

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 931**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 213/28 (2006.01)
C07D 233/56 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2009 E 09754041 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 2262803**

54 Título: **Derivados polisustituídos de 2-aril-6-fenil-imidazo[1,2-a]piridinas, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

21.03.2008 FR 0801580

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

12.03.2013

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

DE PERETTI, DANIELLE y
EVANNO, YANNICK

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 931 T3

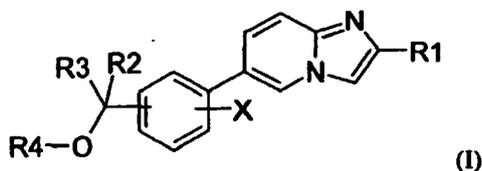
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados polisustituídos de 2-aryl-6-fenil-imidazo[1,2-a]piridinas, su preparación y su aplicación en terapéutica

5 La presente invención se refiere a derivados polisustituídos de 2-aryl-6-fenil-imidazo[1,2-a]piridina, a su preparación y a su aplicación en terapéutica en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican los receptores nucleares Nurr-1, también denominados NR4A2, NOT, TINUR, RNR-1, y HZF3.

La presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I):



en la que :

R₁ representa :

10 un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), tioalquilo(C₁-C₁₀), -S(O)alquilo(C₁-C₁₀), -S(O)₂(alquiloC₁-C₁₀), hidroxilo, ciano, nitro, hidroxialquilenos(C₁-C₁₀), NRaRb-alquilenos(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀)alquilenos(C₁-C₁₀)-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO₂NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C₁-C₁₀), NRcC(O)ORe, NRcSO₂Re, arilalquilenos(C₁-C₁₀), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C₁-C₁₀);

20 X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro, elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb o hidroxilo ;

R₂ y R₃ representan, independientemente uno de otro,

un átomo de hidrógeno,

25 un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo R_f ;

un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;

30 R₄ representa :

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo R_f ;

35 un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano, alquil(C₁-C₁₀)(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCOalquilo(C₁-C₁₀), NRcC(O)ORe o arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;

R_a y R_b representan, independientemente el uno del otro,

un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileo(C₁-C₁₀) o arilo ;

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperacina, homopiperacina, estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilo o arilalquileo(C₁-C₁₀) ;

5 R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro,

un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileo(C₁-C₁₀), arilo ;

o R_c y R_d forman juntos un grupo alquileo(C₂-C₅);

R_e representa

un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileo(C₁-C₁₀), arilo ;

10 o R_c y R_e forman juntos un grupo alquileo(C₂-C₅);

R_f representa

15 un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), hidroxilo, ciano, NR_aR_b, C(O)NR_aR_b, NR_cCOR_d, OC(O)NR_aR_b, OCO-alquilo(C₁-C₁₀), NR_cCOOR_e, SO₂NR_aR_b, NR_cSO₂R_e, arilalquileo(C₁-C₁₀), arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NR_aR_b, hidroxilo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C₁-C₁₀);

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

25 Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, a saber en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

- 30
- un grupo (C_x-C_t): un grupo que comprende entre x y t átomos de carbono;
 - un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal, ramificado o cíclico, eventualmente sustituido con un grupo alquilo saturado lineal, ramificado o cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, ciclopropilmetilo etc. ;
- 35
- un grupo alquileo: un grupo alquilo divalente
 - un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
 - un grupo haloalquilo: un grupo alquilo sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos CF₃, CH₂CF₃, CHF₂, CCl₃.
- 40
- un grupo haloalcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente y está sustituido con uno o varios átomos de halógeno idénticos o diferentes. Como ejemplos, se pueden citar los grupos OCF₃, OCHF₂, OCCl₃;

- un grupo tioalquilo: un radical S-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- un grupo arilo: un grupo aromático mono o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos. Como ejemplos de grupo arilo, se pueden citar los grupos fenilo y naftilo ;
- un grupo heteroarilo : un grupo aromático mono o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos entre ellos 1 a 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S. A título de ejemplos de grupos heteroarilos monocíclicos, se pueden citar : pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina.
- pudiendo estar los átomos de azufre y de nitrógeno en estado oxidado (N-óxido, sulfóxido, sulfona).

