA.**

30 Prioridad:
25.01.2007 EP 07101153

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.01.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
JANSSENS, Frans, Eduard;
GUILLEMONT, Jérôme Émile Georges;
SOMMEN, François Maria y
BONFANTI, Jean-François

74 Agente: **Pérez Barquín, Eliana**

ES 2 372 433 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).

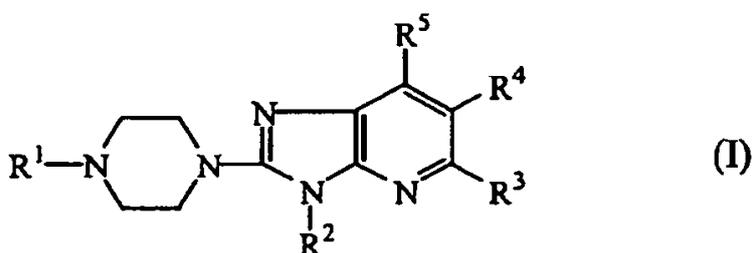
DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I) que tienen actividad de relajación fúndica. La invención se refiere además a métodos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos así como al uso como medicina de dichos compuestos.

10 El documento EP-A-0079545 da a conocer derivados de bencimidazol sustituidos con piperazinilo con actividad antihistamínica. El documento EP-0397613 da a conocer aminoimidazopiridinas que tienen actividad antihistamínica y el documento EP-0512939 da a conocer derivados de 2-piperazinilbencimidazol como antagonistas de receptores 5HT₃ de serotonina. El documento EP-1250337 da a conocer análogos de homopiperidinil-bencimidazol sustituido como relajantes fúndicos.

15 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



20 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que:

R¹ es hidrógeno, fenilmetilo, piridinilmetil o benzo[1,3]dioxolilmetilo;

25 R² es alquilo C₁₋₄;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₄;

30 R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₄; y

R⁵ es hidrógeno, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de los mismos.

35 Como se usa en las definiciones que anteceden:

- halógeno es genérico de flúor, cloro, bromo y yodo;

40 - alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares.

45 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) pueden tener. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Se pretende obviamente que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) se abarquen dentro del alcance de esta invención.

50 La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios usados en su preparación puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica aunque usando métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

55 Además, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios usados en su preparación pueden presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma polimórfica que tenga propiedades útiles en el tratamiento de los estados indicados anteriormente en el presente documento.

Se entiende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente en el presente documento comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxica terapéuticamente activa que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua o etanol. El término 'hidrato' se usa cuando dicho disolvente es agua.

Compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

a) R^1 es fenilmetilo; o

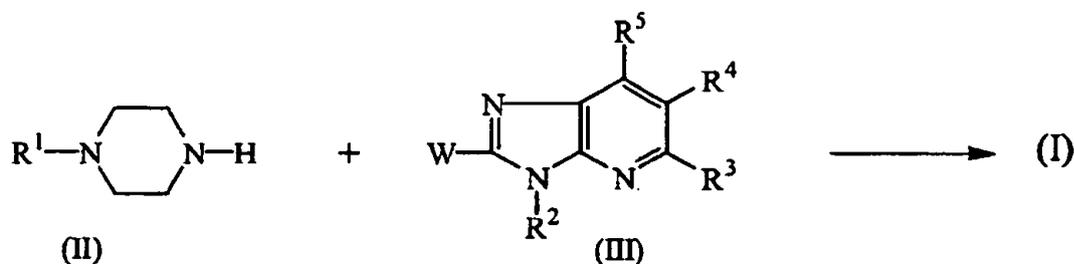
b) R^1 es piridinilmetilo; o

c) R^1 es hidrógeno; o

d) R^2 es metilo; o

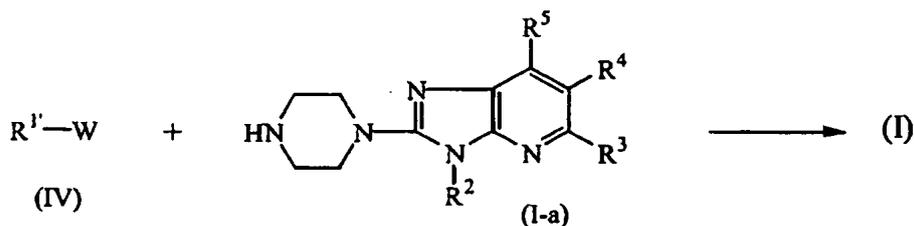
e) R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en general mediante N-alquilación de un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III).



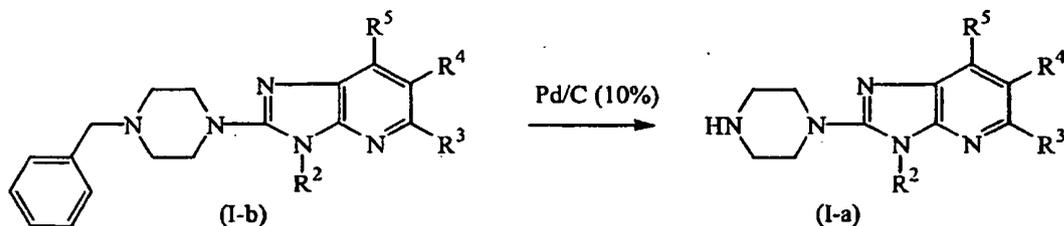
En la fórmula (III) y a continuación en el presente documento W representa un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo cloro, bromo y similares; o un grupo sulfonyloxi tal como, por ejemplo, metanosulfonyloxi, 4-metilbenenosulfonyloxi y similares. Dicha reacción de N-alquilación puede realizarse convenientemente en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares; un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, 1-butanol y similares; una cetona, por ejemplo, 2-propanona, 4-metil-2-pentanona y similares; un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,1'-oxibisetano y similares; un disolvente aprótico dipolar, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, nitrobenzono, 1-metil-2-pirrolidinona y similares; o una mezcla de tales disolventes. La adición de una base apropiada tal como, por ejemplo, un álcali o un carbonato de metal alcalinotérreo, hidrogenocarbonato, alcóxido, hidruro, amida, hidróxido u óxido, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, amida de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, óxido de calcio y similares; o una base orgánica, tal como, por ejemplo, una amina, por ejemplo, N,N-dietiletanamina, N-(1-metiletil)-2-propanamina, 4-etilmorfolina, piridina y similares puede utilizarse para recoger el ácido que se libera durante el transcurso de la reacción. En algunos casos, la adición de una sal de yoduro, preferiblemente un yoduro de metal alcalino, es apropiada. La agitación y las temperaturas un tanto elevadas pueden potenciar la velocidad de la reacción. Alternativamente, dicha N-alquilación puede llevarse a cabo aplicando condiciones conocidas en la técnica de reacciones de catálisis de transferencia de fases.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse mediante N-alquilación de un compuesto de fórmula (I-a) con un producto intermedio de fórmula (IV) en la que R^1 se define como radical R^1 distinto de hidrógeno.



