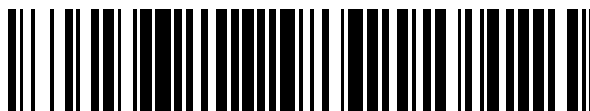


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 036**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09703657 .8**
96 Fecha de presentación: **21.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2235013**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **Compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos y su utilización en medicamentos**

30 Prioridad:
22.01.2008 EP 08001093

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

73 Titular/es:
GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE

72 Inventor/es:
MERLA, BEATRIX;
OBERBÖRSCH, STEFAN;
KÜHNERT, SVEN;
BAHRENBURG, GREGOR y
KLESS, ACHIM

74 Agente/Representante:
AZNÁREZ URBIETA, Pablo

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).

ES 2 389 036 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos y su utilización en medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de estos compuestos para la producción de medicamentos.

El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, tiene gran importancia en medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto también en la gran cantidad de trabajos científicos que ha aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

Una característica fisiopatológica del dolor crónico es la hiperexcitabilidad de las neuronas. La excitabilidad neuronal depende principalmente de la actividad de los canales de K^+ , ya que éstos determinan de forma decisiva el potencial de membrana en reposo de la célula y, por consiguiente, el umbral de excitabilidad. Los canales de K^+ heterómeros del subtipo molecular KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) se expresan en neuronas de diferentes regiones del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala) y periférico (ganglios de la raíz dorsal) y regulan la excitabilidad de éstas. La activación de los canales de K^+ KCNQ2/3 conduce a una hiperpolarización de la membrana celular y, junto con ello, a una disminución de la excitabilidad eléctrica de estas neuronas. Las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal que expresan KCNQ2/3 intervienen en la transmisión de la excitación nociceptiva desde la periferia hasta la médula espinal (Passmore y col., J Neurosci. 2003; 23(18): 7227-36). Correspondientemente se ha podido demostrar que la retigabina, un agonista de KCNQ2/3, tiene efecto analgésico en modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio (Blackburn-Munro y Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3):109-16; Dost y col., Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390). Por consiguiente, el canal de K^+ KCNQ2/3 constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor muscular (Nielsen y col., Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103), en particular del dolor neuropático e inflamatorio.

Además, el canal de K^+ KCNQ2/3 es un objetivo adecuado para la terapia de muchas otras afecciones, por ejemplo migrañas (US2002/012877), trastornos cognitivos (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748), estados de ansiedad (Korsgaard y col., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92), epilepsia (Wickenden y col., Expert Opin Ther Pat 2004; 14(4): 457-469) e incontinencia urinaria (Streng y col., J Urol 2004; 172: 2054-2058).

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar nuevos compuestos especialmente adecuados como principios activos farmacológicos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.

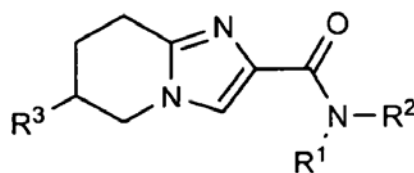
Sorprendentemente se ha comprobado que los compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos de la fórmula general I mostrada más abajo son adecuados para el tratamiento del dolor y además tienen una excelente afinidad por el canal de K^+ KCNQ2/3, por lo que son adecuados para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los canales de K^+ KCNQ2/3.

El documento WO 2004/024074 da a conocer numerosos compuestos, entre los que también se encuentran tetrahydroimidazopiridinas sustituidas. Una característica de estos compuestos es su unión con un compuesto fenilo. Su eficacia farmacológica se basa en su capacidad para modular el mGluR5.

El documento DE 10 2004 037445 se refiere a carboxamidas de indolizina y sus aza- y diaza-derivados. Su eficacia farmacológica se basa en su afinidad por los receptores D3 y 5-HT1a.

En el documento WO 2006/015737 se dan a conocer numerosos compuestos, entre los que también se encuentran tetrahydroimidazopiridinas sustituidas. Estos compuestos son ligandos del receptor de dopamina, pero en ellos el nitrógeno amida siempre está unido a una piperazina sustituida con fenilo mediante un puente alquilo o cicloalquilo.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I,



I

donde

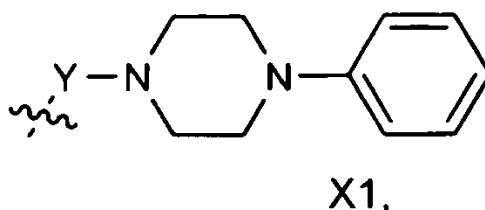
R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C_{1-10}), alquil(C_{1-4})arilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquil(C_{1-4})cicloalquilo(C_{3-8}), alquil(C_{1-4})-heterociclilo o cicloalquilo(C_{3-8}); donde en cada caso los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos de forma simple o múltiple o no están sustituidos, y R^1 y R^2 no significan H al mismo tiempo;

o los grupos R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno, constituyen un anillo heterociclilo de cuatro a ocho miembros, en caso dado unido a través de una cadena alquilo 1 o 2 átomos de carbono, que puede contener otro heteroátomo y puede estar o no sustituida;

y

10 R^3 significa fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

con la condición de que, cuando R^1 o R^2 son H, alquilo o fenilalquilo, el otro grupo R^1 o R^2 no es un grupo de fórmula X1



15 donde en la fórmula X1 el grupo fenilo puede estar o no sustituido e Y representa una cadena alquilo(C_{2-5}) o $-(CH_2)_o-$ $Z-(CH_2)_p-$, siendo Z ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y o y p son iguales a 0, 1, 2 o 3, siendo la suma de o y p como máximo igual a 3;

en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

20 En el sentido de esta invención, las expresiones "alquilo(C_{1-4})" y "alquilo(C_{1-10})" se refieren a grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena ramificada o lineal y pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1 a 4 átomos de C y 1 a 10 átomos de C, respectivamente, es decir, alcanilos(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}) y alquino(C_{2-4}) y alcanilos(C_{1-10}), alqueno(C_{2-10}) y alquino(C_{2-10}) respectivamente. Los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos al menos un enlace triple C-C.

25 Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tercbutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo. Son especialmente ventajosos metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

30 Para los fines de esta invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo(C_{3-8})" se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, que en caso dado también pueden estar puenteados, pudiendo los hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos. Ventajosamente, el cicloalquilo(C_{3-8}) se selecciona de entre el grupo que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

35 El concepto "heterociclilo" comprende cicloalquilos saturados o insaturados (pero no aromáticos) de tres a diez, preferentemente cuatro a ocho, miembros de anillo, que en caso dado también pueden estar puenteados, donde uno o dos átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo S, N u O. Resultan ventajosos aquellos heterociclilo del grupo consistente en tetrahidropirano, azabicyclo[3.2.1]octano, dioxano, dioxolano, morfolino, piperidino, pirazolinilo y pirrolidinilo.

40 En el sentido de esta invención, la expresión "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos de hasta 14 miembros de anillo, fenilos y naftilos entre otros. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes de arilo ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona de entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

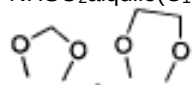
45 La expresión "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos. Estos heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y el heterociclo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En caso de una sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y estar situados en cualquier posición posible del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico de hasta 14 miembros de anillo. Los

heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, pudiendo tener lugar la unión a los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros de anillo posibles del grupo heteroarilo. Son especialmente preferentes piridilo, furilo y tienilo.

Para los fines de la presente invención, las expresiones "arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo unido a través de alquilo(C₁₋₄)" significan que, teniendo alquilo(C₁₋₄), arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo los significados arriba definidos, el grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo está unido al compuesto de estructura general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₄). En todos los casos, la cadena alquilo puede ser saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, estar sustituida de forma simple o múltiple o no sustituida. Ventajosamente, la cadena alquilo no está sustituida o está sustituida con un grupo metilo. En el sentido de esta invención, son especialmente ventajosos fenilo, bencilo y fenetilo.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo", "heterociclilo" y "cicloalquilo" se entiende la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆OH))₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆OH), =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=O)Oalquilo(C₁₋₆), fenilo o bencilo, pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado, pero no por otro anillo arilo o heteroarilo. Por "grupos sustituidos de forma múltiple" se han de entender aquellos grupos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso del CF₃ o -CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo", "fenilo" o "heteroarilo" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆OH), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆OH))₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆OH), C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=O)NH-alquilo(C₁₋₆); C(=O)-arilo; C(=O)-N-morfolina; C(=O)-piperidina; (C=O)-pirrolidina; (C=O)-piperazina; NHSO₂alquilo(C₁₋₆), NHCOalquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, SCF₃, CF₃,



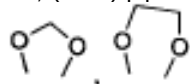
o furilo, en un mismo átomo o en caso dado en átomos diferentes, pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado, pero no por otro anillo arilo o heteroarilo. La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. Los sustituyentes preferentes para "arilo" o "heteroarilo" son F, Cl, OCH₃, CF₃, OCF₃, SCF₃ y CH₃.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos y/o mamíferos. El clorhidrato o el citrato son especialmente preferentes. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebáico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. El ácido cítrico y el ácido clorhídrico son especialmente preferentes.

En el sentido de esta invención son preferentes los compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I, donde

"sustituido con alquilo", "sustituido con heteroalquilo" y "sustituido con cicloalquilo" significan la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆OH), alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆OH))₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆OH), =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=O)Oalquilo(C₁₋₆), fenilo o bencilo; y

"sustituido con arilo", "sustituido con fenilo" y "sustituido con heteroarilo" significan la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆OH), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆OH))₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)-arilo; C(=O)alquilo(C₁₋₆), C(=O)NH-alquilo(C₁₋₆); C(=O)-N-morfolina; C(=O)-piperidina; (C=O)-pirrolidina; (C=O)-piperazina; NHSO₂alquilo(C₁₋₆), NHCOalquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-



alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₆), pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, tienilo o furilo.

Los grupos alquilo(C₁₋₆), pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, tienilo o furilo pueden estar sustituidos a su vez con F, Cl, metoxi, etoxi, CF₃, CN, CH₃, OH, OCF₃, SCF₃ o NO₂.

En el sentido de esta invención también son preferentes los compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I donde

- 5 R¹ y R² representan, independientemente entre sí, alquilo(C₁₋₁₀), alquil(C₁₋₄)arilo, alquil(C₁₋₄)heteroarilo, alquil(C₁₋₄)cicloalquilo(C₃₋₈) o cicloalquilo(C₃₋₈), y

los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden en cada caso estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

- 10 También son preferentes los compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I donde los grupos R¹ y R², junto con el nitrógeno, constituyen un anillo de cuatro a ocho miembros, en caso dado puentado a través de una cadena alquilo de 1 o 2 átomos de carbono, que puede contener otro heteroátomo del grupo consistente en O, N o S y puede estar o no estar sustituido.

Son especialmente preferentes los compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I donde

- 15 R¹ y R² representan, independientemente entre sí, H, bencilo, fenetilo, metilpiridilo, ciclopropilo, n-pentilo, n-butilo, n-hexilo, sec-butilo, propiletilo o metilciclohexilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple

con metoxi, F, CH₃, CF₃ o  ;

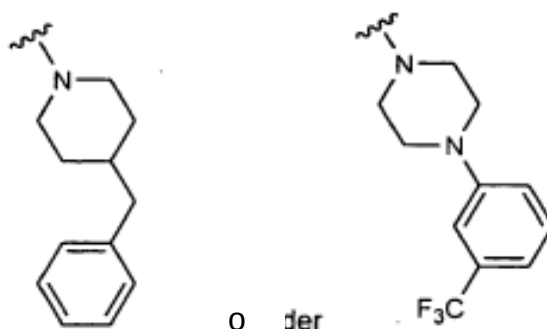
en particular bencilo, fenetilo, metilpiridilo, ciclopropilo, 3,4-dimetoxifenetilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-fluorobencilo, (1-metil)propilfenilo, 3-trifluorometil-bencilo, sec-butilo, (1-metil)bencilo, metilciclohexilo o (1-metil)-3,4-dimetilbencilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

- 20 También son especialmente preferentes los compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I donde R¹ y R² constituyen un anillo de cinco a seis miembros, que puede contener otro átomo de nitrógeno y no está sustituido o está sustituido de forma simple o múltiple con C(O)OC₂H₅; C(O)alquilo(C₁₋₆); metilo, n-butilo o acetilo; fenilo o bencilo, en cada caso no sustituido o sustituido con fenilo, F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, SCF₃, SCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂.

- 25 Son totalmente preferentes los compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I donde el grupo NR¹R² representa

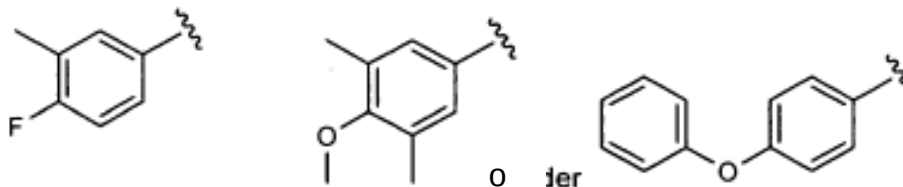


siendo R H, fenilo, F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, SCF₃, SCH₃, OC₂H₅ o N(CH₃)₂; en particular



También son preferentes los derivados de tetrahydroimidazopiridina en los que R³ representa fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, SCF₃, SCH₃, fenoxi, OC₂H₅ o N(CH₃)₂; en particular fenilo sustituido de forma simple o múltiple con F, OCH₃, CH₃ o fenoxi.