5 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

15 R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀); nitro, -S(O)₂(alquilo-C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb; NRcORd, hidroxialquileno(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb-alquileno(C₁-C₁₀) ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo azetidínico, pirrolidinilo, morfolinilo ;

20 R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

25 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

30 R₁ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, metilo, metoxi, nitro, metilsulfonilo, trifluorometilo, ciano, metiltio; pirrolidinilo, -NHCOCH₃, hidroximetilo, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃, morfolinilo, -NHC(O)-isopropilo, -SO₂N(CH₃)₂, pirrolidinil-etilo; siendo los demás sustituyentes tal como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

35 R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente en posición 2, 3 ó 4 con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, metilo, metoxi, nitro, metilsulfonilo, trifluorometilo, ciano, metiltio ; pirrolidinilo, -NHCOCH₃, hidroximetilo, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃, morfolinilo, -NHC(O)-isopropilo, -SO₂N(CH₃)₂, pirrolidinil-etilo ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

40 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el grupo alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo;

45 R₂ y X pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 átomos de carbono ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

5 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos metilo, metoxi, hidroximetilo;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

10 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

R₂ y R₃ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₁₀);

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un séptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

15 R₂ y R₃ representan, de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un octavo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

20 R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₁₀), estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo R_f ;

R_f representa un grupo alcoxi (C₁-C₁₀) ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un noveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

25 R₄ representa un átomo de hidrógeno, metilo, metoxietilo ;

siendo los demás sustituyentes tales como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un décimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que : la sustitución del grupo



30 sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 o 4 ; definiéndose los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) tales como anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un decimoprimer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

35 R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀); nitro, -S(O)₂(alquilo-C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb; NRcCORd, hidroxialquilen(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb-alquilen(C₁-C₁₀) ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo pirrolidina, piperidinilo, morfolinilo,

5 Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;

10 X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el grupo alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos ;

R₂ y R₃ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₁₀);

15 R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₁₀), estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

Rf representa un grupo alcoxi (C₁-C₁₀) ;

la sustitución del grupo



sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 o 4 ;

20 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un decimosegundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

25 R₁ representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno, metilo, metoxi, nitro, metilsulfonilo, trifluorometilo, ciano, metilio, pirrolidinilo, -NHCOCH₃, hidroximetilo, -NHSO₂CH₃, -CON(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -C(O)NHCH₃, morfolinilo, -NHC(O)-isopropilo, -SO₂N(CH₃)₂, pirrolidinil-etilo ;

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre los átomos de hidrógeno de flúor, los grupos metilo, metoxi, hidroximetilo ;

30 R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos ;

R₂ y R₃ representan, de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, metoxietilo ;

la sustitución del grupo



35 sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 o 4 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un decimotercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

5 R₁ representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀) o alcoxi(C₁-C₁₀);

X representa uno o varios halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), hidroxialquilo(C₁-C₁₀);

R₂ y R₃ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

10 R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 6 átomos de carbono ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno,

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

15 • {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}metanol ;

• 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol ;

• {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;

• 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}etanol ;

• 1-{5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol ;

20 • {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-metilfenil}metanol ;

• {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-metoxifenil}metanol ;

• 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;

• 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;

• {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-metilfenil}metanol ;

25 • {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}metanol ;

• {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metilfenil}metanol ;

• {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metilfenil}metanol ;

• [2-Fluoro-4-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol ;

• [2-Fluoro-6-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol ;

30 • {2-Fluoro-6-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;

• {2-fluoro-4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol y su hidrocloreto ;

• [2-fluoro-4-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloreto ;

• {2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;

• [2-fluoro-6-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloreto ;

35 • [2-Fluoro-3-(2-*p*-tolilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol ;

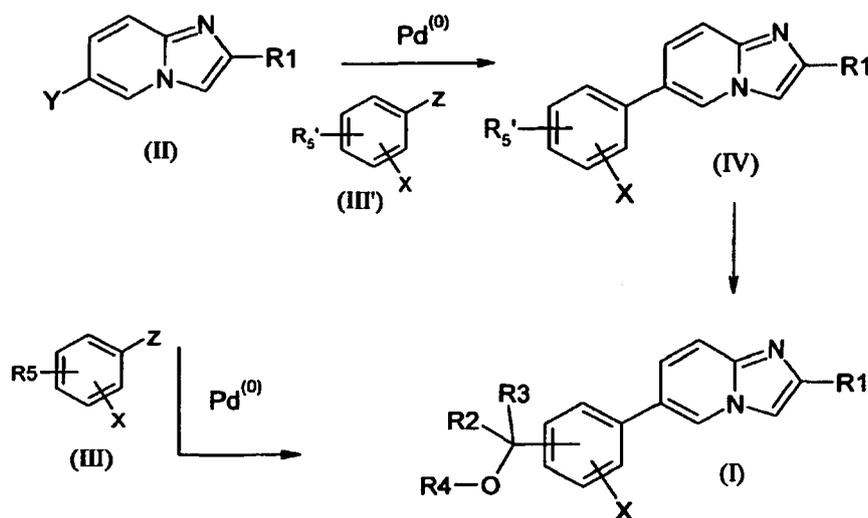
• 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol ;

- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-metoxifenil}metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-metoxifenil}etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]- 5-(hidroximetil)fenil}metanol ;
- 5 • [2-Fluoro-3-[2-(naftil-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloreto ;
- (+)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol ;
- (-)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol ;
- {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 10 • {3-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 2-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 1-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}etanol ;
- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}propan-2-ol ;
- 1-[4-Fluoro-2-(2-naftil-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]etanol ;
- 15 • 6-(2,4-Difluoro-3-metoximetilfenil)-2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridina ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 20 • {3-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 2,6-Difluoro-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 2-[2-Metil-3-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]indan-1-ol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[2,4-difluoro-3-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-a]piridina ;
- 25 • 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1-metilindan-1-ol ;
- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metoxifenil}propan-2-ol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metoxifenil}etanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-trifluorometilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}-metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 30 • {2-Fluoro-6-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzocitrilo ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;

- {2-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-[2-(4-Cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-[2-(3-Cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 5 • {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoniitrilo ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(3-cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 10 • {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltiofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 2-[2-Cloro-3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]propan-2-ol ;
- 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]etanol ;
- {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[3-fluoro-2-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-a]piridina ;
- 15 • *N*-{3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol
- {3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanosulfonamida ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- 20 • {4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}carbamato de metilo ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-metilbenzamida ;
- *N*-{4-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida ;
- 25 • (2-Fluoro-6-[2-[4-(1-pirrolidin-1-iletil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil)metanol ;
- 2-Fluoro-4-[6-(3-fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- {3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- 30 • 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbenzamida ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}carbamato de metilo ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-metilbenzamida ;
- *N*-{4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-fenil}metanol ;

- *N*-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}isobutiramida ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida ;
- (2,6-Difluoro-3-{2-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}fenil)metanol ;
- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida.

5 Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento descrito en el esquema 1.



Esquema 1

10 Se pueden preparar los compuestos de la invención siguiendo en esquema 1 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridona de fórmula general (II), en la que R1 está definido como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y un derivado de fórmula general (III) en la que X se define como anteriormente, Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un derivado de boro, y R5 representa el grupo



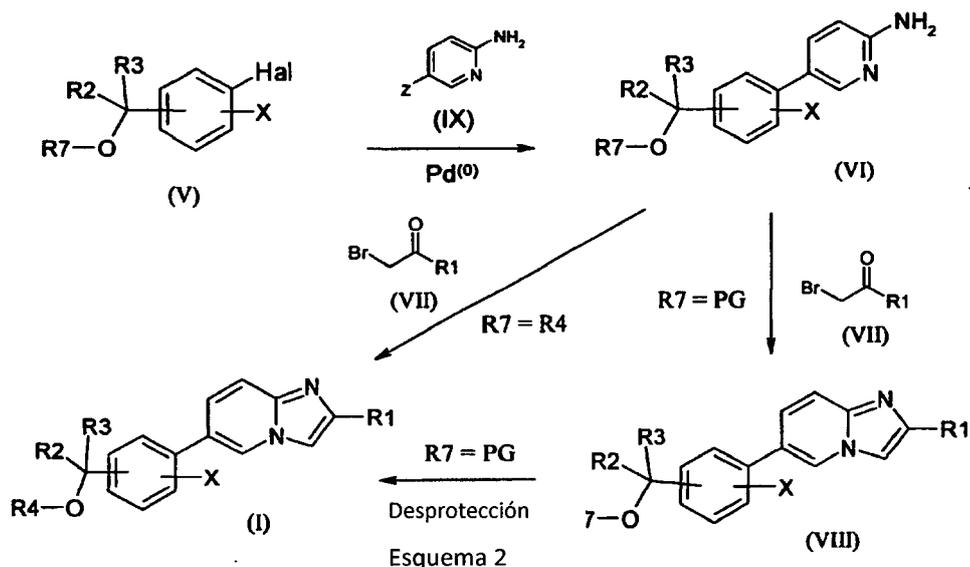
15 para obtener los compuestos de fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

20 Se pueden preparar también los compuestos de la invención según el esquema 1 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (II), en la que R1 se define como anteriormente e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro, y un derivado de fórmula general (III'), en la que X se define como anteriormente, Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un derivado de boro, y R5' representa un derivado carbonilado R₂CO, en el que R2 se define como anteriormente o bien R5' representa un carboxilato de alquilo, para obtener los compuestos de fórmula general (IV), por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615.

25 A continuación, se pueden transformar los compuestos de la fórmula general (IV) en compuestos de la fórmula general (I), para los que R4 representa un átomo de hidrógeno, por acción de un derivado organometálico tal como un organomagnesiano, por ejemplo R₃MgBr en el que R3 se define como anteriormente o por reducción del grupo carbonilo por medio de un hidruro metálico, por ejemplo el borohidruro de sodio o uno de sus derivados, o cualquier otro método conocido por los expertos en la técnica.