En la fórmula (IV) y a continuación en el presente documento W representa un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo cloro, bromo y similares; o un grupo sulfonyloxi tal como, por ejemplo, metanosulfonyloxi, 4-metilbencenosulfonyloxi y similares. Dicha reacción de N-alkilación puede realizarse convenientemente tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, pueden prepararse hidrogenando compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa fenilmetilo, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono.



Se conocen productos intermedios de fórmula (III) tales como 2-cloro-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Bollettino Chimico Farmaceutico (1970), 109, (11), 665-73), o se preparan tal como se expone en los ejemplos A.1, A.2, A.3, A.4, A.5 y A.6.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se prepararon en los procesos descritos anteriormente en el presente documento pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica pueden convertirse en las correspondientes formas de sal diastereomérica mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En vista de la capacidad de los compuestos de la presente invención para relajar el fondo gástrico tal como se demuestra en el ejemplo farmacológico C.1, los compuestos objeto son útiles para tratar estados relacionados con una relajación dificultada o alterada del fondo gástrico tales como, por ejemplo reflujo gastroesofágico, acidez gástrica (incluyendo acidez gástrica episódica, acidez gástrica nocturna y acidez gástrica inducida por la comida), dispepsia, saciedad temprana, meteorismo y anorexia.

La dispepsia puede provocarse por un retraso del vaciado gástrico, por relajación alterada del fondo gástrico en la ingestión de alimentos o por hipersensibilidad a la relajación gástrica. Los síntomas dispépticos son por ejemplo una falta de apetito, sensación de plenitud, saciedad temprana, náuseas, vómitos, meteorismo y eructación gaseosa.

Los animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, (generalmente denominados en el presente documento pacientes) que padecen síntomas dispépticos como resultado del retraso del vaciamiento gástrico habitualmente tienen una relajación fúndica normal y pueden aliviarse de sus síntomas dispépticos administrando un agente procinético tal como, por ejemplo cisaprida.

Los pacientes pueden tener síntomas dispépticos sin tener un vaciamiento gástrico alterado. Sus síntomas dispépticos pueden resultar de un fondo gástrico hipercontraído que da como resultado anomalías y distensibilidad disminuida en la relajación fúndica adaptativa. Además, los síntomas dispépticos pueden surgir de la hipersensibilidad del fondo gástrico a la relajación.

Un fondo gástrico hipercontraído da como resultado una distensibilidad disminuida del estómago. La “distensibilidad del estómago” puede expresarse como la razón del volumen del estómago con respecto a la presión ejercida por la pared del estómago. La distensibilidad del estómago se refiere al tono gástrico, que es el resultado de la contracción tónica de las fibras musculares del estómago proximal. Esta parte proximal del estómago, al ejercer una contracción tónica regulada (tono gástrico), logra la función de depósito del estómago.

Los pacientes que padecen saciedad temprana no pueden terminar una comida normal ya que se sienten saturados antes de poder terminar dicha comida normal. Normalmente, cuando un sujeto empieza a comer, el estómago mostrará una relajación adaptativa, es decir, el estómago se relajará para aceptar los alimentos que se ingieren. Esta relajación adaptativa no es posible cuando la distensibilidad del estómago se ve dificultada, lo que da como resultado una relajación alterada del fondo gástrico.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se deduce que la presente invención también proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, (generalmente denominados en el presente documento pacientes) que padecen relajación alterada del fondo gástrico en la ingestión de alimentos. Por consiguiente, se proporciona un método de tratamiento para aliviar a pacientes que padecen estados, tales como, por ejemplo, reflujo gastroesofágico, acidez gástrica (incluyendo acidez gástrica episódica, acidez gástrica nocturna y acidez gástrica inducida por la comida), dispepsia, saciedad temprana, meteorismo y anorexia.

Por tanto, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como medicina, y en particular el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de una medicina para tratar estados que implican una relajación alterada del fondo gástrico en la ingestión de alimentos tal como por ejemplo reflujo gastroesofágico, acidez gástrica, (incluyendo acidez gástrica episódica, acidez gástrica nocturna y acidez gástrica inducida por la comida), dispepsia, saciedad temprana, meteorismo y anorexia. Se prevén tanto el tratamiento profiláctico como terapéutico.

Los síntomas de la relajación fúndica alterada también pueden surgir debido a la ingesta de sustancias químicas, por ejemplo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), tales como fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, sertralina; o eritromicina y macrólidos antibióticos parecidos a eritromicina tales como, por ejemplo EM-523, EM-574, ABT-229, GM-611, (8R)-4"-desoxi-6,9-epoxieritromicina A, (8.S)-4"-desoxi-6,9-epoxieritromicina A, A-81648, A-173508, A-182061 y KC-11458.

Otro trastorno gastrointestinal funcional es el síndrome del intestino irritable mediante lo cual se cree que una de sus características está relacionada con hipersensibilidad del intestino a la distensión. Por tanto, se cree que la modulación de dicha hipersensibilidad mediante los compuestos de la presente invención que tienen propiedades de relajación del fondo gástrico puede dar como resultado una reducción de los síntomas en sujetos que padecen SII. Por consiguiente, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de una medicina para tratar SII (síndrome del intestino irritable). Además los compuestos de fórmula (I) también pueden reducir el dolor asociado con hipersensibilidad gastrointestinal.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, en la forma de sal de adición de ácido o base, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están de manera deseable en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración por vía oral, por vía rectal o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden inducirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución de glucosa y solución salina. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente que potencia la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provocan un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácidos de (I), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la correspondiente forma de base, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación para la facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. Forma unitaria de dosificación tal

como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, suspensiones o disoluciones inyectables, cucharillas, cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto formas masticables como sólo tragables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes por ejemplo estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agente humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales, opcionalmente con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendras, ésteres aceitosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoatos de propilo o metilo o ácido sórbico).

Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como sacarina, sacarina cálcica o sódica, aspartamo, potasio de acesulfamo, ciclamato de sodio, alitamo, un edulcorante de dihidrocalcona, monelina, esteviósido o sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa), preferiblemente sacarina, sacarina cálcica o sódica, y opcionalmente un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel.

Se emplean convenientemente edulcorantes intensos en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, la concentración puede oscilar entre el 0,04% y el 0,1% (p/v) basándose en el volumen total de la formulación final, y preferiblemente es de aproximadamente el 0,06% en las formulaciones de baja dosificación y de aproximadamente el 0,08% en las de alta dosificación. Los edulcorantes a granel pueden usarse eficazmente en cantidades más grandes que oscilan entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 35%, preferiblemente entre aproximadamente el 10% y el 15% (p/v).

Los aromas farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los componentes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son preferiblemente aromas de frutas tales como aroma de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos aromas puede producir muy buenos resultados. En las formulaciones de alta dosificación pueden requerirse aromas más fuertes tales como aroma Caramel Chocolate, aroma Mint Cool, aroma Fantasy y aromas fuertes farmacéuticamente aceptables similares. Cada aroma puede estar presente en la composición final en una concentración que oscila entre el 0,05% y el 1% (p/v). Se usan ventajosamente combinaciones de dichos aromas fuertes. Preferiblemente se usa un aroma que no experimenta ningún cambio o pérdida de sabor y color en las condiciones ácidas de la formulación.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria por ejemplo en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de isotonización, de suspensión, de estabilización y/o de dispersión. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógenos estéril antes de su uso.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen por ejemplo bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los expertos en el tratamiento de estados relacionados con una relajación dificultada o alterada del fondo gástrico podrían determinar fácilmente la cantidad diaria eficaz de los resultados de prueba presentados a continuación en el presente documento. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz sería de desde 0,001 mg/kg hasta 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde 0,01 mg/kg hasta 0,5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis puede formularse como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contienen de 0,1 mg a 350 mg, y en particular de 1 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que el paciente pueda estar tomando, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en el presente documento son por tanto sólo directrices. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del/de los principio(s) activo(s), y desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.

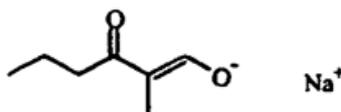
Parte experimental

En los procedimientos descritos a continuación en el presente documento, se usaron las siguientes abreviaturas: 'DCM' representa diclorometano; 'DMF' significa N,N-dimetilformamida; DIPE representa diisopropiléter. Para algunos productos químicos se usó la fórmula química, por ejemplo CH₂Cl₂ representa diclorometano; NH₄OH significa hidróxido de amonio, CH₃OH significa metanol, K₂CO₃ significa carbonato de potasio; y MgSO₄ significa sulfato de magnesio.

A. Síntesis de los productos intermedios

Ejemplo A.1

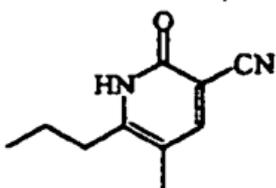
a) Preparación del



producto intermedio (1)

Se añadieron lentamente 3-hexanona (1,627 mol) y formiato de etilo (1,79 mol) a 5°C a una disolución de metanolato de sodio (30%) (1,79 mol) en dietil éter (1500 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas (resultó precipitación). Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se usó el producto sin purificación adicional, produciendo 260 g del producto intermedio (1).

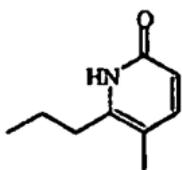
b) Preparación del



producto intermedio (2)

Se agitó una mezcla de producto intermedio (1) (1,732 mol), 2-cianoacetamida (0,868 mol) y acetato de piperidinio (0,65 mol) en agua (1500 ml) y se sometió a reflujo durante 8 horas. Se añadió ácido acético (200 ml). Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó, produciendo 85 g (27%) de producto. Se cristalizó una parte (3 g) en 2-propanona y DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 1,5 g del producto intermedio (2) (p.f. 220°C).

c) Preparación del

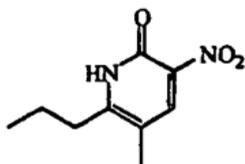


producto intermedio (3)

Se agitó una mezcla de producto intermedio (2) en ácido clorhídrico (1000 ml) y se sometió a reflujo durante 6 días, entonces se vertió en hielo, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó

(MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 31 g de residuo. Se cristalizó una parte (1 g) en una mezcla de 2-propanona y DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 0,3 g del producto intermedio (3) (p.f. 101°C).

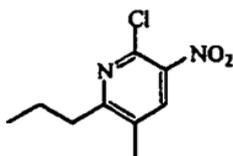
5 d) Preparación del



producto intermedio (4)

10 Se añadió lentamente ácido nítrico (0,37 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio (3) (0,185 mol) en ácido sulfúrico (280 ml). Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 25,6 g de residuo. Se cristalizó una parte (1 g) en acetonitrilo y DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 0,5 g del producto intermedio (4) (p.f. 218°C).

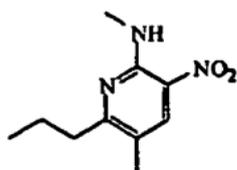
15 e) Preparación del



producto intermedio (5)

20 Se añadió lentamente tricloruro fosfórico (0,595 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio (4) y cloruro de N,N,N-trietilbenzenometanaminio (0,06 mol) en acetonitrilo (400 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 8 horas. Se evaporó el disolvente. Se vertió el residuo en hielo. Se basificó la mezcla con NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente. Se usó el producto sin purificación adicional, produciendo 26 g del producto intermedio (5).

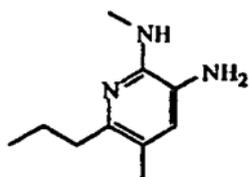
25 f) Preparación del



producto intermedio (6)

30 Se agitó una mezcla de producto intermedio (5) (0,093 mol) en una disolución de metanamina en agua (40%) (100 ml) a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en agua helada. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó, produciendo 17 g (87%) del producto intermedio (6) (p.f. 97°C).