Son especialmente preferentes los derivados de tetrahydroimidazopiridina en los que R³ representa



5

Son totalmente preferentes los derivados de tetrahydroimidazopiridina del siguiente grupo:

1. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
2. N-bencil-N-fenil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
3. (6-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
- 10 4. (6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
5. N-bencil-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
6. (4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
7. (6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
- 15 8. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
9. (6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
10. (6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona
11. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
- 20 12. (6-(2,5-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
13. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona
14. 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(1-feniletil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
15. (6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-pentil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 25 16. N-hexil-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
17. 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
18. N-sec-butil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
19. N-butil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
20. 1-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
- 30 21. (4-metilpiperidin-1-il)(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
22. 1-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-piperidin-3-carboxilato de etilo
23. 1-(4-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-piperazin-1-il)etanona
24. 6-(4-fenoxifenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
25. (6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
- 35 26. N-ciclopropil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

27. N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
28. N-pentil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
29. pirrolidin-1-il(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
30. (6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
- 5 31. pirrolidin-1-il(6-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
32. (4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
33. (6-(2,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
34. pirrolidin-1-il(6-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
35. (6-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona
- 10 36. (6-(2,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
37. (6-(4-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
38. (6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
39. 6-(4-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
40. 6-(4-etilfenil)-N-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 15 41. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
42. N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
43. N-bencil-6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
44. (6-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona
- 20 45. (4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il)(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
46. (6-(2,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
47. (6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
48. (6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
49. N-(4-fluorobencil)-6-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 25 50. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
51. 6-(3-fluorofenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
52. 6-(4-etilfenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
53. (6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona
54. (6-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
- 30 55. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
56. (6-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
57. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
- 35 58. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
59. (4-benzhidrilpiperazin-1-il)(6-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
60. 6-(3-metoxifenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

61. (4-bencilpiperidil-1-il)(6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
62. (6-(4-fluor-3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
63. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona
- 5 64. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)metanona
65. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)metanona
66. (4-butilpiperazin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
67. (4-benzhidrilpiperidin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
68. N-(ciclohexilmetil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 10 69. (6-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
70. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
71. (6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
72. 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
73. 4-bencilpiperidin-1-il)-(6-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
- 15 74. (6-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona
75. (6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona
76. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piperidin-2-il)metanona
77. (6-(3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
78. N-(1-(3,5-dimetilfenil)etil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 20 79. 6-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
80. (4-bencilpiperazin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
81. (6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
82. 6-(4-(benciloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
83. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona
- 25 84. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
85. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona
- 30 86. 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
87. 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
88. N-(2-ciclohexiletal)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

35 Los compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos según la invención, y en cada caso también los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en un medicamento que contiene al menos un compuesto de tetrahidroimidazopiridina sustituido de fórmula general I según la invención, donde los grupos R^1 - R^3 tienen el significado arriba indicado, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles.

40 Estos medicamentos según la invención son adecuados para influir en los canales KCNQ2/3 y ejercen un efecto agonista o antagonista, en particular un efecto agonista.

Preferentemente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los canales KCNQ2/3.

- 5 Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio, migraña; epilepsia, estados de ansiedad e incontinencia urinaria. De forma especialmente preferente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor, de forma especialmente preferente del dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular.

Además, los compuestos según la invención son especialmente adecuados para el tratamiento de la epilepsia.

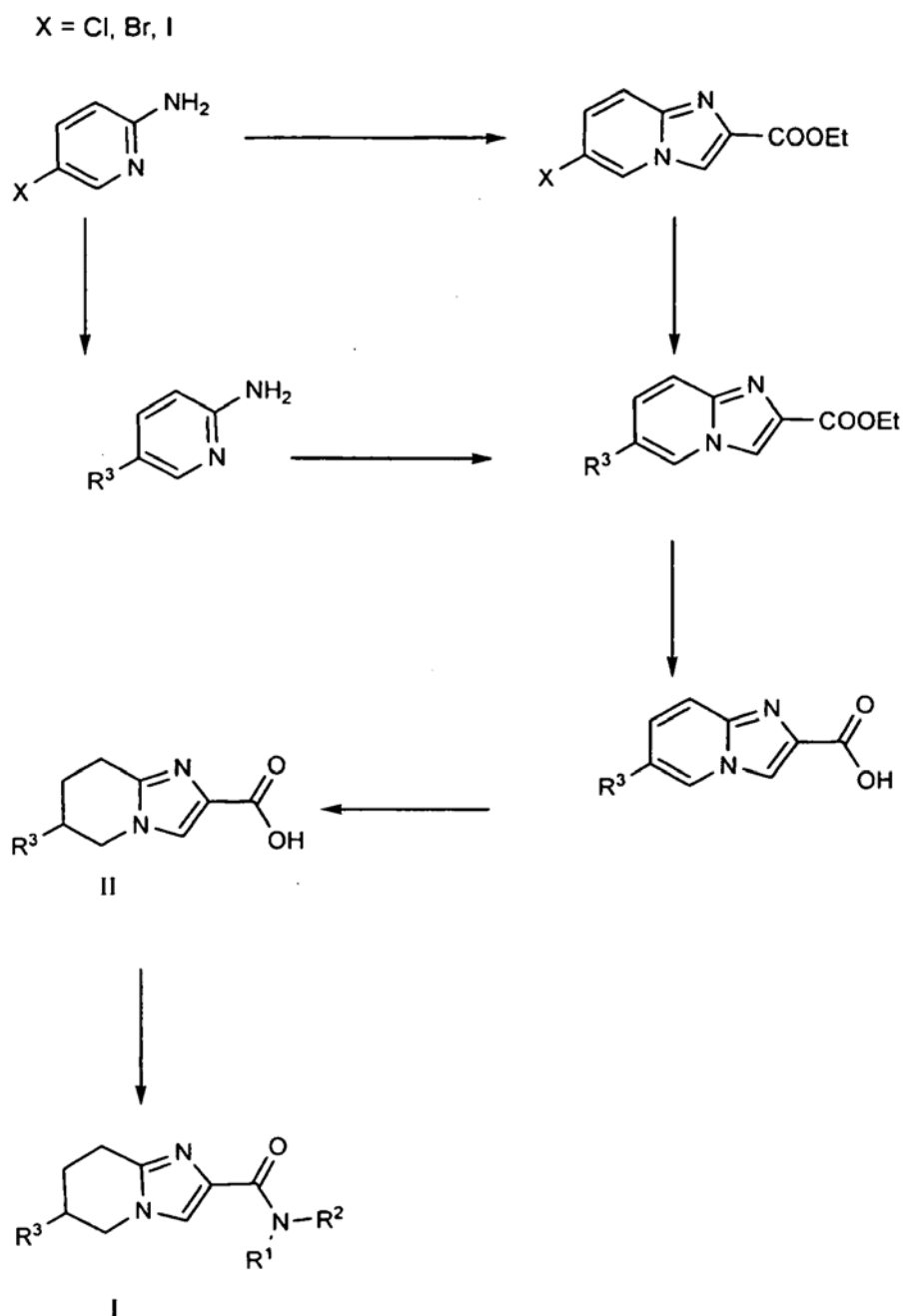
- 10 Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos un compuesto de tetrahidroimidazopiridina sustituido según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los canales KCNQ2/3.

- 15 Preferentemente se utiliza al menos un compuesto de tetrahidroimidazopiridina sustituido según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio; migraña; epilepsia, estados de ansiedad e incontinencia urinaria.

- 20 De forma especialmente preferente se utiliza al menos un compuesto de tetrahidroimidazopiridina sustituido según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, de forma totalmente preferente dolor crónico, neuropático, inflamatorio y muscular. También es especialmente preferente la utilización de al menos un compuesto de tetrahidroimidazopiridina sustituido según la invención y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

- 25 La eficacia contra el dolor se puede demostrar por ejemplo en el modelo de Bennett o de Chung abajo descrito. La eficacia contra la epilepsia se puede demostrar por ejemplo en el modelo de ratón DBA/2 (De Sarro y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336).

- 30 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar los compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos según la invención. Las sustancias químicas y los reactivos utilizados en las reacciones arriba descritas se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar en cada caso mediante métodos conocidos por los especialistas.



Partiendo de una 2-aminopiridina correspondientemente sustituida con yodo, bromo o cloro, se produce la ciclación por reacción 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en un disolvente orgánico, por ejemplo etanol, metanol, THF, 1,2-dimetoxietano, acetona, agua o cloroformo, a temperaturas entre 0°C y 80°C, durante un tiempo de reacción de 2 - 48 horas. Alternativamente, la ciclación también puede tener lugar calentando en metanol el bromuro de 2-aminopiridinio primario formado.

La posterior reacción de Suzuki se produce por reacción del imidazol sustituido con yodo, bromo o cloro correspondiente con ácidos fenilbóricos o ésteres de ácido fenilbórico en disolventes como metanol, etanol, 1-propanol, etilenglicol, agua, 1,2-dimetoxietano, THF, dioxano, acetonitrilo, DMF, benceno, tolueno o xileno, que también pueden estar en mezcla, utilizando un catalizador, una base y en caso dado un aditivo.

Como catalizadores se pueden utilizar, entre otros, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, $\text{Pd}(\text{P}(o\text{-tolilo})_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{Cy})_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{P}(o\text{-tolilo})_3)_2$. También se puede utilizar una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3$, $\text{Pd}/\text{carbono activo}/\text{PPh}_3$ o $(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_4$ como catalizador. Otro ligando adecuado es la tri-terc-butilfosfina.

Como bases se pueden utilizar tanto bases orgánicas como inorgánicas. Como bases orgánicas son adecuados, por ejemplo, TEA o terc-butilato de sodio. Como bases inorgánicas son adecuadas, por ejemplo, carbonato de sodio,

bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, de cesio o de plata, hidróxido de bario, de sodio o de potasio o fosfato de potasio.

Como aditivos se pueden utilizar, por ejemplo, EDTA, bromuro de tetrabutil-amonio, cloruro de litio, fluoruro de potasio o metilciclohexano.

- 5 La temperatura de reacción oscila entre temperatura ambiente y 80°C durante un tiempo de reacción de 1,5 - 72 horas.

La reacción también se puede llevar a cabo bajo microondas.

Otro método de reacción parte de 2-aminopiridinas sustituidas con yodo, bromo o cloro, que primero se someten a una reacción de Suzuki para obtener las aminopiridinas fenilo-sustituidas.

- 10 La reacción de Suzuki tiene lugar por reacción de la 2-aminopiridina sustituida con yodo, bromo o cloro correspondiente con ácidos bóricos o ésteres de ácido bórico en disolventes, por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, etilenglicol, agua, 1,2-dimetoxietano, THF, dioxano, acetonitrilo, DMF, benceno, tolueno o xileno, que también pueden estar en mezcla, utilizando un catalizador, una base y en caso dado un aditivo.

- 15 Como catalizadores se pueden utilizar, entre otros, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂, PdCl₂(dppf)₂, Pd(P(o-tolilo)₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(P(Cy)₃)₂, Pd(OAc)₂(P(o-tolilo)₃)₂. También se puede utilizar una mezcla de Pd(OAc)₂ / PPh₃, Pd/carbono activo/PPh₃ o (NH₄)₂PdCl₄ como catalizador. Otro ligando adecuado es la tri-terc-butilfosfina.

- 20 Como bases se pueden utilizar tanto bases orgánicas como inorgánicas. Como bases orgánicas son adecuadas, por ejemplo, TEA o terc-butolato de sodio. Como bases inorgánicas son adecuadas, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, de cesio o de plata, hidróxido de bario, de sodio o de potasio o fosfato de potasio.

Como aditivos se pueden utilizar, por ejemplo, EDTA, bromuro de tetrabutil-amonio, cloruro de litio, fluoruro de potasio o metilciclohexano.

La temperatura de reacción oscila entre temperatura ambiente y 80°C durante un tiempo de reacción de 1,5 - 72 horas.

- 25 La reacción también se puede realizar bajo microondas.

La ciclación se puede llevar a cabo por reacción de la aminopiridina sustituida con fenilo con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en un disolvente orgánico, por ejemplo etanol, metanol, THF, 1,2-dimetoxietano, acetona, agua o cloroformo, a temperaturas entre 0°C y 80°C, durante un tiempo de reacción de 2 - 48 horas. Alternativamente, la ciclación también puede tener lugar calentando en metanol el bromuro de 2-aminopiridinio primario formado.

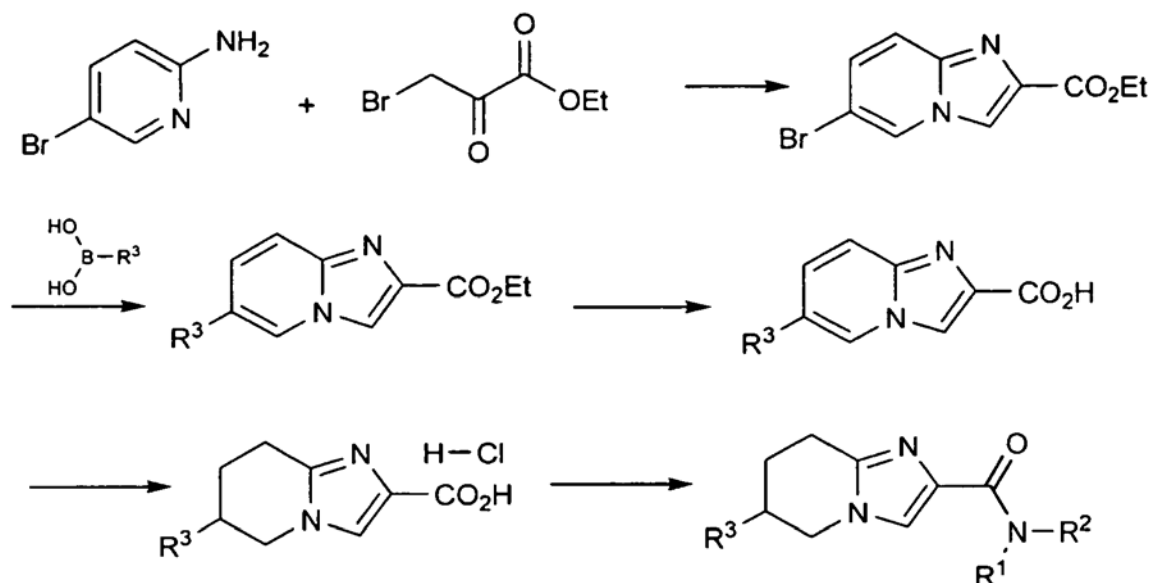
- 30 La disociación éster subsiguiente se puede llevar a cabo utilizando ácidos orgánicos, por ejemplo ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, por ejemplo ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, en disolventes orgánicos, por ejemplo metanol, dioxano, diclorometano, THF, dietil éter o mezclas de los mismos.