30 En el esquema 1, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica. En particular, las imidazopiridinas de fórmula general (II), en la que Y representa un derivado de boro, se pueden obtener, por ejemplo, según el método descrito por E. DiMauro en *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3959.

35 Según la invención, se pueden preparar igualmente los compuestos de fórmula general (I), según el procedimiento descrito en el esquema 2.

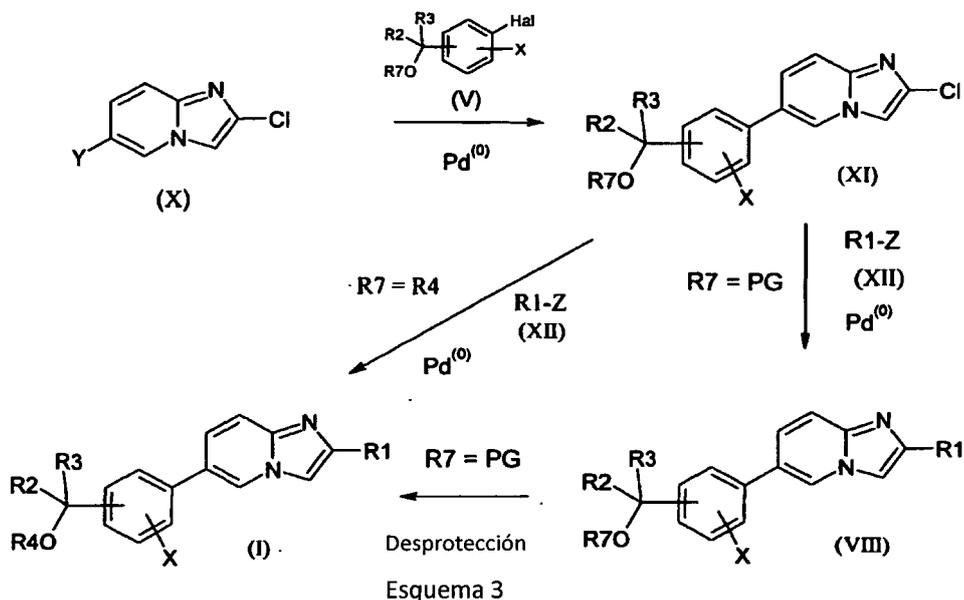


Se pueden preparar los compuestos de la invención según el esquema 2 por una reacción de condensación entre una aminopiridina de fórmula general (VI), en la que R2, R3 y X se definen como anteriormente y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo y una bromoacetona de fórmula general (VII), en la que R1 se define como anteriormente, para obtener una imidazopiridina de fórmula general (I), en la que R1, R2, R3, R4 y X se definen como anteriormente, o una imidazopiridina de fórmula general (VIII), en la que R7 representa un grupo protector PG, por ejemplo según el método descrito por M. Fisher en J. Med. Chem 1972, 15, 982. Se puede citar como grupo protector de función hidroxilo, los descritos por ejemplo por T. Greene en « Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience), por ejemplo un grupo tertbutildimetilsililo.

10 Finalmente, cuando R7 representa un grupo protector (PG) de función hidroxilo, los compuestos de fórmula general (VIII) se someten a una reacción de desprotección, como describe por ejemplo T. Greene en « Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience), para obtener los compuestos de fórmula general (I), en la que R4 representa el átomo de hidrógeno.

15 Los compuestos de fórmula general (VI) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre un derivado halogenado de fórmula general (V) en la que R2, R3, X y Hal se definen como anteriormente y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo y una 2-aminopiridina (IX) sustituida con un grupo Z que representa un derivado de boro o de estaño tal como, por ejemplo, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina.

20 Según la invención, se pueden preparar igualmente los compuestos de fórmula general (I), según el procedimiento descrito en el esquema 3.



Se pueden preparar los compuestos de la invención según el esquema 3 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (XI), en la que X, R2 y R3 se definen como anteriormente y R7 representa el grupo R4 y un derivado de fórmula general (XII), en la que R1 se define como anteriormente y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito por S. Buchwald en J.A.C.S. 2005, 127, 4685.

Se pueden preparar también los compuestos de la invención según el esquema 3 por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (XI), en la que X, R2 y R3 se definen como anteriormente y R7 representa un grupo protector (PG) de función hidroxilo, tal como el descrito por ejemplo por T. Greene en « Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience), y un derivado de fórmula general (XII) en la que R1 se define como anteriormente y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (VIII), por ejemplo, según el método descrito por S. Buchwald en J.A.C.S. 2005, 127, 4685. A continuación, se pueden transformar los compuestos de fórmula general (VIII) en compuestos de fórmula general (I), en la que R4 representa un átomo de hidrógeno, realizando una reacción de desprotección tal como la descrita por ejemplo por T. Greene en « Protective Groups in Organic Synthesis » (Wiley Interscience), o por cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.