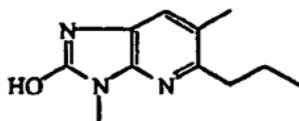
g) Preparación del



35 producto intermedio (7)

40 Se agitó una mezcla de producto intermedio (6) (0,0812 mol) y níquel Raney (20 g) en metanol (200 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una presión de 3 bares de hidrógeno, entonces se filtró sobre Celite. Se lavó la Celite con agua. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 14,5 g del producto intermedio (7).

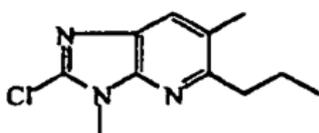
h) Preparación del



producto intermedio (8)

- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (7) (0,082 mol) y urea (0,089 mol) en xileno (150 ml) y se sometió a reflujo durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,5; 15-355 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en acetonitrilo/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 0,9 g (5,5%) del producto intermedio (8) (p.f. 230°C).

i) Preparación del



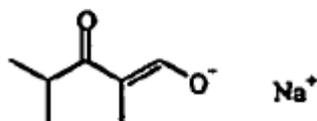
producto intermedio (9)

- 15 Se añadió muy lentamente ácido clorhídrico (2 N) (2 ml) a 100°C a una mezcla de producto intermedio (8) (0,053 mol) en tricloruro fosfórico (100 ml). Se agitó la mezcla a 120°C durante la noche, entonces se enfrió y se evaporó el disolvente. Se tomó el residuo en una disolución de K_2CO_3 acuosa (10%) y se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95/5). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 8,5 g (72%) del producto intermedio (9).

Ejemplo A.2

a) Preparación del

25



producto intermedio (10)

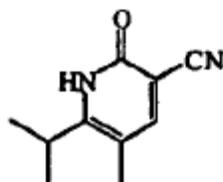
Se añadieron lentamente 2-metil-3-pentanona (0,998 mol) y formiato de etilo (1,098 mol) a 5°C a una disolución de metanolato de sodio (30%) (1,098 mol) en dietil éter (1000 ml).

30

Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se evaporó el disolvente. Se usó el producto sin purificación adicional, produciendo el producto intermedio (10).

b) Preparación del

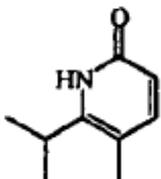
35



producto intermedio 11

- 40 Se añadieron el producto intermedio (10) (0,998 mol) y 2-cianoacetamida (0,998 mol) a una disolución de acetato de piperidinio (0,749 mol) en agua (1000 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante 8 horas. Se añadió ácido acético (150 ml). Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó, produciendo 44 g de producto como una fracción (1). Se cristalizó una parte de dicha fracción (1) (2 g) en dietil éter. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 1,3 g del producto intermedio (11) (p.f. 241°C).

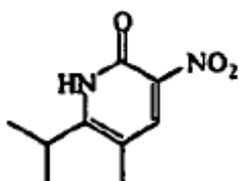
c) Preparación del



producto intermedio (12)

- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (11) (0,238 mol) en ácido clorhídrico (6 N) (400 ml), y se sometió a reflujo durante 6 días, entonces se vertió en hielo y se basificó con NH_4OH . Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó, produciendo la fracción (1). Se extrajo el filtrado con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se combinó el residuo con la fracción (1), produciendo 33 g de producto. Se cristalizó parte de este producto (3 g) en dietil éter. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 2,6 g del producto intermedio (12) (p.f. 197°C).

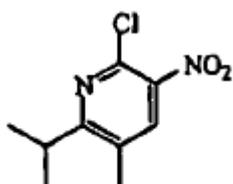
d) Preparación del



producto intermedio 13

- 15 Se añadió lentamente ácido nítrico (0,391 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio (12) (0,198 mol) en ácido sulfúrico (300 ml) mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 15°C . Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora y se vertió en hielo. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó, produciendo la fracción (1). Se extrajo el filtrado con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se combinó el residuo con la fracción (1), produciendo 35 g del producto intermedio (13).

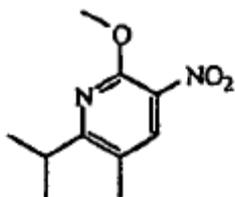
e) Preparación del



producto intermedio (14)

- 25 Se añadió lentamente tricloruro fosfórico (0,505 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio (13) (0,168 mol) y cloruro de N,N,N-trietilbenzenometanaminio (0,084 mol) en acetonitrilo (350 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 8 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se tomó el residuo en hielo. Se basificó la mezcla con NH_4OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 37 g del producto intermedio (14).

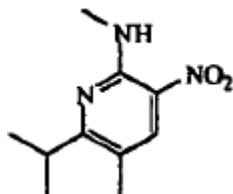
f) Preparación del



producto intermedio (15)

- 35 Se añadió lentamente metanolato de sodio (30%) (0,517 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio (14) (0,172 mol) en metanol (350 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 32 g del producto intermedio (15).

g) Preparación del

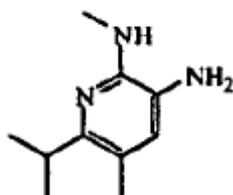


producto intermedio (16)

- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio (15) (0,055 mol) en metanamina (200 ml) a 100°C durante 48 horas, entonces se enfrió. Se añadió hielo. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó, produciendo 11,45 g del producto intermedio (16). Se usó directamente este producto en la siguiente etapa de reacción.

h) Preparación del

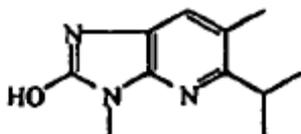
10



producto intermedio (17)

- 15 Se agitó una mezcla de producto intermedio (16) (0,055 mol) y níquel Raney (15 g) en metanol (150 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una presión de 3 bares de hidrógeno, entonces se filtró sobre Celite. Se lavó la Celite con agua. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 10 g del producto intermedio (17)

i) Preparación del

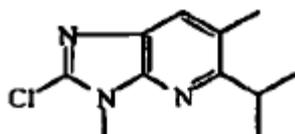


producto intermedio (18)

20

Se agitó una mezcla de producto intermedio (17) (0,055 mol) y urea (0,066 mol) en xileno (100 ml) y se sometió a reflujo durante la noche, entonces se enfrió. Se filtró el precipitado, se lavó con DIPE y se secó, produciendo 7,5 g del producto intermedio (18).