La hidrogenación subsiguiente puede tener lugar con Pd/carbono activo, níquel de Raney, platino o PtO₂. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, etanol, metanol, agua, ácido acético, ácido propiónico, DCM, ciclohexano, KOH metanólico o mezclas de estos disolventes. Como aditivo se puede utilizar por ejemplo TFA. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal o a presión elevada. El tiempo de reacción puede oscilar entre 1,5 y 72 horas.

- 40 La acilación final se puede llevar a cabo tanto con cloruros o bromuros de ácido, que se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos de fórmula general II, como con ácidos carboxílicos de fórmula general II. Los ácidos carboxílicos de fórmula general II obtenidos se pueden transformar en los cloruros o bromuros de ácido por métodos conocidos por los especialistas. Los cloruros o bromuros de ácido carboxílico obtenidos se pueden someter a reacción con aminas primarias o secundarias en un disolvente, por ejemplo DCM, benceno, tolueno, THF, DMF, acetonitrilo, piridina, dioxano, agua o 1-metilpirrolidin-2-ona o mezclas de los mismos, utilizando bases, por ejemplo piridina, DIEA, TEA, N-metilmorfolina o bicarbonato de sodio, en caso dado añadiendo un reactivo de acoplamiento, por ejemplo DCC. La temperatura de reacción puede variar entre -20°C y +110°C. Los tiempos de reacción pueden oscilar entre 0,5 h y 24 h.

- 50 La reacción de los ácidos carboxílicos de fórmula general II con las aminas primarias o secundarias se puede llevar a cabo utilizando bases y en caso dado reactivos de acoplamiento en disolventes, por ejemplo metanol, DMF o DCM. Como bases se pueden utilizar, por ejemplo, metanolato de sodio, TEA, DIEA o N-metilmorfolina. Como reactivos de acoplamiento son adecuados, por ejemplo, EDCI, HOBT, DCC, CDI, HBTU, DMAP o fosfinato de pentafluorofenildifenilo. El tiempo de reacción puede variar entre 1 hora y 3 días.

Ejemplos

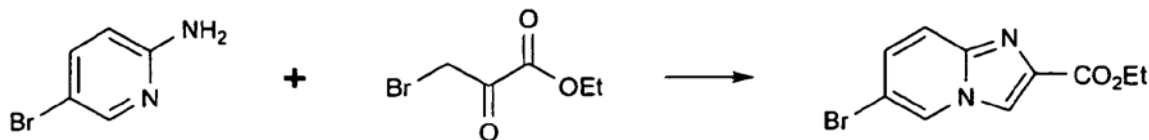


Para la síntesis se utilizaron las siguientes tetrahydroimidazopyridinas

S1	Ácido 6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S2	Ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S3	Ácido 6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S4	Ácido 6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S5	Ácido 6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S6	Ácido 6-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S7	Ácido 6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S8	Ácido 6-(3,5-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S9	Ácido 6-(4-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S10	Ácido 6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S11	Ácido 6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S12	Ácido 6-(3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S13	Ácido 6-(2,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S14	Ácido 6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S15	Ácido 6-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S16	Ácido 6-(2,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S17	Ácido 6-(2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S18	Ácido 6-(4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S19	Ácido 6-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S20	Ácido 6-(3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico
S21	Ácido 6-(4-(benciloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico

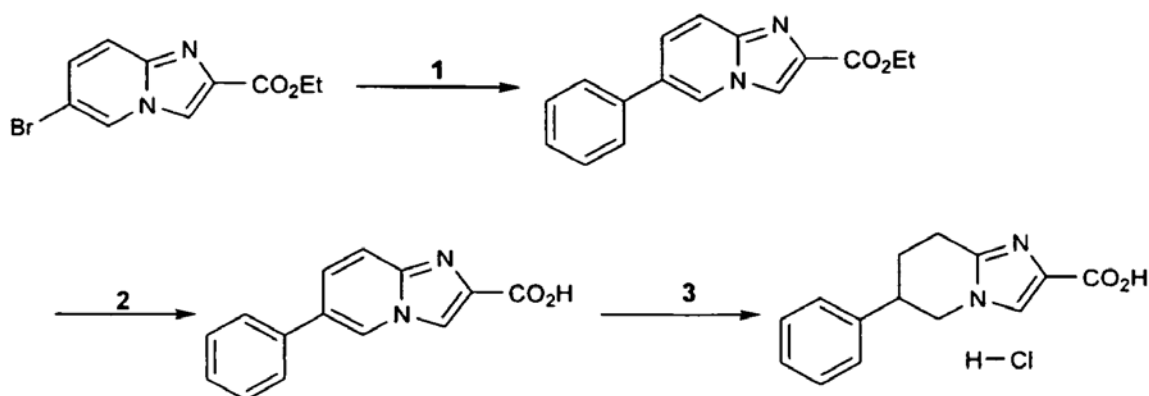
Educto para el constituyente	Nombre	Proveedor
S1	Ácido fenilbórico	Acros
S2	Ácido 3,5-dimetil-4-metoxifenilbórico	Aldrich
S3	Ácido 4-flúor-3-metilfenilbórico	Aldrich
S4	Ácido 3-metoxifenilbórico	Acros
S5	Ácido 3-fluorofenilbórico	Acros
S6	Ácido 4-metoxifenilbórico	Acros
S7	Ácido 5-fluor-2-metoxifenilbórico	Aldrich
S8	Ácido 2,5-dimetoxifenilbórico	Acros
S9	Ácido 4-etilfenilbórico	Acros
S10	Ácido 4-fluorofenilbórico	Acros
S11	Ácido 4-fenoxifenilbórico	Acros
S12	Ácido 3-tolilbórico	Acros
S13	Ácido 2,5-difluorofenilbórico	Acros
S14	Ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilbórico	Acros
S15	Ácido 3-trifluorometilfenilbórico	Acros
S16	Ácido 2,4-dimetoxifenilbórico	Acros
S17	Ácido 2-tolilbórico	Acros
S18	Ácido 4-tolilbórico	Acros
S19	Ácido 3,4-difluorofenilbórico	Acros
S20	Ácido 3,5-dimetilfenilbórico	Aldrich
S21	Ácido 4-(benciloxi)fenilbórico	Interchim

6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo



5 A una solución de 5-bromo-2-aminopiridina (50,0 g; 289 mmol) en etanol (500 ml) se añadió mediante un embudo de goteo bromopiruvato de etilo (62,0 g; 318 mmol; 40,0 ml). La carga de reacción se agitó primero durante 30 minutos a temperatura ambiente y después durante 8 horas bajo reflujo (control DC: DCE - etanol 5:1). El disolvente se retiró en vacío y el residuo se recogió en DCM. Primero se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico y a continuación con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se recrystalizó a partir de dietil éter. Rendimiento: 41 g (53%).

Ácido 6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico S1



Fase 1:

A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (4,71 g; 17,5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) en un recipiente de alta presión Milestone de 100 ml se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, primero ácido fenilbórico (2,13 g; 17,5 mmol), después una solución de KF (2M en agua, 15 ml) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (607 mg; 0,5 mmol; 3 mol%). El recipiente de reacción se barrió con nitrógeno, se cerró y se irradió con microondas a 160°C durante 5 minutos (control DC: *n*-hexano - acetato de etilo 1:1).

Se realizaron paralelamente 2 cargas con la misma cantidad y se purificaron antes de la elaboración.

El producto precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto cristalino negro se recogió en cloroformo y se filtró primero a través de gel de sílice y después de Celite. El filtrado claro se concentró hasta sequedad. Rendimiento: 9,3 g (100%).

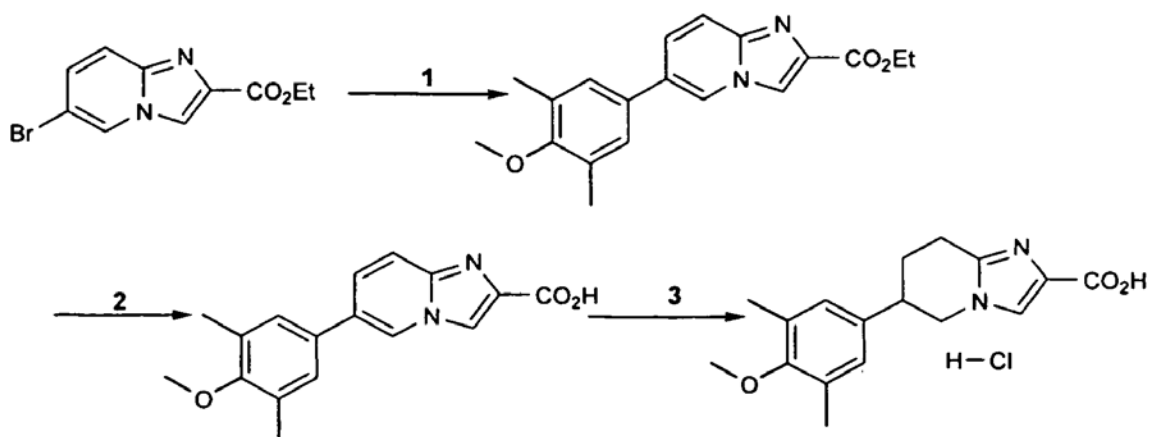
Fase 2:

Se disolvió 6-fenylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (9,32 g, 17,5 mmol) en etanol (80 ml) y se mezcló con una disolución de NaOH (20% en agua, 7 ml). La carga de reacción se calentó durante 8 horas bajo reflujo. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en una pequeña cantidad de agua. La solución se ajustó cuidadosamente a un valor pH 3-4 con una disolución de HCl (10% en agua). El producto precipitado se filtró y se lavó con agua y se utilizó en la siguiente fase sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 7,90 g (95%).

Fase 3:

A una solución de ácido 6-fenylimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (6,3 g; 26,4 mmol) en una mezcla de HCl (4% en agua, 100 ml) y etanol (200 ml) se añadió paladio/carbono activo (1,5 g). La mezcla se introdujo en un autoclave (acero inoxidable) y éste se cerró y se barrió varias veces con nitrógeno. El autoclave se llenó de hidrógeno (8 bar) y la carga de reacción se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró en un rotavapor a temperatura ambiente. El producto se cristalizó a partir de acetonitrilo. Rendimiento: 4,1 g (56%).

Clorhidrato de ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin-2-carboxílico S2



Fase 1:

A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (4,71 g; 17,5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) en un recipiente de alta presión Milestone de 100 ml se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, primero ácido 4-metoxi-3,5-dimetilfenilbórico (3,15 g; 17,5 mmol), después una disolución de KF (2M en agua, 15 ml) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (607 mg; 0,525 mmol; 3 mol%). El recipiente de reacción se barrió con nitrógeno, se cerró y se irradió con microondas a 160°C durante 5 minutos (control DC: *n*-hexano - acetato de etilo 1:1).

Se realizaron paralelamente 4 cargas con la misma cantidad y se purificaron antes de la elaboración.

El producto precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto cristalino negro se recogió en cloroformo y se filtró a través de Celite. El filtrado claro se concentró y se utilizó en la reacción posterior sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 22,7 g (cuant.).

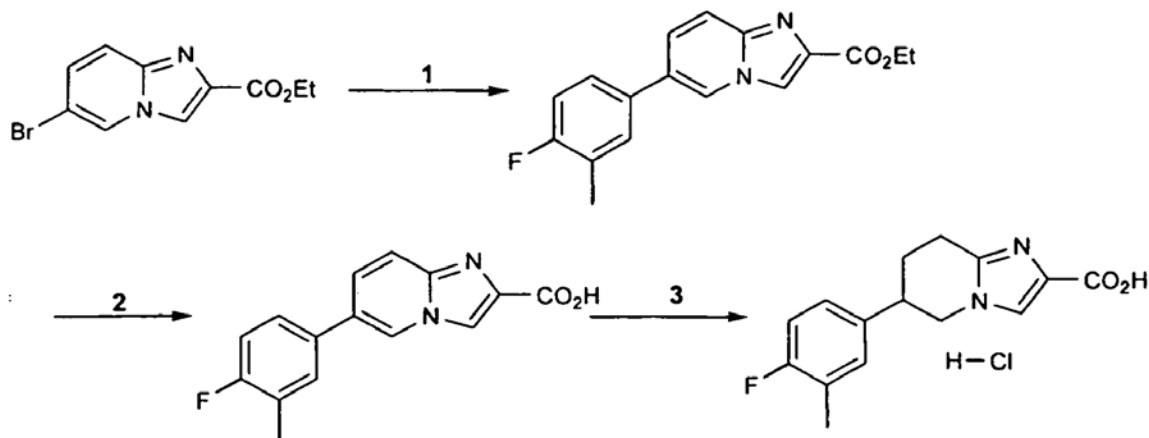
Fase 2:

Se disolvió 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (22,7 g, 70 mmol) en etanol (300 ml) y se mezcló con una disolución de NaOH (20% en agua, 30 ml). La carga de reacción se calentó durante 24 horas bajo reflujo. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en la menor cantidad posible de agua. La solución se ajustó cuidadosamente a un valor pH 3-4 con una disolución de HCl (10% en agua). El producto precipitado se filtró y se lavó con agua. Rendimiento: 21,2 g (cuant.).