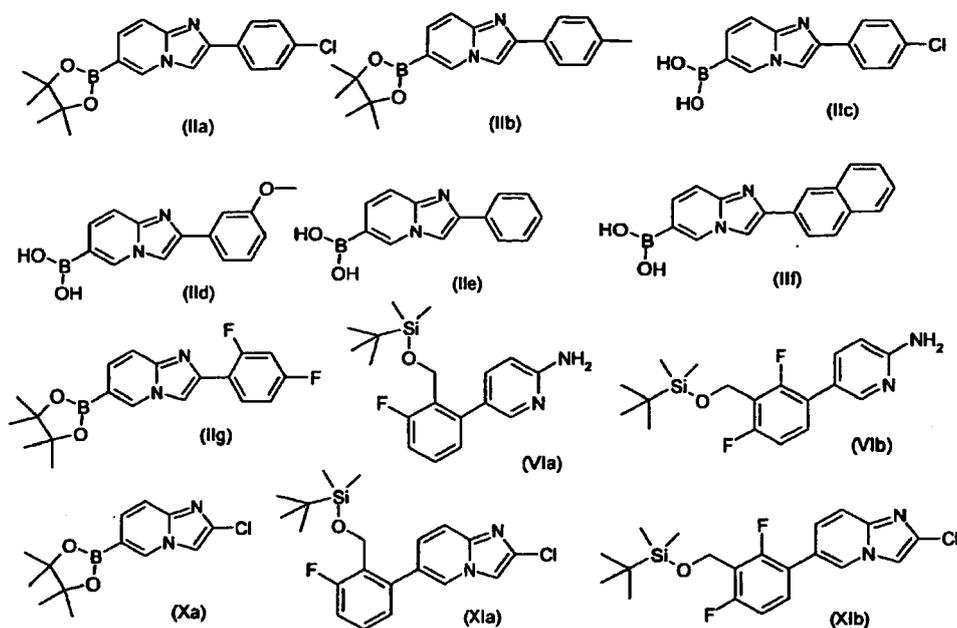
Las imidazopiridinas de fórmula general (XI) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como el paladio, entre una imidazopiridina de fórmula general (X), en la que Y representa un derivado de boro y un derivado de fórmula general (V) en la que R2, R3 y X se definen como anteriormente, R7 representa el grupo R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo y Hal representa un átomo de halógeno diferente de cloro, por ejemplo, según el método descrito por A. Gueiffier en Helv. Chim. Acta 2001, 84, 3610-3615.

En el esquema 3, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica. En particular, las imidazopiridinas cloradas de fórmula general (X) pueden obtenerse, por ejemplo, según el método descrito por C. Townsend en Syn. Commun. 1997, 27, 1763-1765.

Los productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a cualquiera de las reacciones conocidas por el experto en la técnica, en cualquier orden, para transformarse en otros productos de fórmula (I).

Como ejemplos de reacciones, se pueden citar : las reacciones de esterificación o de amidificación de la función ácido, reacciones de carbamiloilación, reacciones de hidrólisis de la función éster, reacciones de transformación de la función hidroxilo en función alcoxi, reacciones de acoplamiento catalizadas por un metal de transición, reacciones de protección de las funciones reactivas, reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden contener las funciones reactivas protegidas, reacciones de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base para obtener la sal correspondiente, reacciones de desdoblamiento de las formas racémicas en enantiómeros, estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos, llegado el caso, en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IIe), (IIe), (IIe), (IIg), (VIa), (VIb), (Xa), (XIa) y (XIb). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).



- 5 Los compuestos de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf) y (IIg) pueden prepararse en una etapa (ésteres borónicos) o dos etapas (ácidos borónicos), por ejemplo según el procedimiento descrito en los ejemplos N°4 y N° 6. En una primera etapa, se puede efectuar una condensación entre una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo, una 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina y una alfabromocetona tal como una 2-bromo-1-(aril)etanonona, por ejemplo en un disolvente tal como n-propanol en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidrógenocarbonato de sodio para obtener los ésteres boronatos correspondientes. A continuación, en una segunda etapa, se hidrolizan los ésteres borónicos en los ácidos borónicos correspondientes, por ejemplo en una mezcla de acetona, agua y ácido clorhídrico.
- 10 Los compuestos de fórmulas (VIa) et (VIb) pueden prepararse en una etapa, por ejemplo, según el procedimiento descrito en los ejemplos N°13 y N°14. Se puede efectuar una reacción de acoplamiento catalizada por un metal tal como el paladio entre un derivado de tercbutildimetiloximetilbromobenceno y una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo una 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina.
- 15 El compuesto de fórmula (Xa) puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el ejemplo N° 17. En una primera etapa, se puede efectuar una condensación entre una aminopiridina sustituida con un derivado de boro tal como, por ejemplo, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina y 2-bromoacetato de etilo. En una segunda etapa, el compuesto se somete a una reacción de ciclación y de cloración en presencia de un agente clorante tal como oxiclورو de fósforo que da lugar al compuesto (Xa).
- 20 Los compuestos de fórmula (XIa), y (XIb) pueden prepararse por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal, tal como el paladio, entre por ejemplo, el compuesto (Xa) y un derivado de tercbutildimetiloximetilbromobenceno, tal como se describe en los ejemplos N° 17 y 18
- Los compuestos de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg), (VIa), (VIb), (Xa), (XIa) y (XIb) se prepararon en el estado de polvo o de aceite, en el estado de base o de sal de adición a un ácido. La tabla 1 reúne algunos datos fisicoquímicos de estos intermedios.
- 25 En esta tabla, en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido : base).