25 j) Preparación del

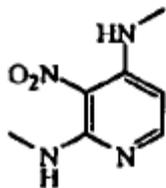


producto intermedio (19)

- 30 Se agitó una mezcla de producto intermedio (18) (0,0365 mol) en tricloruro fosfórico (75 ml) a 100°C. Se añadió gota a gota con mucho cuidado ácido clorhídrico (12 N) (0,75 ml). Se agitó la mezcla a 120°C durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se tomó el residuo en hielo, se saturó con K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 9 g del producto intermedio (19).

Ejemplo A.3

a) Preparación del

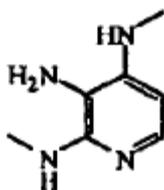


5 producto intermedio (20)

Se agitó una mezcla de 2-cloro-4-metoxi-3-nitropiridina (0,0509 mol) en metanamina en agua (40%) (100 ml) a 60°C durante 2 horas, entonces se vertió en agua helada. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó, produciendo 9,1 g del producto intermedio (20) (p.f. 156°C).

10

b) Preparación del

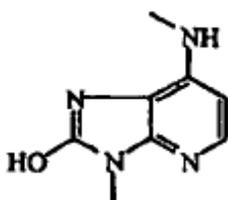


producto intermedio (21)

15 Se agitó una mezcla de producto intermedio (20) (0,0764 mol) y níquel Raney (15 g) en metanol (150 ml) durante 2 horas bajo una presión de 3 bares de hidrógeno. Se filtró el precipitado sobre Celite. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 10,8 g del producto intermedio (21).

c) Preparación del

20

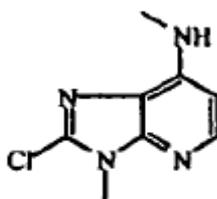


producto intermedio (22)

25 Se agitó una mezcla de producto intermedio (21) (0,07 mol) y urea (0,084 mol) en xileno (100 ml) a 160°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con DIPE y se secó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 93/7; 15-35 μm). Se recogieron tres fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción (1) (0,6 g) en acetonitrilo/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 0,47 g del producto intermedio (22) (p.f. >260°C).

d) Preparación del

30

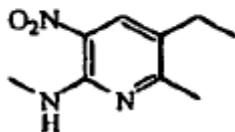


producto intermedio (23)

35 Se agitó el producto intermedio (22) (0,028 mol) en tricloruro fosfórico (100 ml) a 100°C. Se añadió gota a gota lentamente ácido clorhídrico (12 N) (2 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se tomó el residuo en hielo, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 9,9 g del producto intermedio (23).

Ejemplo A.4

a) Preparación del



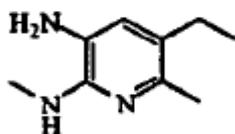
5

producto intermedio (24)

Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-etil-6-metil-3-nitropiridina (0,0747 mol) en metanamina (0,249 mol) a 80°C durante la noche y se vertió en agua helada. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó, produciendo 15,2 g del producto intermedio (24) (p.f. 124°C).

10

b) Preparación del

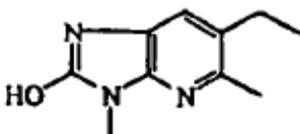


producto intermedio (25)

15 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio (24) (0,046 mol) y níquel Raney (10 g) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una presión de 3 bares. Se eliminó el níquel Raney mediante filtración sobre Celite. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 7,7 g del producto intermedio (25).

c) Preparación del

20

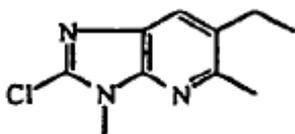


producto intermedio (26)

25 Se agitó una mezcla de producto intermedio (25) (0,046 mol) y urea (0,0552 mol) en xileno (80 ml) y se sometió a reflujo durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con DIPE y se secó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-35 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en acetonitrilo/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 5,8 g de producto. Se cristalizó el producto en acetonitrilo/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 0,85 g del producto intermedio (26) (p.f. 121°C).

30

d) Preparación del



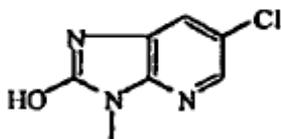
producto intermedio (27)

35 Se agitó una mezcla de producto intermedio (26) (0,027 mol) en tricloruro fosfórico (40 ml) a 100°C. Se añadió lentamente ácido clorhídrico (12 N) (0,8 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió y se evaporó hasta sequedad. Se tomó el residuo en agua helada, se saturó mediante K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH: 95/5. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 3,6 g del producto intermedio (27).

40

Ejemplo A.5

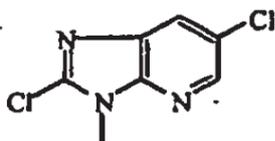
a) Preparación del



5 producto intermedio (28)

Se agitó una mezcla de 3-amino-5-cloro-2-metilaminopiridina (0,117 mol) y urea (0,129 mol) en xileno (150 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se tomó el residuo en DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-35 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 0,5 g de fracción (1) y 18 g (86%) de fracción (2). Se cristalizó la fracción (1) en 2-propanona/acetronitrilo/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 0,4 g del producto intermedio (28).

15 b) Preparación del

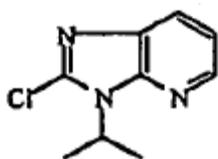


producto intermedio (29)

Se agitó una mezcla de producto intermedio (28) (0,098 mol) en tricloruro fosfórico (180 ml) a 100°C. Se añadió gota a gota con mucho cuidado ácido clorhídrico (12 N) (2 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se vertió el residuo en hielo, se saturó con K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 12,5 g del producto intermedio (29).

25 Ejemplo A.6

Preparación del

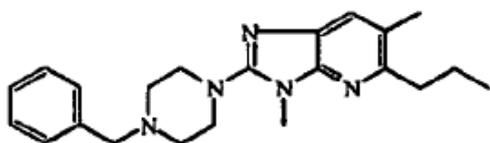


producto intermedio (30)

Se añadió gota a gota con mucho cuidado ácido clorhídrico (1,5 ml) a 100°C a una mezcla de 1,3-dihidro-3-isopropil-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,0846 mol) en tricloruro fosfórico (150 ml). Se agitó la mezcla a 120°C durante la noche y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se vertió el residuo en hielo, se saturó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 14 g del producto intermedio (30).