Fase 3:

A una solución de ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (4,74 g; 16 mmol) en una mezcla de HCl (4% en agua, 70 ml) y etanol (140 ml) se añadió paladio/carbono activo (1 g). La mezcla se introdujo en un autoclave (acero inoxidable) y éste se cerró y se barrió varias veces con nitrógeno. El autoclave se llenó de hidrógeno (8 bar) y la carga de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente.

Una vez finalizada la reacción, el catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró en un rotavapor a temperatura ambiente. El producto se cristalizó a partir de acetonitrilo. Rendimiento: 2,3 g (43%).

Ácido 6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico S3

Fase 1:

A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (4,04 g; 15 mmol) en acetonitrilo (30 ml) en un recipiente de alta presión Milestone de 100 ml se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, primero ácido 4-fluor-3-metilfenilbórico (4,62 g; 15 mmol), después una disolución de KF (2M en agua, 15 ml) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (520 mg; 0,45 mmol; 3 mol%). El recipiente de reacción se barrió con nitrógeno, se cerró y se irradió con microondas a 160°C durante 5 minutos (control DC: *n*-hexano - acetato de etilo 1:1).

Se realizaron paralelamente 2 cargas con la misma cantidad y se purificaron antes de la elaboración.

El producto precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto cristalino negro se recogió en cloroformo y se filtró a través de Celite. El filtrado claro se concentró hasta y se cristalizó a partir de dietil éter. Rendimiento: 4,5 g (50%).

Fase 2:

Se disolvió 6-(4-fluor-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 10,1 mmol) en etanol (50 ml) y se mezcló con una disolución de NaOH (20% en agua, 4 ml). La carga de reacción se calentó durante 2 horas

bajo reflujo. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en la menor cantidad posible de agua. La solución se ajustó cuidadosamente a un valor pH 3-4 con una disolución de HCl (10% en agua). El producto precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto crudo se utilizó en la siguiente fase sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 1,69 g (62%).

5 Fase 3:

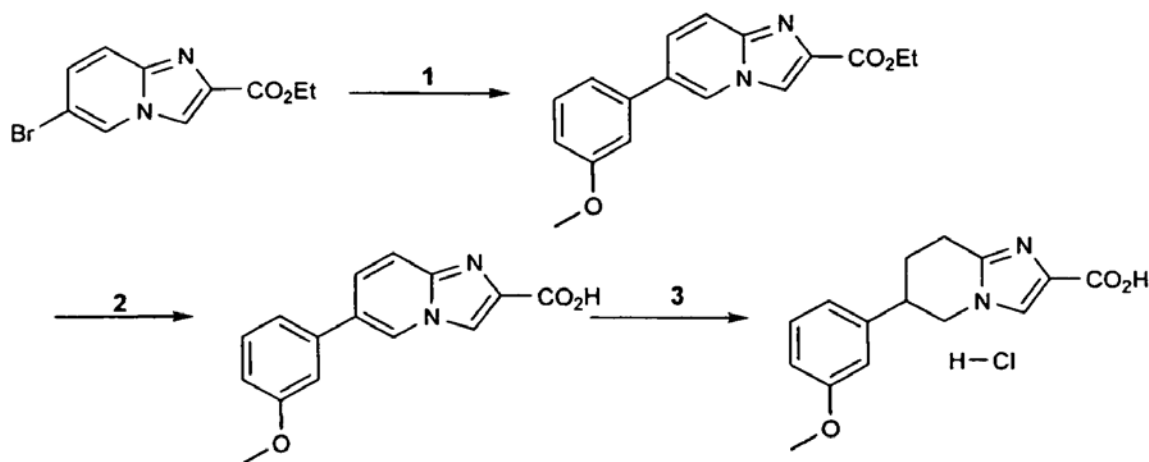
A una solución de ácido 6-(4-fluor-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (1,69 g; 6,2 mmol) en una mezcla de HCl (4% en agua, 20 ml) y etanol (40 ml) se añadió paladio/carbono activo (350 mg). La mezcla se introdujo en un autoclave (acero inoxidable) y éste se cerró y se barrió varias veces con nitrógeno. El autoclave se llenó de hidrógeno (8 bar) y la carga de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente.

- 10 El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró en un rotavapor a temperatura ambiente. El producto se cristalizó a partir de acetonitrilo.

Dado que la reacción no se desarrolló por completo, la mezcla del producto crudo se disolvió de nuevo en una mezcla de HCl (4% en agua, 15 ml) y etanol (30 ml) y se mezcló con paladio/carbono activo (260 mg), se introdujo en un autoclave (acero inoxidable), que se cerró y se barrió varias veces con nitrógeno. El autoclave se llenó de hidrógeno (8 bar) y la carga de reacción se agitó durante otras 12 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró en un rotavapor a temperatura ambiente. El producto se cristalizó a partir de acetonitrilo. Rendimiento: 609 mg (31%).

- 15

Clorhidrato de ácido 6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]-piridin-2-carboxílico S4



20 Fase 1:

A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (4,71 g; 17,5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) en un recipiente de alta presión Milestone de 100 ml se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, primero ácido 3-metoxifenilbórico (2,66 g; 17,5 mmol), después una disolución de KF (2M en agua, 15 ml) y finalmente Pd(PPh₃)₄ (606 mg; 0,525 mmol; 3 mol%). El recipiente de reacción se barrió con nitrógeno, se cerró y se irradió con microondas a 160°C durante 5 minutos (control DC: *n*-hexano - acetato de etilo 1:1).

- 25

Se realizaron paralelamente 4 cargas con la misma cantidad y se purificaron antes de la elaboración.

El producto precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto cristalino negro se recogió en cloroformo y se filtró a través de Celite. El filtrado claro se concentró y se cristalizó a partir de dietil éter. Rendimiento: 15,48 g (75%).

Fase 2:

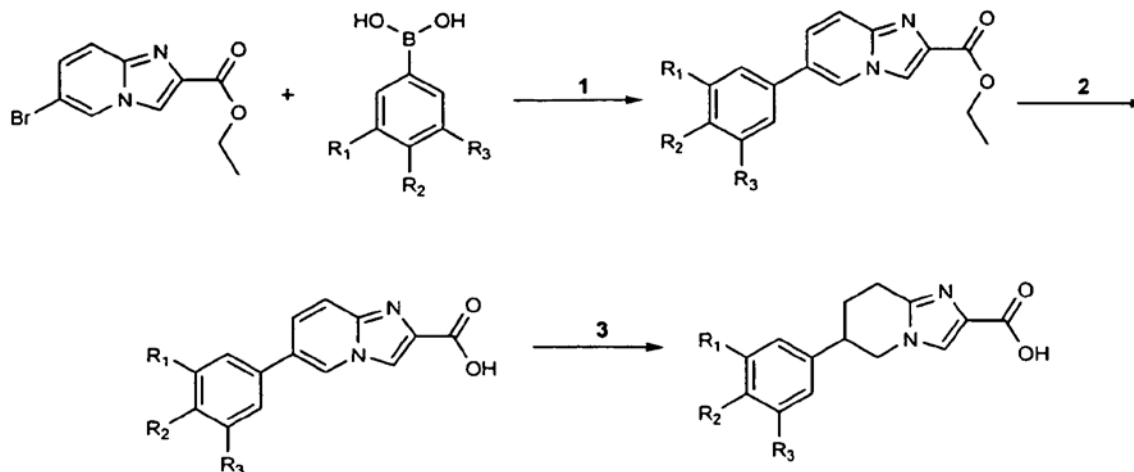
- 30 Se disolvió 6-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (15,48 g, 52 mmol) en etanol (150 ml) y se mezcló con una disolución de NaOH (20% en agua, 10 ml). La carga de reacción se calentó durante 8 horas bajo reflujo. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en la menor cantidad posible de agua. La solución se ajustó cuidadosamente a un valor pH 3-4 con una disolución de HCl (10% en agua). El producto precipitado se filtró y se lavó con agua. Rendimiento: 7,93 g (57%).

35 Fase 3:

A una solución de ácido 6-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (1,38 g; 5,15 mmol) en una mezcla de HCl (4% en agua, 60 ml) y etanol (90 ml) se añadió paladio/carbono activo (300 g). La mezcla se introdujo en un autoclave (acero inoxidable) y éste se cerró y se barrió varias veces con nitrógeno. El autoclave se llenó de hidrógeno (8 bar) y la carga de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la

reacción, el catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró en un rotavapor a temperatura ambiente. El producto se cristalizó a partir de acetonitrilo. Rendimiento: 1,30 g (82%).

Síntesis de los constituyentes S5, S6, S10, S12, S18 - S20



5 Fase 1:

A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (1,86 mmol) en tolueno (7 ml) se añadió primero el ácido bórico correspondiente (2,04 mmol), después K_2CO_3 (4,65 mmol), agua (1,5 ml) y etanol (3,5 ml). A través de la solución de reacción se hace pasar argón durante 15 minutos. Por último se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,093 mmol) y se burbujó con argón durante otros 15 minutos. A continuación se calentó durante 15 horas bajo reflujo. Una vez finalizada la reacción (control DC), la carga de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó primero con agua y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró por completo. Los productos se cristalizaron a partir de una mezcla de dietil éter al 25% en hexano, se filtraron y se secaron.

Fase 2:

El producto Suzuki se disolvió en etanol y se mezcló con una disolución de NaOH (20% en agua). La carga de reacción se calentó durante 2 horas bajo reflujo. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en la menor cantidad posible de agua. La solución se ajustó cuidadosamente a un valor pH 3-4 con una disolución de HCl (10% en agua). El producto precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto se recogió en tolueno, se concentró y a continuación se secó.

20 Fase 3:

A una solución del ácido libre en una mezcla de HCl (3% en agua, 175 ml) y etanol (88 ml) se le añadió paladio/carbono activo (1,53 g). La mezcla se introdujo en un autoclave (acero inoxidable) y éste se cerró y se barrió varias veces con nitrógeno. El autoclave se llenó de hidrógeno (8 bar) y la carga de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, el catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró en un rotavapor a 45°C. El producto se cristalizó a partir de metanol-dietil éter.

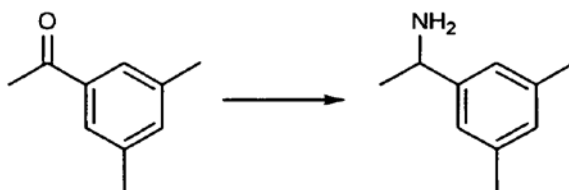
	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento en las 3 fases (%)
S5	F	H	H	25
S6	H	OCH ₃	H	18
S10	H	F	H	10
S12	CH ₃	H	H	36
S18	H	CH ₃	H	21
S19	F	F	H	33
S20	CH ₃	H	CH ₃	61

Para la síntesis se utilizaron las siguientes aminas, que se pueden obtener comercialmente:

Nº	Nombre	Proveedor
A01	1-(2-metoxifenil)piperazina	Aldrich
A02	bencilamina	Aldrich
A03	2-fenetilamina	Aldrich
A04	3-picolilamina	Aldrich
A05	4-bencilpiperidina	Aldrich
A06	Ciclopropilamina	Aldrich
A07	Piperidin-4-carboxilato de etilo	Aldrich
A08	N-bencil-2-fenetilamina	Aldrich
A09	2-(3,4-dimetoxifenil)etanoamina	Aldrich
A10	piperidin-3-carboxilato de etilo	Aldrich
A11	1-(piperazin-1-il)etanona	Aldrich
A12	pirrolidina	Aldrich
A13	4-(2-fluorofenil)piperazina	Aldrich
A14	benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanoamina	Aldrich
A15	butilamina	Aldrich
A16	4-fluorobencilamina	Aldrich
A17	1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano	Acros
A18	amilamina	Aldrich
A19	4-(3-trifluorometilfenil)piperazina	Aldrich
A20	hexilamina	Aldrich
A21	4-metilpiperidina	Aldrich
A22	4-fenilbutil-2-amina	Aldrich
A23	(3-(trifluorometil)fenil)metanoamina	Aldrich
A24	sec-butilamina	Aldrich
A25	4-(4-metoxifenil)piperazina	Aldrich
A26	α -metilbencilamina	Aldrich
A27	4-(2-etoxifenil)piperazina	Aldrich
A28	1-benzhidrilpiperazina	Acros
A29	1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina	Acros
A30	4-(4-fluorofenil)piperazina	Acros
A31	4-(4-metilfenil)piperazina	Acros
A32	4-(3-metilfenil)piperazina	Acros
A33	Ciclohexilmetanoamina	Lancaster

Nº	Nombre	Proveedor
A34	1-butilpiperazina	Fluka
A36	1-bencilpiperazina	ACBBlocks
A37	1-(3-fluorofenil)piperazina	ABCR
A38	2-ciclohexiletanoamina	Alfa-Aesar
A39	4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidina	Apollo