Tabla 1

N°	R.M.N. ¹ H (DMSO-d6, δ ppm) ; M+H	Sal / base
(IIa)	1,35 (s, 12H); 7,35 (d, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H). M+H = 355.	-
(IIb)	1,45 (s, 12H) ; 2,45 (s, 3H) ; 7,3 (d, 2H) ; de 7,5 a 7,7 (m, 2H) ; de 7,85 a 8 (m, 3H) ; 8,6 (s, 1H) ; M+H = 335	-
(IIc)	de 7,6 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H); de 8,05 a 8,15 (m, 2H) ; 8,2 (m, 1H); 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 273.	HCl (1:1)
(IIId)	3,75 (s, 3H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,65 (m, 3H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H= 325	HCl (1:1)
(IIe)	7,55 (m, 1H); 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,1 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 275	HCl (1:1)
(IIIf)	7,65 (m, 2H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 3H) ; 8,15 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H) ; 9,15 (m, 1H). M+H = 325.	HCl (1:1)
(IIg)	1,35 (s, 12H); 7,25 (t, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 8,25 a 8,35 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) M+ = 356.	-
(VIa)	0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; de 7,05 a 7,15 (m, 2H) ; de 7,3 a 7,4 (m, 1H) ; de 7,45 a 7,5 (m, 1H); 8,0 (d, 1H). M+H= 333	-
(VIb)	(CDCl3) : 0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,4 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,05 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H). M+H = 333	-

N°	R.M.N. ¹ H (DMSO-d ₆ , δ ppm) ; M+H	Sal / base
	1H). M+H = 351	
(Xa)	1,35 (m, 12H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; M+H = 279; PF = 115 - 120°C.	-
(XIa)	(CDCl ₃) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,05 a 7,1 (m, 2H) ; de 7,25 a 7,3 (m, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,3 (s, 1H). M+H = 391.	-
(XIb)	0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,15 (t, 1H); 7,4 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H). M+H = 409.	-

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados se corresponden con los proporcionados en la tabla 2 a continuación, que ilustra las estructuras químicas de algunos compuestos según la invención.

- 5 La nomenclatura empleada es la nomenclatura que sigue las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada).

Ejemplo 1: {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2 fluorofenil} metanol (compuesto 1 de la tabla)

1.1 6 -Bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina

- 10 Se ponen en un matraz 2,33 g de 5-bromopiridin-2-ilamina, 3,14 g de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona en 110 ml de n-propanol. Se añaden 1,58 g de hidrógenocarbonato de sodio. Se calienta a 80°C durante 16 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 400 ml de agua. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 2,89 g de compuesto. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H). M+H = 308.

3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorobenzaldehído

- 15 Bajo una corriente de argón, se ponen 500 mg de 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina, 473 mg de ácido 2-fluoro-3-formilbencenoborónico y 93 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un matraz que contiene una mezcla de 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de tolueno y 6 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio previamente desgaseada bajo corriente de argón. La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 21h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo 98/02. Se obtienen 324 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): de 7,45 a 7,55 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 3H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H). M+H = 351.

1.3 {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}metanol

- 25 A 150 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorobenzaldehído disueltos en 20 ml de metanol, se añaden por fracciones 162 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol 98/02. Se obtienen 87 mg de compuesto.
- 30 PF = 200 - 202°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,6 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). M+H = 353.

Ejemplo 2: 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol (compuesto 2 de la tabla)

- 35 Bajo una corriente de argón, se ponen 170 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorobenzaldehído (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 1.2) en un matraz y se disuelven en 30 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 2,60 ml de una disolución previamente titulada a 0,56 M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico. Se deja agitar en el baño de hielo durante una hora y se añaden 5 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Se purifica el residuo por

cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 64 mg de compuesto. PF = 193 - 195°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,4 (d, 3H) ; 5,1 (m, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; de 7,45 a 7,65 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 367.