B. Preparación de los compuestos finalesEjemplo B.1

Preparación del



compuesto (1)

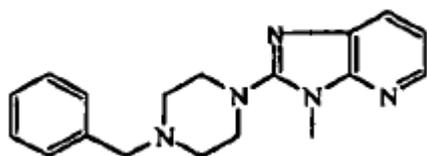
45 Se agitó una mezcla de producto intermedio (9) (0,038 mol) y 1-(fenilmetil)piperazina (0,057 mol) a 120°C durante 3

horas, entonces se tomó en DCM. Se filtró el precipitado. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo (17 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-35 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,3 g de residuo. Se cristalizó el residuo en 2-propanona/acetronitrilo/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 1,25 g del compuesto (1) (p.f. 127°C).

Se preparó de manera análoga el compuesto (2) sustituyendo el producto intermedio (9) por el producto intermedio (23). Se preparó de manera análoga el compuesto (5) sustituyendo el producto intermedio (9) por el producto intermedio (30). Se preparó de manera análoga el compuesto (6) sustituyendo el producto intermedio (9) por el producto intermedio (19). Se preparó de manera análoga el compuesto (7) sustituyendo el producto intermedio (9) por 2-cloro-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina. Se preparó de manera análoga el compuesto (8) sustituyendo el producto intermedio (9) por el producto intermedio (27). Se preparó de manera análoga el compuesto (13) sustituyendo el producto intermedio (9) por el producto intermedio (29).

15 Ejemplo B.2

Preparación del

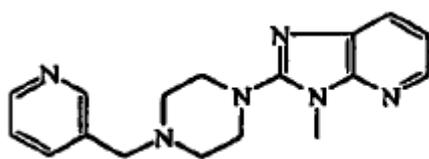


compuesto 11

Se agitó una mezcla de 2-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,0335 mol) y 1-(fenilmetil)piperazina (0,0505 mol) a 120°C durante 1 hora. Se añadió una mezcla de una disolución de K₂CO₃ (10%) acuosa y DCM. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica, se enjuagó con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (35 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 96/3/0,1; 15-35 μm). Se recogieron cuatro fracciones y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 98/2/0,1; 1540 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (1,5 g) en DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 1 g del compuesto (11) (p.f. 98°C).

Ejemplo B.3

b) Preparación del



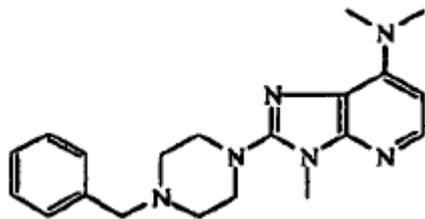
.4HCl .H₂O

compuesto (3)

Se agitó una mezcla de producto intermedio (31) (0,005 mol), clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (1:1) (0,006 mol) y N,N-dietiletanamina (0,0253 mol) en DMF (60 ml) a 40°C durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se tomó el residuo en DCM/CH₃OH. Se lavó el precipitado con una disolución de K₂CO₃ (10%) acuosa. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo (2,3 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,4; 15-40 μm), produciendo 1,5 g (96%). Se disolvió esta fracción en 2-propanol/HCl 5 N y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó. Se cristalizó el residuo en etanol/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 1,7 g del compuesto (3) (p.f. 182°C).

Ejemplo B.4

Preparación del

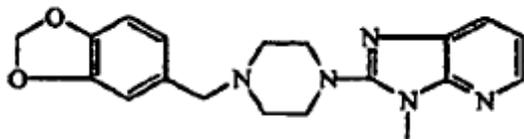


5 compuesto (9)

Se añadieron gota a gota cianotrihidroborato de sodio (0,036 mol), luego ácido acético (4 ml) a una mezcla de compuesto (2) (0,012 mol) y formaldehído (0,12 mol) en acetonitrilo (80 ml) bajo flujo de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido acético (4 ml). Se agitó la mezcla a 40°C durante 12 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución de K₂CO₃ (10%) acuosa. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se tomó el residuo en CH₃OH (80 ml). Se añadieron 2-propanol y HCl 5 N (10 ml). Se agitó la mezcla y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se tomó el residuo en DCM y se lavó con una disolución de K₂CO₃ (10%) acuosa. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo (4 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (3,1 g) en 2-propanona/ acetonitrilo/ DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 2,7 g del compuesto (9) (p.f. 128°C).

20 Ejemplo B.5

Preparación del

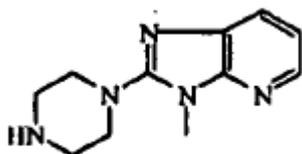


25 compuesto (10)

Se agitó una mezcla de la sal de ácido clorhídrico del producto intermedio (31) (0,0046 mol), 5-(clorometil)-1,3-benzodioxol (0,005 mol) y carbonato de potasio (0,007 mol) en acetonitrilo (80 ml) a 80°C durante 4 horas y se evaporó el disolvente. Se tomó el residuo en una mezcla de agua y DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (2 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (0,95 g) en 2-propanona/DIPE. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, produciendo 0,51 g del compuesto (10) (p.f. 114°C).

35 Ejemplo B.6

Preparación del



40 compuesto (14)