Síntesis de 1-(3,5-dimetilfenil)etanoamina A35

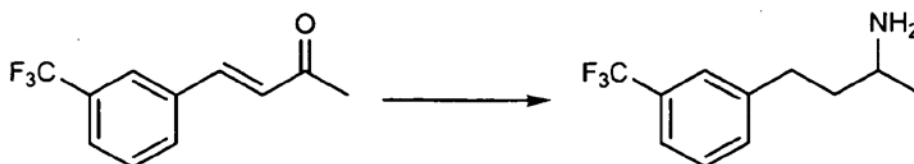


En una solución etanólica de NH_3 (2M en etanol, 50 ml) se disolvió 3,5-dimetilacetofenona (3,0 g, 20,2 mmol) y la solución se mezcló con ortotitanato de tetrapropilo (11 ml, 40,4 ml) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se mezcló cuidadosamente con NaBH_4 (1,16 g, 30,4 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

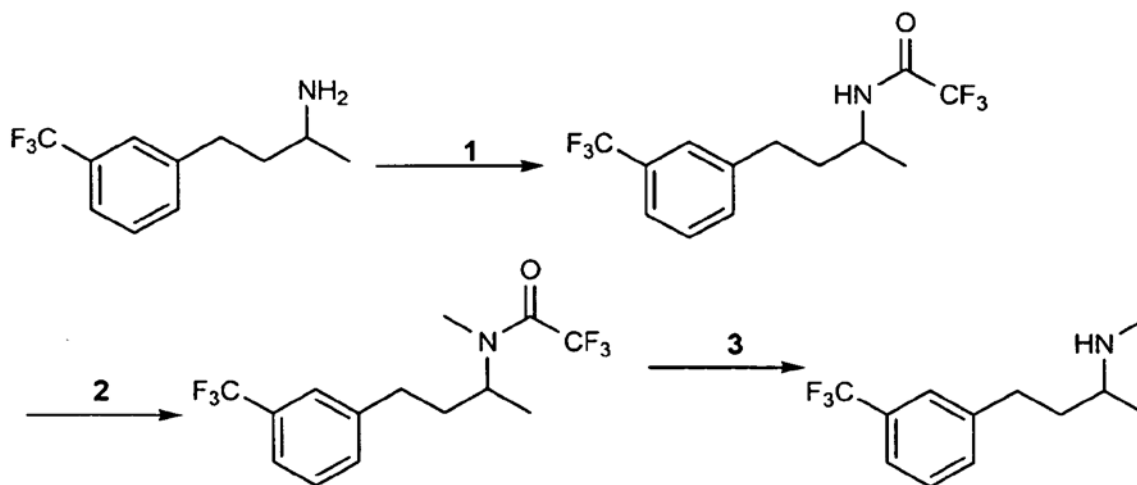
La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de amoníaco y se filtró. El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de HCl (2N, 60 ml) y la fase acuosa se ajustó a un valor pH 11 con una disolución de NaOH y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró.

El producto crudo obtenido se utilizó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 43%

Síntesis de 4-(3-(trifluorometil)fenil)butano-2-amina A40



Se introdujeron la cetona y amoníaco vol. (10 ml/mmol) en un aparato de hidrogenación y se mezclaron con níquel de Raney (0,12 g/mmol). La carga de reacción se agitó a TA durante 16 horas bajo presión de hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó tres veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo se recogió en dioxano saturado con HCl. El disolvente se retiró en un rotavapor y la masa sólida residual se trató con dietil éter. Se obtuvo el producto en forma de una sal $\cdot\text{HCl}$.

Síntesis de N-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-aminas A41**Fase 1:**

- Una solución de la amina (1 eq.) en DCM se mezcló en primer lugar a TA con TEA (5 eq.) y a continuación gota a gota con TFAA (2 eq.). La carga de reacción se agitó durante 4 horas a TA (control DC). La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio y una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 15% en hexano). Rendimiento: 58%

Fase 2:

- A una solución de la amida (1 eq.) en DMF (2 ml/mmol) a TA se añadió KOtBu seguido de yoduro de metilo (5 eq.) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C (control DC). La carga de reacción se vertió sobre hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5% en hexano). Rendimiento: 76%

Fase 3:

- La amida metilada se disolvió en metanol (4 ml/mmol) y se mezcló con NaOH 1N (4 ml/mmol). A continuación, la carga de reacción se agitó durante 2 horas a TA (control DC). El metanol se retiró en un rotavapor y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y a continuación se concentraron hasta sequedad. El producto crudo obtenido se utilizó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 78%

Ejemplos de compuestos**Síntesis automática**

Preparación de las soluciones madre:

- Solución A (solución del constituyente ácido en DMA): antes de su uso, el clorhidrato de ácido utilizado se secó en un armario secador de vacío. El compuesto correspondiente se mezcló primero con 3 equivalentes molares de 4-metilmorfolina en DMA a temperatura ambiente. A continuación se añadió el disolvente en una cantidad tal que se obtuvo una solución 0,15 - 0,2 M.

Solución B (solución de TBTU en DMA): la solución B se preparó a partir de TBTU en DMA (0,3 mol/l).

- Solución C (solución del constituyente de amina en DMA): la solución C se preparó a partir de la amina correspondiente en DMA (0,5 mol/l).

La solución A (100 μmol , 0,5 - 0,66 ml) y la solución B (120 μmol , 0,4 ml) se introdujeron en recipientes de reacción de vidrio estándar con ayuda de un Cavo RSP9000 Robotic Systems y se sometieron a reacción durante 15 minutos. A continuación se añadió la solución C (120 μmol , 0,24 ml) con ayuda de un Cavo RSP9000 Robotic Systems. Las cargas de reacción se agitaron durante 16 - 20 horas a temperatura ambiente (control DC).

- Para la elaboración, primero se retiró el disolvente en vacío y a continuación el residuo se mezcló con cloroformo (2,5 ml). A continuación, la solución se extrajo primero con agua (1 ml), después con una disolución de NaOH (10% en agua, 1 ml) y luego con agua (1 ml).

El disolvente se retiró por completo. El producto se analizó mediante HPLC-MS y con una pureza < 85% se purificó mediante HPLC preparatoria.

Se produjeron los siguientes compuestos mediante síntesis automática.

Nº	Ed. S	Ed. A	Nombre	MS m/z [M+H] ⁺
1	S1	A05	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	400,2
2	S1	A08	N-bencil-N-fenetil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	436,2
3	S1	A17	(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona	378,2
4	S5	A7	(6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona	396,2
5	S2	A02	N-bencil-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	390,2
6	S2	A13	(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	463,2
7	S7	A19	(6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(4-(3-(trifluorometil)-fenil)piperazin-1-il)metanona	503,2
8	S7	A05	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	448,2
9	S7	A17	(6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona	426,2
10	S2	A01	(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona	475,3
11	S9	A05	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	428,3
12	S8	A17	(6-(2,5-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona	438,3
13	S3	A13	(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-il)metanona	437,2
14	S3	A26	6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(1-feniletíl)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	378,2
15	S2	A18	(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-pentil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	370,2
16	S2	A20	N-hexil-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	384,3
17	S2	A23	6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	458,2
18	S11	A24	N-sec-butil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	390,2
19	S11	A15	N-butil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	390,2

ES 2 389 036 T3

Nº	Ed. S	Ed. A	Nombre	MS m/z [M+H] ⁺
20	S11	A07	1-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo	474,2
21	S11	A21	(4-metilpiperidin-1-il)(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	416,2
22	S11	A10	1-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo-[1,2-a]piridin-2-carbonil)piperidin-3-carboxilato de etilo	474,2
23	S11	A11	1-(4-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)piperazin-1-il)etanona	445,2
24	S11	A04	6-(4-fenoxifenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	425,2
25	S11	A12	(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	388,2
26	S11	A06	N-ciclopropil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	374,2
27	S11	A09	N-(3,4-dimetoxifenetil)-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	498,2
28	S11	A18	N-pentil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	404,2
29	S12	A12	Pirrolidin-1-il(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	310,2
30	S14	A12	(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	432,1
31	S15	A12	Pirrolidin-1-il(6-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	364,2
32	S15	A13	(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)(6-(3-(trifluoro-metil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	473,2
33	S16	A12	(6-(2,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	356,2
34	S17	A12	Pirrolidin-1-il(6-o-tolil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	310,2
35	S17	A19	(6-o-tolil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)-fenil)piperazin-1-il)metanona	469,2
36	S13	A12	(6-(2,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	332,1
37	S9	A12	(6-(4-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	324,2
38	S10	A17	(6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]-octan-6-il)metanona	396,2
39	S6	A23	6-(4-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo-[1,2-a]piridin-2-carboxamida	430,2
40	S9	A03	6-(4-etilfenil)-N-fenetil-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	374,2

Nº	Ed. S	Ed. A	Nombre	MS m/z [M+H] ⁺
41	S10	A05	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	418,2
42	S14	A14	N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	512,1
43	S14	A02	N-bencil-6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	468,1
44	S2	A25	(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona	475,3
45	S12	A27	(4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il)(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	445,3
46	S16	A19	(6-(2,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)-fenil)piperazin-1-il)metanona	515,2
47	S10	A19	(6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona	473,2
48	S5	A19	(6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona	473,2
49	S2	A16	N-(4-fluorobencil)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	408,2
50	S4	A05	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	430,2
51	S5	A22	6-(3-fluorofenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	392,2
52	S9	A22	6-(4-etilfenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	402,2

Aparatos:

5 Bomba de HPLC binaria de alta presión HPLC-System Waters 1525 con separador integrado, detector MUX-UV 2488 (Waters Corp.) y muestreador automático de desarrollo propio basado en un Cavro RSP 9452 (Cavro Scientific Inst. Inc.) Roboter Workstation.

Instrumento ZQ2000 MS (Waters Corp.) con interfaz ESI integrada con MUX (Waters Corp.).

Método:

◆ **Columna HPLC:**

LiChroCART 30-4 Purospher STAR RP-18, *endcapped*, 3 µm (Merck)

◆ **Gradiente:**

Eluyente (A): Acetonitrilo-H₂O=5:95 con tampón HCOONH₄ 20 mM / NH₄OH, pH 7,4

Eluyente (B): Acetonitrilo-H₂O=80:20 con tampón HCOONH₄ 20 mM / NH₄OH, pH 7,4

Programa de gradientes:

◆ **Temperatura de columna:**

Mín.	A%	B%
0,0	95	5

♦ Flujo:

♦ Concentración de muestras:

♦ Disolvente de muestras:

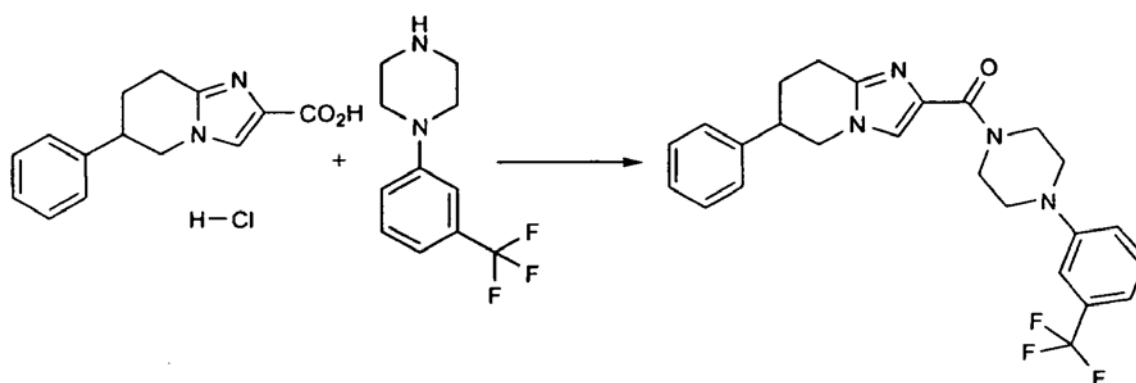
♦ Volumen de inyección:

♦ Detección:

2,5	5	95
4,3	5	95
4,4	95	5
5,0	95	5

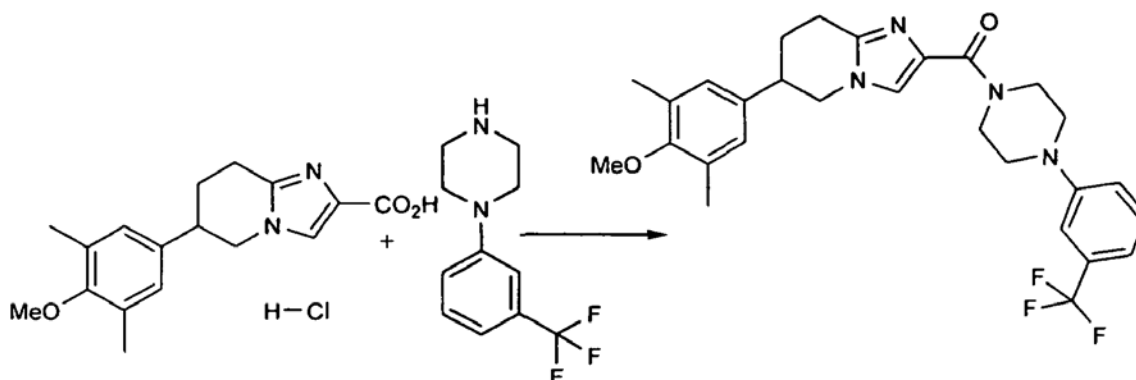
2,5 µl

UV 220 nm

Sustancias sólidas(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona **53**

- 5 A una solución de clorhidrato de ácido 6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (200 mg; 0,72 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (276 mg; 0,86 mmol) y N-metilmorfolina (237 µl; 218 mg; 2,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (162 µl; 198 mg; 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, a continuación se vertió sobre agua y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo). Rendimiento: 191 mg (59%).