Ejemplo 3: {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol (compuesto 3 de la tabla)

5 3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorobenzaldehído

Bajo una corriente de argón, se ponen 500 mg de 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 1.1), 364 mg de ácido 2,4-difluoro-3-formilbencenoborónico y 93 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un matraz que contiene una mezcla de 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de tolueno y 6 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio previamente desgasada bajo corriente de argón. Al cabo de 24h de calentamiento a 75°C, se añaden 60 mg de ácido 2,4-difluoro-3-formilbencenoborónico, 18 mg de catalizador y una mezcla de 2 ml de acetonitrilo, 2 ml de tolueno y 2 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. Se continúa el calentamiento 2 horas a 75°C. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. Se obtienen 340 mg de compuesto. Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): de 7,4 a 7,6 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; de 8,0 a 8,1 (m, 3H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H). M+H = 369.

3.2 {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol

A 150 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorobenzaldehído disueltos en 20 ml de metanol, se añaden por fracciones 154 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El resto se tritura en pentano y se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 67 mg de compuesto.

PF = 214 - 216°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H); 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H). M+H = 371.

25 Ejemplo 4 : 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (compuesto 8 de la tabla)

2-(4-Clorofenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina

Se ponen en un matraz 5,0 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, 5,30 g de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona en 150 ml de n-propanol. Se añaden 2,67 g de hidrógenocarbonato de sodio. Se calienta a 80°C, durante 16h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 10,93 g de compuesto utilizado tal cual en las etapas siguientes.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,35 (s, 12H); 7,35 (d, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (d, 1H); 7,85 (s, 1H). M+H = 355.

4.2 Hidrocloruro (1:1) de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico

Se disuelven 7,93 g de 2-(4-clorofenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina en 200 ml de acetona y 100 ml de agua ; se añaden, gota a gota y con agitación, 223 ml de ácido clorhídrico 1N y se agita a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 4,78 g de compuesto utilizado tal cual en las etapas siguientes.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): de 7,6 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H); de 8,05 a 8,15 (m, 2H) ; 8,2 (m, 1H); 8,9 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1 H). M+H = 273.

4.3 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

Se introducen 5 ml de acetonitrilo, 5 ml de tolueno y 6 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio en un matraz y se desgasifican bajo corriente de argón. Se añaden 400 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico, 320 mg de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona y 75 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Se calienta a 75°C durante 16h, se deja que vuelva a temperatura ambiente y se recoge entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetona. Se obtienen 238 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 2,05 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 3,0 (m, 2H) ; 7,55 (m, 3H); de 7,6 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (m, 1H); 8,05 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H); 8,45 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H). M+H = 373.

4.4 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;

A 238 mg de 7-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona disueltos en 25 ml de metanol, se añaden por partes 241 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 48 mg de compuesto.

PF = 232,3 - 233,7°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,75 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H); 5,2 (m, 1H); 7,2 (m, 1H) ; 7,5 (m, 3H); 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,75 (m, 1H); 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 375.

10 Ejemplo 5: 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-1-ol (compuesto 9 de la tabla)**5-Bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona**

Se ponen en un matraz 2,21 g de AlCl₃ al que se añaden 0,91 ml de 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona en 10 min y 0,41 ml de Br₂ en 5 min y se calienta a 80°C durante 10 min. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se añade a la mezcla una disolución que contiene 20 g de hielo y 2,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después, se diluye con agua y éter dietílico. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía preparativa en fase inversa. Se obtienen 172 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 2,1 (m, 2H); 2,65 (m, 2H) ; 2,95 (m, 2H); 7,35 (t, 1H) ; 7,9 (m, 2H). M+H = 226.

20 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

Procediendo como en el ejemplo 4.3, partiendo de 210 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 4.2), de 168 mg de 5-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona y de 39 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, se obtienen 300 mg de 5-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona. El compuesto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 167 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 2,0 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,9 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); de 7,45 a 7,55 (m, 3H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; de 8,0 a 8,1 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H). M+H = 373.

5.3 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;

A 167 mg de 5-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona disueltos en 15 ml de metanol, se añaden por partes 169 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 106 mg de compuesto.

PF = 218,1 - 219,6°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): de 1,6 a 2,0 (m, 4H) ; de 2,55 a 2,7 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H); 5,2 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,5 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H); 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H). M+H = 375.

Ejemplo 6: {2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol (compuesto 19 de la tabla)**2-(3-Metoxifenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina**

Se ponen en un matraz 5,00 g de 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanol, 4,80 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en 220 ml de n-propanol y se añaden 2,57 g de hidrógenocarbonato de sodio. Se calienta a 80°C durante 20h, se deja enfriar y se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se concentra. Se obtienen 7,47 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,35 (s, 12H); 3,85 (s, 3H) ; 6,9 (d, 1H); de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 3H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). M+H = 351.