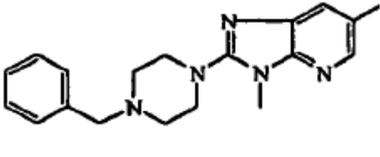
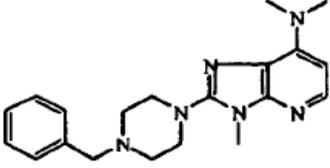
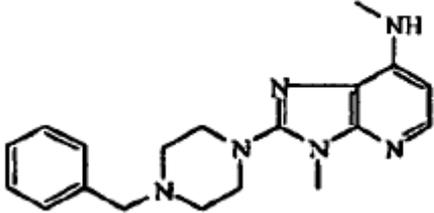
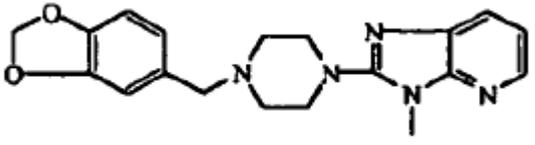
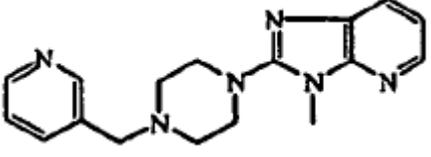
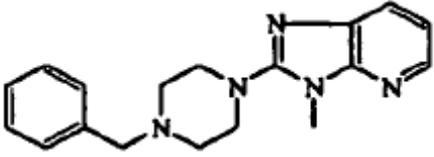
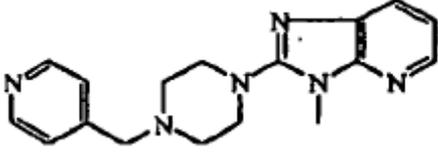
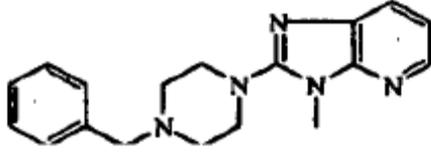
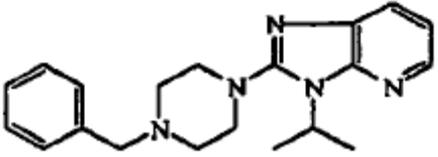
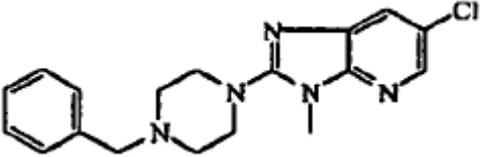
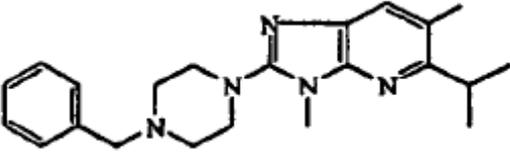
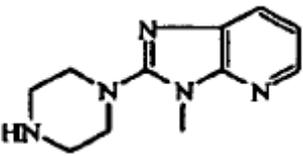
Se agitó una mezcla de compuesto (11) (0,0153 mol) y paladio sobre carbono activado (1,4 g) en metanol (70 ml) a 50°C durante 12 horas bajo una presión de 5 bares de hidrógeno, entonces se enfrió, se filtró sobre Celite, se enjuagó con metanol y se concentró. Se purificó el residuo (8 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 5 g del compuesto (14) (p.f. 136°C).

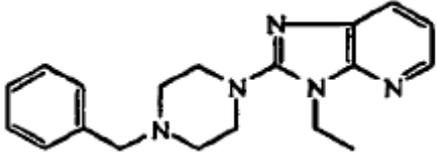
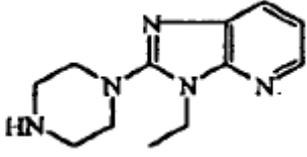
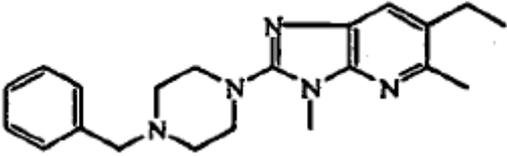
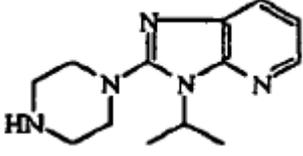
45 Se prepararon los compuestos (15) y (16) usando la misma metodología partiendo de los compuestos (7) y (5)

respectivamente, sin embargo, se sustituyó la etapa de purificación de cromatografía en columna por la disolución del residuo en 2-propanol saturado con HCl con el fin de obtener la sal de adición de ácido clorhídrico de dichos compuestos (15) y (16) como un precipitado.

- 5 La tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores. El término ".C₂H₂O₄" representa la sal de etanodioato.

Tabla F-1

	
Co. n.º 1; Ej. B.1; p.f. 127°C	Co. n.º 9; Ej. B.4; p.f. 128°C
	
Co. n.º 2; Ej. B.1; p.f. 138°C	Co. n.º 10; Ej. B.5; p.f. 114°C
	
Co. n.º 3; Ej. B.3; .4HCl.H ₂ O; p.f. 185°C	Co. n.º 11; Ej. B.2; p.f. 98°C
	
Co. n.º 4; Ej. B.2; p.f. 156°C	Co. n.º 12; Ej. B.2; .HCl
	
Co. n.º 5; Ej. B.1; .5/2C ₂ H ₂ O ₄ ; p.f. 124°C	Co. n.º 13; Ej. B.1; p.f., 150°C
	
Co. n.º 6; Ej. B.1; p.f. 131°C	Co. n.º 14; Ej. B.6; p.f. 136°C

	
Co. n.º 7; Ej. B.1; .2C ₂ H ₂ O ₄ ; p.f. 215°C	Co. n.º 15; Ej. B.6; .HCl; p.f. 162°C
	
Co. n.º 8; Ej. B.1; p.f. 83°C	Co. n.º 16; Ej. B.6; .HCl; p.f. 162°C

C. Ejemplos farmacológicos

C.1. Tono gástrico medido mediante un barostato electrónico en perros conscientes

- 5 El tono gástrico no puede medirse mediante métodos manométricos. Por tanto, se usó un barostato electrónico. Esto permite el estudio de la regulación y el patrón fisiológico del tono gástrico en perros conscientes y la influencia de los compuestos de prueba sobre este tono.
- 10 El barostato consiste en un sistema de inyección de aire que se conecta por un tubo de polivinilo 14-French de doble luz a una bolsa de polietileno flácida ultrafina (volumen máximo: \pm 700 ml). Se midieron las variaciones en el tono gástrico registrando cambios en el volumen de aire dentro de una bolsa intragástrica, mantenida a una presión constante. El barostato mantiene una presión constante (seleccionada previamente) dentro de una bolsa llena de aire flácida introducida en el estómago, cambiando el volumen de aire dentro de la bolsa mediante un sistema de retroalimentación electrónico.
- 15 Por tanto, el barostato mide la actividad motora gástrica (contracción o relajación) como cambios en el volumen intragástrico (disminución o aumento resp.) a una presión intragástrica constante. El barostato consiste en un extensómetro unido mediante un relé electrónico a un sistema de aspiración-inyección de aire. Tanto el extensómetro como el sistema de inyección se conectan por medio de un tubo de polivinilo de doble luz a una bolsa de polietileno ultrafina. Una esfera en el barostato permite la selección del nivel de presión que va a mantenerse dentro de la bolsa intragástrica.
- 20 Se entrenaron perros beagle hembra, que pesaban 7-17 kg, para que se mantuviesen quietos en estructuras de Pavlov. Se les implantó una cánula gástrica con anestesia general y precauciones asépticas. Tras una laparotomía media, se hizo una incisión a través de la pared gástrica en la dirección longitudinal entre las curvas mayor y menor, 2 cm por encima de los nervios de Latarjet. Se sujetó la cánula a la pared gástrica por medio de una sutura doble fruncida y se sacó a través de una herida incisa en el cuadrante izquierdo del hipocondrio. Se les dejó a los perros un periodo de recuperación de dos semanas.
- 25 Al principio del experimento, se abrió la cánula con el fin de eliminar cualquier resto de alimento o jugo gástrico. Si era necesario, se limpió el estómago con de 40 a 50 ml de agua tibia. Se colocó la bolsa ultrafina del barostato en el fondo del estómago a través de la cánula gástrica. Con el fin de garantizar un fácil despliegue de la bolsa intragástrica durante el experimento, se inyectó un volumen de 150-200 ml en la bolsa aumentando la presión hasta un máximo de 14 mm Hg (aproximadamente 1,87 kPa) muy brevemente. Este procedimiento se repitió dos veces.
- 30 Tras un periodo de estabilización de 60 minutos a una presión intragástrica de 6 mm Hg (aproximadamente 0,81 kPa), se administró el compuesto de prueba por vía subcutánea, o por vía intraduodenal, a 2 mm Hg (0,27 kPa). Se examinaron los compuestos de prueba, es decir, se miden los cambios en el volumen gástrico, a 0,63 mg/kg s.c. Se sometieron a prueba otras dosis y rutas si se mostró que un compuesto de prueba era activo durante el procedimiento de examen. La tabla C-1 resume el cambio máximo medio en volumen (en ml) en la relajación del fondo gástrico, 1 hora tras las administración I.D. del compuesto de prueba (0,63 mg/kg).
- 35
- 40