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,01 - 2,14 (m, 2 H) 2,21 (s, 6 H) 2,46 - 2,55 (m, 3 H) 2,79 - 2,97 (m, 2 H) 3,06 - 3,19 (m 1 H) 3,23 - 3,35 (m, 5 H) 3,64 (s, 3 H) 3,92 (t, *J*=11,71 Hz, 1 H) 4,22 (dd, *J*=12,46, 4,91 Hz, 1 H), 7,01 (s, 2 H) 7,09 (d, *J*=6,80 Hz, 1 H) 7,21 (ancho s, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 7,43 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,56 (ancho s, 1 H); MS: *m/z* 455,2 [M+H]⁺

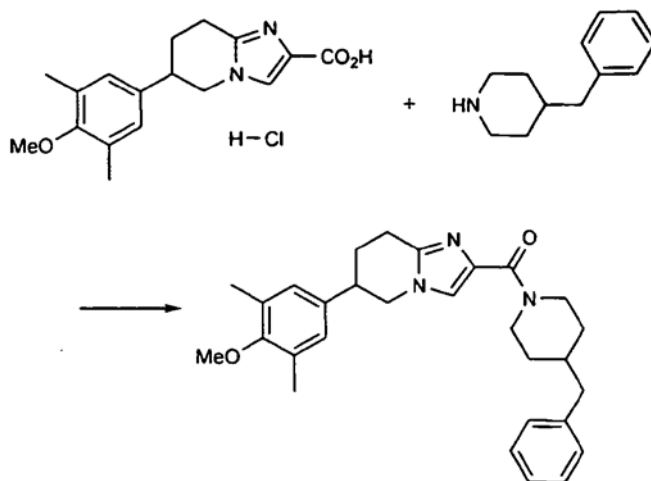
(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona **54**

- 20 A una solución de clorhidrato de ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (210 mg; 0,63 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (240 mg; 0,75 mmol) y N-metilmorfolina (206 µl; 189 mg; 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con 1-(3-trifluorometilfenil)-piperazina (140 µl; 172 mg; 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, a continuación se vertió sobre agua y después se extrajo con

cloroformo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo). Rendimiento: 198 mg (62%).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,00 - 2,14 (m, 2 H) 2,21 (s, 6 H) 2,78 - 2,97 (m, 2H) 3,08 - 3,20 (m, 1 H) 3,24 - 3,30 (m, 8 H) 3,64 (s, 3 H) 3,92 (t, $J=11,71$ Hz, 1 H) 4,22 (dd, $J=12,46$, 4,91 Hz, 1 H) 7,01 (s, 2 H) 7,09 (d, $J=6,80$ Hz, 1 H) 7,21 (ancho s, 1 H) 7,25 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,43 (t, $J=7,93$ Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H); MS: m/z 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

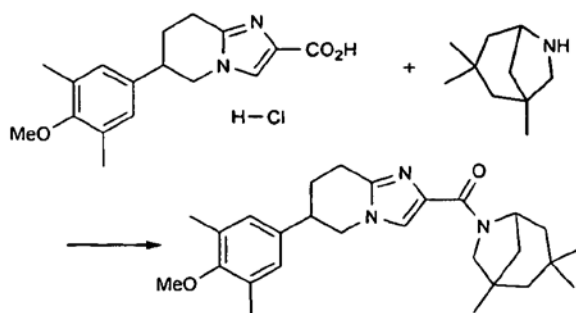
(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona **55**



A una solución de clorhidrato de ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (165 mg; 0,49 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (212 mg; 0,66 mmol) y N-metilmorfolina (181 μl ; 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con 4-bencilpiperidina (116 μl ; 116 mg; 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre agua. El sólido precipitado se filtró. Rendimiento: 182 mg (81%).

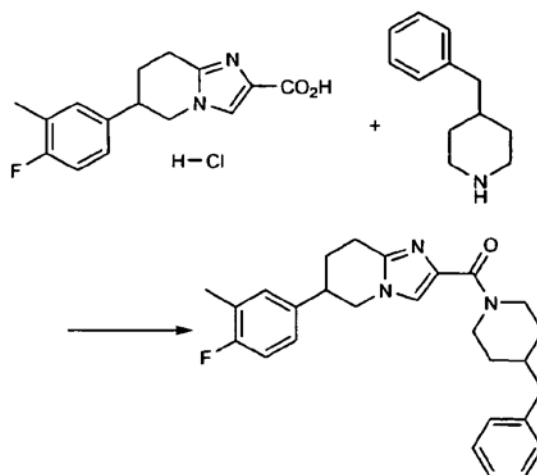
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,97 - 1,28 (m, 2 H) 1,51 - 1,69 (m, 2 H) 1,72 - 1,87 (m, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 2 H) 2,21 (s, 6 H) 2,50 - 2,56 (m, 4 H) 2,71 - 2,99 (m, 4 H) 3,01 - 3,21 (m 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,77 - 3,99 (m 1 H) 4,10 - 4,26 (m, 1 H) 7,00 (s, 2 H) 7,09 - 7,22 (m, 3 H) 7,28 (t, $J=7,18$ Hz, 2 H) 7,45 (ancho s, 1 H); MS: m/z 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona **56**



A una solución de clorhidrato de ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (165 mg; 0,49 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (212 mg; 0,66 mmol) y N-metilmorfolina (181 μl ; 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano (112 μl ; 101 mg; 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre agua. El sólido precipitado se filtró. Rendimiento: 180 mg (84%), mezcla de diastereoisómeros. ESI-MS: m/z 436,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

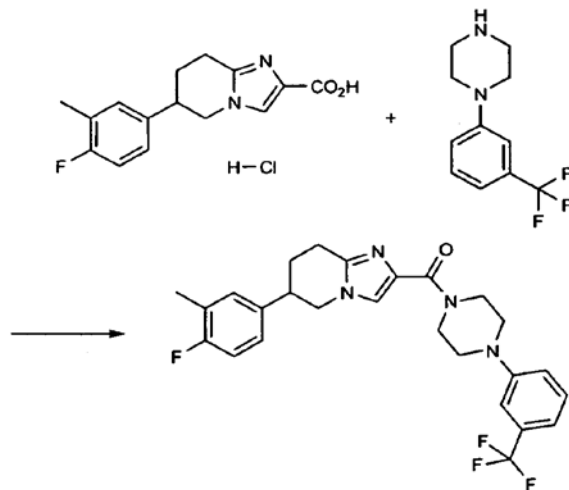
(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona **57**



A una solución de clorhidrato de ácido 6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (210 mg; 0,68 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (295 mg; 0,92 mmol) y N-metilmorfolina (253 µl; 232 mg; 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con 4-bencilpiperidina (162 µl; 161 mg; 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter de petróleo. Rendimiento: 205 mg (72%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02 - 1,18 (m, 2 H) 1,54 - 1,66 (m, 2 H) 1,73 - 1,85 (m, 1 H) 2,02 - 2,14 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 2,76 - 2,97 (m, 4 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,92 (t, *J*=11,71 Hz, 1 H) 4,21 (dd, *J*=12,46, 4,91 Hz, 1 H) 7,10 (t, *J*=9,06 Hz, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 4 H) 7,28 (t, *J*=6,80 Hz, 3 H) 7,46 (s, 1 H); MS: *m/z* 432,2 [M+H]⁺

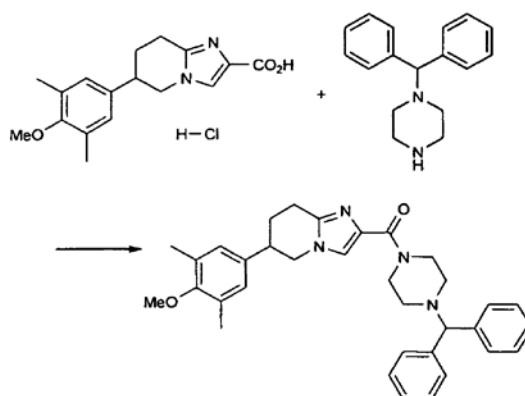
(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona **58**



A una solución de clorhidrato de ácido 6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (210 mg; 0,68 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (295 mg; 0,92 mmol) y N-metilmorfolina (253 µl; 232 mg; 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (173 µl; 212 mg; 0,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. El sólido precipitado se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo). Rendimiento: 166 mg (50%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 - 2,19 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,78 - 3,02 (m, 2 H) 3,11 - 3,29 (m, 5 H) 3,55 - 3,89 (m, 2 H) 3,95 (t, *J*=11,71 Hz, 1 H) 4,25 (dd, *J*=12,46, 4,91 Hz, 1 H) 4,30 - 4,66 (m, 12 H) 7,01 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,25 (d, *J*=9,06 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=7,55 Hz, 1 H) 7,43 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H); MS: *m/z* 487,2 [M+H]⁺

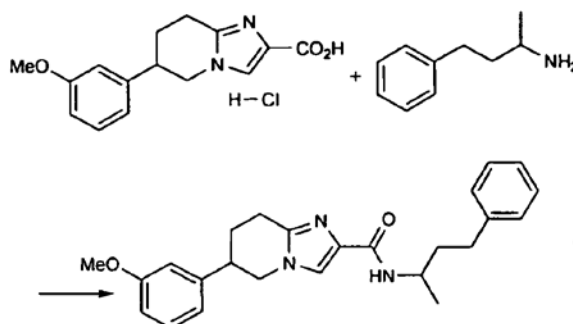
(4-benzhidrilpiperazin-1-il)(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona **59**



A una solución de clorhidrato de ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (165 mg; 0,49 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (212 mg; 0,66 mmol) y N-metilmorfolina (181 μ l; 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con difenilmetilpiperazina (166 mg; 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. El sólido precipitado se filtró. Rendimiento: 232 mg (88%).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,96 - 2,12 (m, 2 H) 2,20 (s, 6 H) 2,26 - 2,38 (m, 4 H) 2,45 - 2,54 (m, 2 H) 2,72 - 2,94 (m, 2 H) 3,01 - 3,18 (m, 1 H) 3,55 - 3,72 (m, 4 H) 3,87 (t, $J=11,71$ Hz, 1 H) 4,18 (dd, $J=12,09$, 4,53 Hz, 2 H) 4,35 (s, 1 H) 6,99 (s, 2 H) 7,20 (t, $J=7,18$ Hz, 2 H) 7,30 (t, $J=7,55$ Hz, 4 H) 7,43 (d, $J=7,55$ Hz, 4 H) 7,47 (s, 1 H); MS: m/z 535,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

6-(3-metoxifenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida **60**

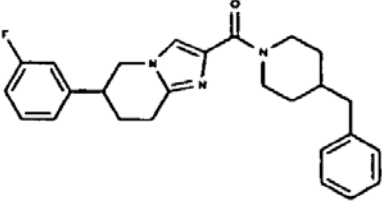
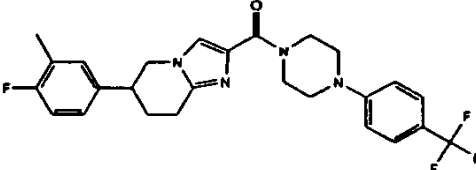
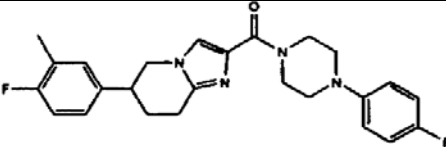
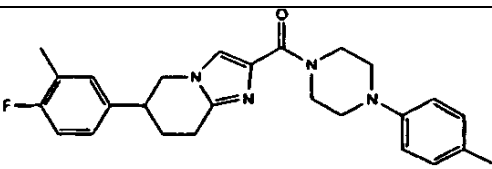
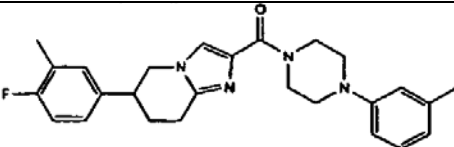
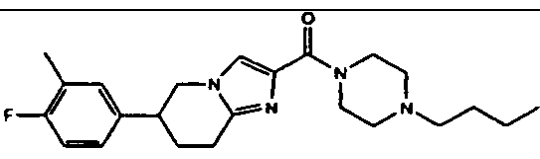


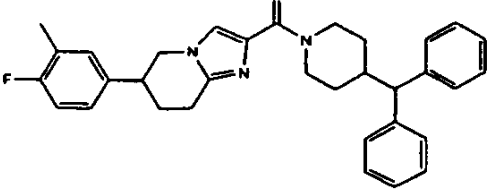
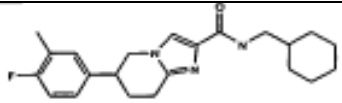
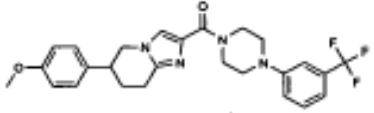
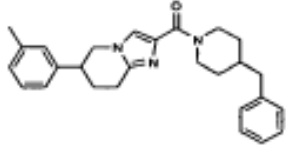
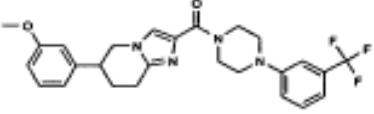
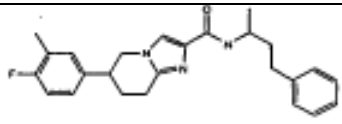
A una solución de clorhidrato de ácido 6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (250 mg; 0,8 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBTU (310 mg; 0,97 mmol) y N-metilmorfolina (267 μ l; 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con 1-metil-3-fenilpropilamina (157 μ l; 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo). Rendimiento: 183 mg (56%).