Tabla C-1

Co. n.º	Cambio máximo en volumen (media)	Co. n.º	Cambio máximo en volumen (media)
Co. n.º 1	237	Co. n.º 9	185
Co. n.º 2	220	Co. n.º 10	251
Co. n.º 3	154	Co. n.º 11	220
Co. n.º 4	112	Co. n.º 13	247
Co. n.º 5	206	Co. n.º 14	154,6(*)
Co. n.º 6	206	Co. n.º 15	78,3(*)
Co. n.º 7	167	Co. n.º 16	22,3(*)
Co. n.º 8	239		

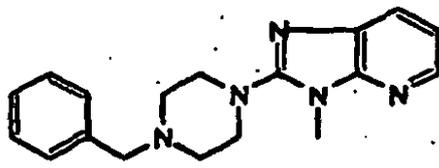
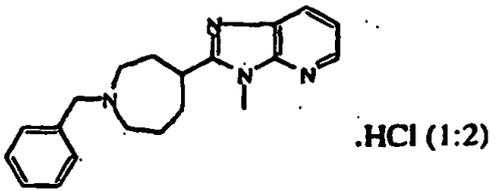
(*): administrado a 0,16 mg/kg

5 El compuesto (11) se sometió a prueba a diferentes concentraciones y los resultados se notifican en la tabla C-2 a continuación y se comparan con el compuesto (74) del documento WO-01/46189. Ambos compuestos se administraron I.D.

Tabla C-2

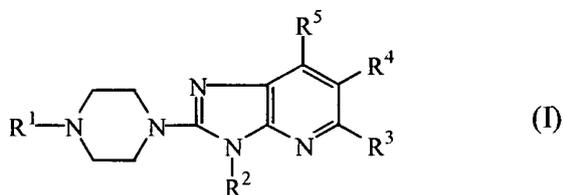
Compuesto	Dosis mg/kg				
	0,63	0,16	0,04	0,01	0,0025
(11) de la presente invención	220	180	146	157	83
(74) del documento WO-01/46189		45	-	-	-

Comparación de estructuras:

(11) de la presente invención	
(74) del documento WO-01/46189	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo,
en la que:

10 R¹ es hidrógeno, fenilmetilo, piridinilmetilo o benzo[1,3]dioxolilmetilo;

R² es alquilo C₁₋₄;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R⁴ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₄; y

R⁵ es hidrógeno, amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquil C₁₋₄)amino;

20 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilmetilo.

25 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es metilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina o sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 6. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

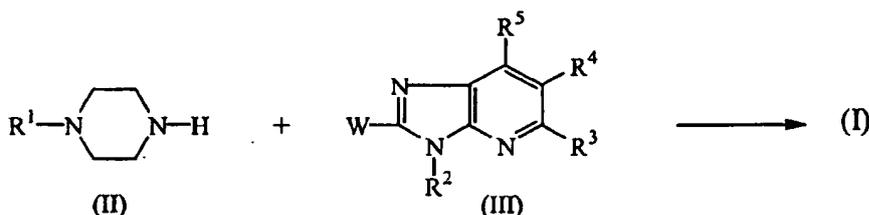
35 7. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en el que una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como medicina.

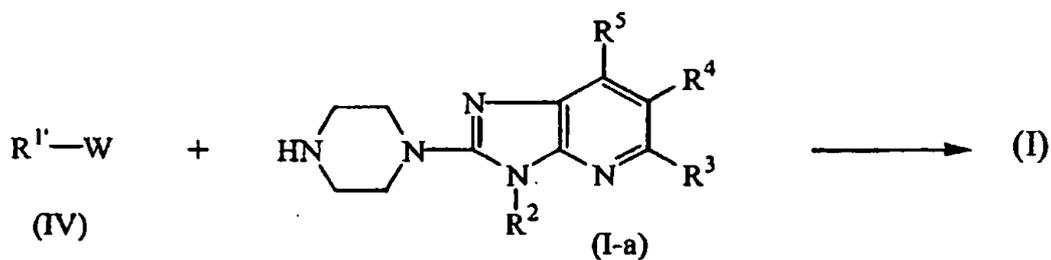
40 9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de reflujo gastroesofágico, acidez gástrica, dispepsia, saciedad temprana, meteorismo y anorexia.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) en el que:

45 a) un producto intermedio de fórmula (II) se N-alquila con un producto intermedio de fórmula (III), en un disolvente de reacción inerte



50 b) o; un producto intermedio de fórmula (V) se N-alquila con el compuesto de fórmula (I-a) en un disolvente de reacción inerte



5 en el que, en los esquemas de reacción anteriores, los radicales R^1 son fenilmetilo, piridinilmetilo o benzo[1,3]dioxolilmetilo, y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron en la reivindicación 1 y W es un grupo saliente apropiado;

10 c) o; si se desea; un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o, a la inversa, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, si se desea, se preparan formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.