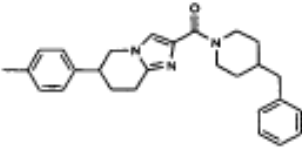
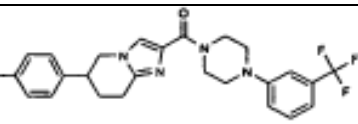
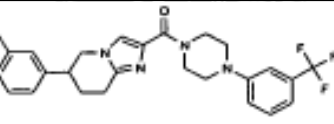
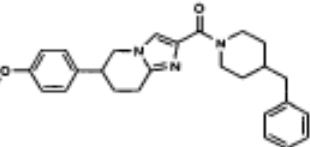
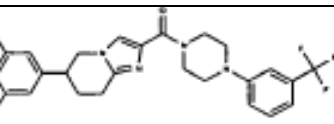
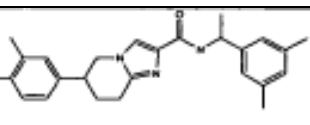
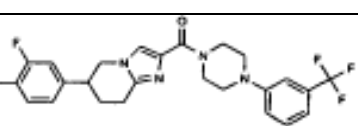
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,14 (d, $J=6,04$ Hz, 3 H) 1,63 - 1,77 (m, 1 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,80 - 2,96 (m, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,93 - 4,05 (m, 2 H) 4,25 (dd, $J=12,09$, 4,53 Hz, 1 H) 6,84 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,12 - 7,22 (m, 3 H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H); MS: m/z 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

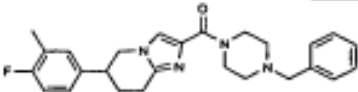
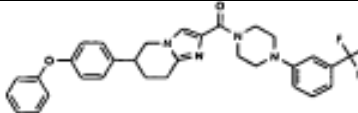
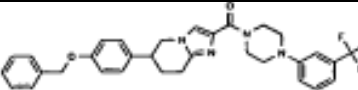
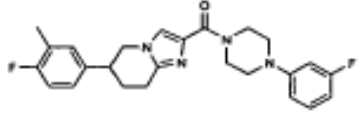
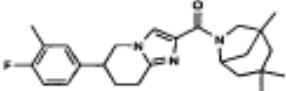
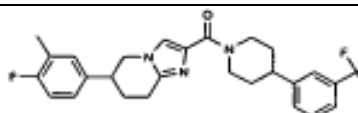
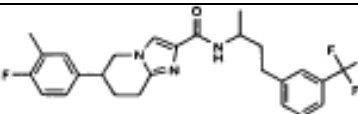
Síntesis de los compuestos 61 - 88

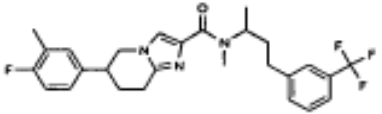
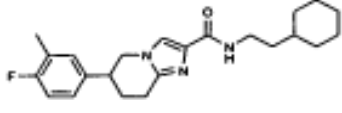
A una solución del ácido carboxílico (500 mg) en DMF (2,5 ml) se añadió TBTU (1,5 eq.) y N-metilmorfolina (3,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con la amina correspondiente (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una disolución saturada de cloruro de amonio, con una disolución saturada de cloruro de sodio, con una disolución de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con ayuda del eluyente indicado en la siguiente tabla.

Nº	Estructura	Rdto. %	Eluyente	MS m/z [M+H] ⁺
61	 (4-bencilpiperidil-1-il)(6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	80	Acetato de etilo al 80% en hexano	418,2
62	 (6-(4-fluor-3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona	28	Acetato de etilo al 60% en hexano	487,2
63	 (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona	32	Metanol al 5% en DCM	437,2
64	 (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)metanona	68	Acetato de etilo al 70% en hexano	433,2
65	 (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)metanona	70	Acetato de etilo al 70% en hexano	433,2
66	 (4-butilpiperazin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	56	Acetato de etilo al 80% en hexano	399,2

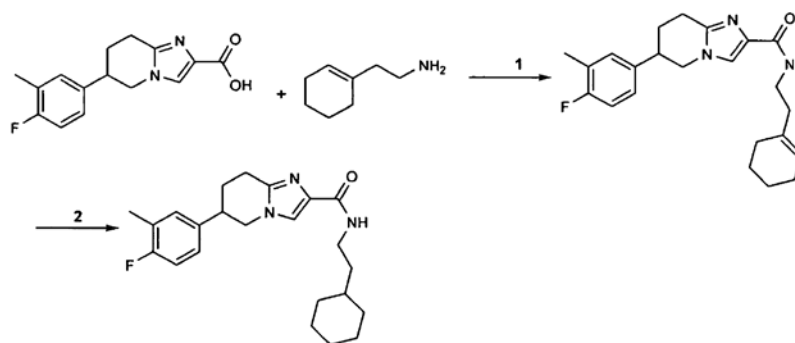
Nº	Estructura	Rdto. %	Eluyente	MS m/z [M+H] ⁺
67	 (4-benzhidrilo-piperidin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	67	Acetato de etilo al 80% en hexano	508,3
68	 N-(ciclohexilmetil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	54	Acetato de etilo al 70% en hexano	370,2
69	 (6-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluoro-metil)fenil)piperazin-1-il)metanona	40	Acetato de etilo al 70% en hexano	485,2
70	 (4-bencilpiperidin-1-il)(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	58	Acetato de etilo al 80% en hexano	414,2
71	 (6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluoro-metil)fenil)piperazin-1-il)metanona	76	Acetato de etilo al 90% en hexano	485,2
72	 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	66	Acetato de etilo al 80% en hexano	406,2

Nº	Estructura	Rdto. %	Eluyente	MS m/z [M+H] ⁺
73	 4-benzilpiperidin-1-il)-(6-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona	22	Acetato de etilo al 80% en hexano	414,2
74	 (6-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona	19	Acetato de etilo al 80% en hexano	469,2
75	 (6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona	33	Acetato de etilo al 80% en hexano	469,2
76	 (4-benzilpiperidin-1-il)(6-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piperidin-2-il)metanona	35	Acetato de etilo al 75% en hexano	430,2
77	 (6-(3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluoro-metil)fenil)piperazin-1-il)metanona	50	Acetato de etilo al 80% en hexano	483,2
78	 N-(1-(3,5-dimetilfenil)etil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin-2-carboxamida	41	Acetato de etilo al 75% en hexano	406,2
79	 6-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluoro-metil)fenil)piperazin-1-il)metanona			491,2

Nº	Estructura	Rdto. %	Eluyente	MS m/z [M+H] ⁺
80	 (4-bencilpiperazin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin-2-il)metanona			433,2
81	 (6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona			547,2
82	 6-(4-(benciloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona			561,2
83	 (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona	66	Acetato de etilo al 80% en hexano	436,2
84	 (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona	86	Acetato de etilo al 80% en hexano	409,3
85	 (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona	62	Acetato de etilo al 80% en hexano	485,2
86	 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	29	Acetato de etilo al 80% en hexano	473,2

Nº	Estructura	Rdto. %	Eluyente	MS m/z [M+H] ⁺
87	 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	48	Acetato de etilo al 80% en hexano	487,2
88	 N-(2-ciclohexiletil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida			383,2

N-(2-ciclohexiletil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida 88



Fase 1:

- 5 A una solución del ácido carboxílico (500 mg) en DMF (2,5 ml) se añadió TBTU (1,5 eq.) y N-metilmorfolina (3,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se combinó con la amina correspondiente (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una disolución saturada de cloruro de amonio, una disolución saturada de cloruro de sodio, una disolución de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se cristalizó a partir de hexano/dietil éter. Rendimiento: 53%

Fase 2:

- 15 La amida se disolvió en etanol y se mezcló con Pd (10% sobre carbono, 90 mg/mmol). La carga de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 24 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El producto se utilizó sin ninguna purificación adicional.

Datos biológicos

Ensayo de fluorescencia utilizando un 'voltage sensitive dye' (colorante sensible a la tensión)

- 20 Se cultivan células CHO-K1 que expresan los canales KCNQ2/3 humanos de forma adherente en botellas de cultivo celular (por ejemplo matraces TC de 80 cm², Nunc) con MEM Alpha Medium (1x, líquido, Invitrogen, #22571), 10% Suero Fetal Bovino (Fetal Calf Serum - FCS) (Invitrogen, #10270-106, inactivado por calor) y los antibióticos de selección necesarios, a 37°C, 5% CO₂ y una humedad del aire del 95%.

- 25 Antes de la siembra para las mediciones, las células se lavan con un tampón 1 x DPBS sin Ca²⁺/Mg²⁺ (por ejemplo Invitrogen, #14190-094) y se desprenden mediante Accutase (PAA Laboratories, #L11-007) del fondo del recipiente de cultivo (incubación con Accutase durante 15 minutos a 37°C). La determinación de la cantidad de células entonces presente se lleva a cabo con un contador celular CASYTM (modelo TCC, Schärfe System) para después aplicar 20.000 células/pocillo/100 µl del medio de cultivo descrito sobre las placas de medición de 96 pocillos de tipo

Corning™ CellBIND™ (Flat Clear Bottom Black Polystyrene Microplates - microplacas planas de poliestireno negro y fondo claro, #3340). Después tiene lugar una hora de incubación a temperatura ambiente sin gaseado ni regulación de la humedad del aire, seguida de 24 horas de incubación a 37°C, 5% CO₂ y una humedad del aire del 95%.

- 5 El colorante fluorescente sensible a la tensión del *Membrane Potential Assay Kit* (kit de ensayo de potencial de membrana) (Red™ Bulk format part R8123 para FLIPR, Molecular Devices™) se prepara disolviendo el contenido de un recipiente *Membrane Potential Assay Kit Red componente A* en 200 ml de tampón extracelular (tampón ES, NaCl 120 mM, KCl 1 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, glucosa 10 mM; pH 7,4). Después de retirar el medio de cultivo, las células se lavan con 200 µl de tampón ES, a continuación se recubren con 100 µl de la solución de colorante arriba preparada y se incuban durante 45 minutos a temperatura ambiente bajo exclusión de luz.
- 10 Las mediciones de fluorescencia se llevan a cabo con un instrumento BMG Labtech FLUOstar™ o BGM Labtech POLARstar™ (525 nm excitación, 560 nm emisión, modo Bottom Read). Después de la incubación del colorante, 50 µl de las sustancias a ensayar en las concentraciones deseadas, o 50 µl del tampón ES para control, se disponen en cavidades independientes de la placa de medición y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo exclusión de luz. A continuación se mide durante 5 minutos la intensidad de fluorescencia del colorante,
- 15 determinándose así el valor de fluorescencia F_1 de cada pocillo en un momento específico e invariable. A continuación se añaden 15 µl de una disolución de KCl 100 mM (concentración final 92 mM) a cada pocillo. Acto seguido se mide la variación de la fluorescencia hasta obtener todos los valores de medición relevantes (en particular durante 5-30 minutos). En un momento específico después de la aplicación de KCl se determina un valor de fluorescencia F_2 , en este caso en el momento del máximo de fluorescencia.
- 20 Para el cálculo, la intensidad de fluorescencia F_2 se compara con la intensidad de fluorescencia F_1 y a partir de ahí se determina la actividad agonista del compuesto objetivo sobre el canal de potasio. Para ello, F_2 y F_1 se calculan de la siguiente manera:

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

Para determinar si una sustancia tiene actividad agonista se puede comparar por ejemplo con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ de las

- 25 células de control. El valor $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ se calcula añadiendo a la carga de reacción únicamente la solución tampón en lugar de la sustancia a ensayar, determinando el valor F_{1K} de la intensidad de fluorescencia, añadiendo los iones de potasio tal como se describe más arriba y midiendo un valor F_{2K} de la intensidad de fluorescencia. Después se calculan F_{2K} y F_{1K} de la siguiente manera:

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

- 30 Una sustancia agonista tiene una actividad agonista sobre el canal de potasio cuando $\frac{\Delta F}{F}$ es mayor que $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$:

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$$

Independientemente de la comparación de $\frac{\Delta F}{F}$ con $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$, también se puede deducir la actividad agonista de un

compuesto objetivo cuando con la dosificación creciente de este compuesto se observa un aumento de $\frac{\Delta F}{F}$.

Los cálculos de EC₅₀ e IC₅₀ se realizan con ayuda del software 'Prims 4' (GraphPad Software™).

ES 2 389 036 T3

Nº		% estimulación [10 µmol] valor medio	EC ₅₀ [µM]
1		16,2	
2		20,0	
3		16,7	
4		20,7	
5		15,5	
6			7,4
7		30,0	
8		29,1	
9			11,92
10		15,7	
11		38,5	
12		51,8	
13		18,0	
14		24,7	
15		16,8	
16			3,95
17		18,5	
18		18,6	
19			6,21
20			11,61
21			8,4
22		18,0	
23			5,81
24			6,14
25			2,33
26		17,4	
27			6,35
28			8,38
29		26,2	
30		20,9	
31		17,6	
32		21,2	
33		24,5	

ES 2 389 036 T3

Nº		% estimulación [10 µmol] valor medio	EC ₅₀ [µM]
34		32,2	
35		20,9	
36		21,7	
37		15,5	
38		25,9	
39		17,8	
40		16,6	
41		29,4	
42		18,1	
43		16,3	
44		27,5	
45			7,98
46			3,98
47		63,5	
48		33,0	
49		15,1	
50		25,7	
51		16,2	
52		34,2	
53			8,34
54			2,45
55			5,42
56			11,31
57			9,71
58			4,46
59			8,4
60			6,4
61		82,180	
62		40,840	
63		96,670	
64		46,720	
65		131,557	
66			

Nº		% estimulación [10 µmol] valor medio	EC ₅₀ [µM]
67		33,307	
68		25,127	
69		30,060	
70		123,123	
71		115,307	
72		103,377	
73		88,763	
74		51,927	
75		126,850	
76		65,087	
77			0,08
78		29,653	
79		125,493	
80		33,123	
81			
82		32,733	
83			6,5
84		37,873	
85		120,005	
86			1,2
87		48,435	
88		47,930	

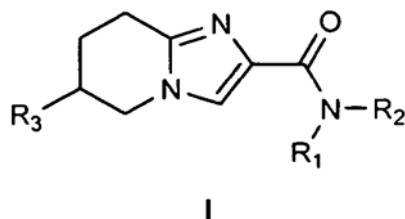
Lista de abreviaturas

	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	d	día(s)
5	dba	dibencilidenacetona
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCC	N,N'-díciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DIEA	diisopropiletilamina
10	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	dimetilformamida

	dppf	1,1'-bis(difenilfosfinaferroceno)
	EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiamino-N,N,N',N'-tetraacético
	h	hora(s)
5	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol
	M	molar
	min.	minuto(s)
	N	normal
10	OAc	acetato
	P(Cy) ₃	triciclohexilfosfina
	P(o-tolilo) ₃	tri-o-tolilfosfina
	PPh ₃	trifenilfosfina
	cuant.	cuantitativo
15	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos de fórmula general I,



donde

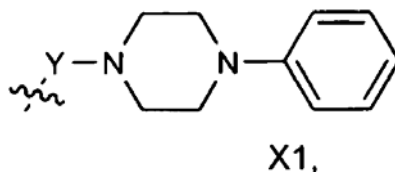
R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H, alquilo(C_{1-10}), alquil(C_{1-4})arilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquil(C_{1-4})cicloalquilo(C_{3-8}), alquil(C_{1-4})-heterociclilo o cicloalquilo(C_{3-8}); siendo en cada caso los grupos alquilo y cicloalquilo saturados o insaturados de forma simple o múltiple, donde en cada caso los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están sustituidos de forma simple o múltiple o no están sustituidos y R^1 y R^2 no significan H al mismo tiempo;

o los grupos R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno, constituyen un anillo heterociclilo de cuatro a ocho miembros, en caso dado unido a través de una cadena alquilo 1 o 2 átomos de carbono, que puede contener otro heteroátomo y puede estar o no sustituida;

y

R^3 significa fenilo sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

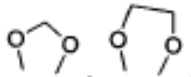
con la condición de que, cuando R^1 o R^2 son H, alquilo o fenilalquilo, el otro grupo R^1 o R^2 no es un grupo de fórmula X1



donde en la fórmula X1 el grupo fenilo puede estar o no sustituido e Y representa una cadena alquilo(C_{2-5}) o $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p-$, siendo Z ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y o y p son iguales a 0, 1, 2 o 3, siendo la suma de o y p como máximo igual a 3;

en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos según la reivindicación 1, donde "sustituido con alquilo", "sustituido con heteroalquilo" y "sustituido con cicloalquilo" significan la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , NH-alquilo(C_{1-6}), NH-alquil(C_{1-6})OH, alquilo(C_{1-6}), N(alquilo(C_{1-6}))₂, N(alquil(C_{1-6})OH)₂, NO_2 , SH, S-alquilo(C_{1-6}), S-bencilo, O-alquilo(C_{1-6}), OH, O-alquil(C_{1-6})OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C_{1-6}), C(=O)Oalquilo(C_{1-6}), fenilo o bencilo; y "sustituido con arilo", "sustituido con fenilo" y "sustituido con heteroarilo" significan la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo(C_{1-6}), NH-alquil(C_{1-6})OH, N(alquilo(C_{1-6}))₂, N(alquil(C_{1-6})OH)₂, NO_2 , SH, S-alquilo(C_{1-6}), OH, O-alquilo(C_{1-6}), O-alquil(C_{1-6})OH, C(=O)-arilo; C(=O)alquilo(C_{1-6}), C(=O)NHalquilo(C_{1-6}); C(=O)-N-morfolina; C(=O)-piperidina; C(=O)-pirrolidina; C(=O)-piperazina; $NHSO_2$ alquilo(C_{1-6}), $NHCO$ alquilo(C_{1-6}), CO_2H , CH_2SO_2 -fenilo, CO_2 -



alquilo(C_{1-6}), OCF_3 , CF_3 , alquilo(C_{1-6}), pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, tienilo o furilo;

pudiendo los grupos alquilo(C_{1-6}), pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, tienilo o furilo estar sustituidos a su vez con F, Cl, metoxi, etoxi, CF_3 , CN, CH_3 , OH, OCF_3 , SCF_3 o NO_2 .

3. Compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, alquilo(C_{1-10}), alquil(C_{1-4})arilo, alquil(C_{1-4})heteroarilo, alquil(C_{1-4})cicloalquilo(C_{3-8}) o cicloalquilo(C_{3-8}), donde los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos en cada caso de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

5 4. Compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque los grupos R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno, constituyen un anillo de cuatro a ocho miembros, en caso dado puenteado a través de una cadena alquilo de 1 o 2 átomos de carbono, que puede contener otro heteroátomo del grupo consistente en O, N o S y puede estar o no estar sustituida.

10 5. Compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos según la reivindicación 3, caracterizados porque R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, H, bencilo, fenetilo, metilpiridilo, ciclopropilo, n-pentilo, n-butilo, n-hexilo, sec-butilo, propiletilo o metilciclohexilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma



simple o múltiple con metoxi, F, CH_3 , CF_3 o .

15 6. Compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos según la reivindicación 4, caracterizados porque R^1 y R^2 constituyen un anillo de cinco a seis miembros, que puede contener otro átomo de nitrógeno y no está sustituido o está sustituido de forma simple o múltiple con $C(O)OC_2H_5$; $C(O)$ alquilo(C_{1-6}); metilo, n-butilo o acetilo; fenilo o bencilo, en cada caso no sustituido o sustituido con fenilo, F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OCF_3 , SCF_3 , SCH_3 , OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$.

7. Compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OCF_3 , SCF_3 , SCH_3 , fenoxi, OC_2H_5 o $N(CH_3)_2$.

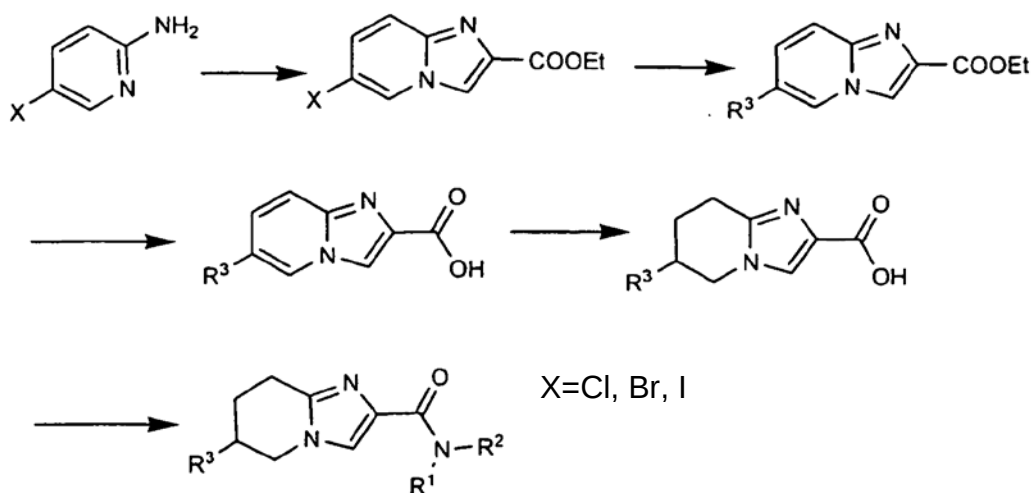
20 8. Compuestos de tetrahydroimidazopiridina sustituidos según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo

1. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
2. N-bencil-N-fenetil-6-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 25 3. (6-fenil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
4. (6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
5. N-bencil-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 30 6. (4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
7. (6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
8. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
- 35 9. (6-(5-fluor-2-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
10. (6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona
11. (4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
- 40 12. (6-(2,5-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
13. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona
14. 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(1-feniletil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
15. (6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-pentil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 45 16. N-hexil-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

	17.	6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	18.	N-sec-butil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	19.	N-butil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
5	20.	1-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-piperidin-4-carboxilato de etilo
	21.	(4-metilpiperidin-1-il)(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	22.	1-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-piperidin-3-carboxilato de etilo
	23.	1-(4-(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-piperazin-1-il)etanona
	24.	6-(4-fenoxifenil)-N-(piridin-3-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
10	25.	(6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
	26.	N-ciclopropil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	27.	N-(3,4-dimetoxifenetil)-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	28.	N-pentil-6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	29.	pirrolidin-1-il(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
15	30.	(6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
	31.	pirrolidin-1-il(6-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	32.	(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)(6-(3-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	33.	(6-(2,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
20	34.	pirrolidin-1-il(6-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	35.	(6-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona
	36.	(6-(2,5-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
	37.	(6-(4-etilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona
25	38.	(6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
	39.	6-(4-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	40.	6-(4-etilfenil)-N-fenetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	41.	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
30	42.	N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	43.	N-bencil-6-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	44.	(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona
	45.	(4-(2-etoxifenil)piperazin-1-il)(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
35	46.	(6-(2,4-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
	47.	(6-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
40	48.	(6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona

	49.	N-(4-fluorobencil)-6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	50.	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	51.	6-(3-fluorofenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	52.	6-(4-etilfenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
5	53.	(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)metanona
	54.	(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
	55.	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin-2-il)metanona
10	56.	(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicio[3.2.1]octan-6-il)metanona
	57.	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	58.	(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
15	59.	(4-benzhidrilpiperazin-1-il)(6-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	60.	6-(3-metoxifenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	61.	(4-bencilpiperidil-1-il)(6-(3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
20	62.	(6-(4-fluor-3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
	63.	(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona
	64.	(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(4-metilfenil)piperazin-1-il)metanona
25	65.	(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-metilfenil)piperazin-1-il)metanona
	66.	(4-butilpiperazin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	67.	(4-benzhidrilpiperidin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo-[1,2-a]piridin-2-il)metanona
30	68.	N-(ciclohexilmetil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	69.	(6-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
	70.	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
35	71.	(6-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
	72.	6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(4-fenilbutan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]piridin-2-carboxamida
	73.	4-bencilpiperidin-1-il)-(6-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
	74.	(6-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
	75.	(6-m-tolil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
40	76.	(4-bencilpiperidin-1-il)(6-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piperidin-2-il)metanona
	77.	(6-(3,5-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona

78. N-(1-(3,5-dimetilfenil)etil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo-[1,2-a]piridin-2-carboxamida
79. 6-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
- 5 80. (4-bencilpiperazin-1-il)(6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanona
81. (6-(4-fenoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
82. 6-(4-(benciloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)metanona
- 10 83. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona
84. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octan-6-il)metanona
- 15 85. (6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona
86. 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
87. 6-(4-fluor-3-metilfenil)-N-metil-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
- 20 88. N-(2-ciclohexiletil)-6-(4-fluor-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida
9. Medicamento que contiene al menos un derivado de tetrahidroimidazopiridina según la reivindicación 1 y que también contiene en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 25 10. Utilización de los compuestos de tetrahidroimidazopiridina sustituidos según la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente de dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor muscular y dolor inflamatorio.
11. Utilización de los compuestos según la reivindicación 1 para producir un medicamento para el tratamiento de la epilepsia, migraña, estados de ansiedad e incontinencia urinaria.
- 30 12. Procedimiento para la preparación de derivados de tetrahidroimidazopiridina de fórmula general I según la reivindicación 1



donde

- a) una 2-aminopiridina sustituida con yodo, bromo o cloro se somete a reacción con ácido 3-bromo-2-oxipropiónico en un disolvente orgánico, por ejemplo etanol, metanol, THF, 1,2-dimetoxietano, acetona, agua o cloroformo, a temperaturas entre 0°C y 80°C, durante un tiempo de reacción de 2-48 horas;
- 5 b) el etil éster del ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico sustituido con yodo, bromo o cloro obtenido se somete a reacción con ácidos fenilbóricos o ésteres de ácido fenilbórico correspondientes en un disolvente, por ejemplo metanol, etanol, 1-propanol, etilenglicol, agua, 1,2-dimetoxietano, THF, dioxano, acetonitrilo, DMF, benceno, tolueno o xileno, utilizando un catalizador, una base y en caso dado un aditivo;
- 10 c) el éster de ácido carboxílico se disocia utilizando ácidos orgánicos, por ejemplo ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, por ejemplo ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, en disolventes orgánicos, por ejemplo metanol, dioxano, diclorometano, THF o dietil éter;
- 15 d) el ácido imidazopiridincarboxílico sustituido obtenido se hidrogena, por ejemplo con Pd/carbono activo, níquel de Raney, platino o PtO₂, en un disolvente, por ejemplo etanol, metanol, agua, ácido acético, ácido propiónico, DCM, ciclohexano o KOH metanólico, en caso dado bajo adición de un aditivo, a presión normal o presión elevada;
- 20 e) el ácido tetrahidroimidazopiridincarboxílico obtenido se somete a reacción con aminas primarias o secundarias utilizando bases, por ejemplo metanolato de sodio, TEA, DIEA o N-metilmorfolina, y en caso dado reactivos de acoplamiento, por ejemplo EDCI, HOBT, DCC, CDI, HBTU, DMAP o fosfinato de pentafluorofenildifenilo, en un disolvente, por ejemplo metanol, DMF o DCM.