45 6.2 Hidrocloruro (1:1) de ácido 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico

Se disuelven 7,47 g de 2-(3-metoxifenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina en 236 ml de acetona y 118 ml de agua ; se añaden, gota a gota y con agitación, 213 ml de ácido clorhídrico 1N y se agita a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se

tritura con éter dietílico y se recoge por filtración, y se seca en estufa bajo presión reducida a 60°C. Se obtienen 5,80 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 3,75 (s, 3H); 6,95 (d, 1H); de 7,3 a 7,65 (m, 3H); 7,8 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,9 (s, 1H). M+H = 325.

5 6.3 (3-Bromo-2-fluorofenil)metanol

Se ponen en disolución 2,00 g de 3-bromo-2-fluorobenzaldehído en 98 ml de metanol; se añaden por partes 560 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el resto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 1,56 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 4,60 (d, 2H); 5,4 (t, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,6 (m, 1H). M+H = 206.

{2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol

Se disuelven 300 mg de (3-bromo-2-fluorofenil)metanol en 15 ml de tolueno y 5 ml de etanol y se desgasea bajo corriente de argón durante 10 min. Se añaden 101 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 580 mg de ácido 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico y 5 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. La mezcla se calienta 16 horas a 80°C y se concentra bajo presión reducida después de enfriar a temperatura ambiente. Se recoge el residuo entre acetato de etilo y agua y después se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. Se obtienen 254 mg de compuesto.

PF = 143 - 144°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); 6,95 (d, 1H); de 7,3 a 7,4 (m, 2H); 7,45 (d, 1H); de 7,5 a 7,65 (m, 4H); 7,7 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H). M+H = 349.

Ejemplo 7: 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol (compuesto 22 de la tabla)

3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorobenzaldehído

Bajo una corriente de argón, se ponen 800 mg de 6-bromo-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina, 437 mg de ácido 2-fluoro-5-formil-bencenoborónico y 150 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio en un matraz que contiene una mezcla de 8 ml de acetonitrilo, 8 ml de tolueno y 10 ml de una disolución 0,5M de carbonato de sodio previamente desgaseada bajo corriente de argón. La mezcla se calienta 5 horas a 75°C y se diluye con una mezcla de agua y de acetato de etilo después de enfriar. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. Se obtienen 486 mg de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): de 7,65 a 7,75 (m, 4H); 8,05 (d, 1H); de 8,15 a 8,25 (m, 4H); 8,35 (d, 1H); 8,7 (s, 1H). M+H = 351.

7.2 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol ;

Se ponen 470 mg de 3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorobenzaldehído en un matraz y se disuelven en 90 ml de éter dietílico y 45 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 4 ml de una disolución 1M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico. Se agita la mezcla en el baño de hielo durante 1h30 y se añaden 22 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 401 mg de compuesto.

PF = 180 - 182°C. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,55 (d, 3H); 5,0 (q, 1H); de 7,15 a 7,25 (m, 1H); de 7,3 a 7,6 (m, 6H); 7,75 (d, 1H); de 7,85 a 8,0 (m, 3H); 8,4 (s, 1H). M+H = 367.

Ejemplo 8 : (+)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol (compuesto 29 de la tabla)

Se depositan 170 mg de 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol racémico (compuesto obtenido en la etapa 7.2) en una columna ChiralPAK AD LOT CFB03 20 μ m 50x350mm. Se eluye con una mezcla de metanol, de etanol y de heptano 20/30/50. Se obtienen 60 mg del compuesto menos retenido.

alfaD = +18,1 (c = 0,502, metanol); +13,3 (c = 0,446, DMSO).

PF = 187 - 187,5°C. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,4 (s, 3H); 4,8 (m, 1H); 5,25 (s, 1H); 7,3 (t, 1H); de 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,5 (s, 1H); 8,8 (s, 1H).

Ejemplo 9 : (-)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol (compuesto 30 de la tabla)

Procediendo como se describe en el ejemplo 8, y a partir de 170 mg de 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol racémico, se obtienen 62 mg del compuesto más retenido.

alfaD = -13,2 (c = 0,318, metanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).

- 5 PF = 184 - 185°C. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).

Ejemplo 10: {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol (compuesto 31 de la tabla)**10.1 2-(2,4-Difluorofenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina**

- 10 Procediendo como en la etapa 4.1, partiendo de 4,76 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina y de 5,09 g de 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona, se obtienen 4,84g de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,35 (s, 12H) ; 7,25 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; de 8,25 a 8,35 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H) M+ = 356.

10.2 {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol

- 15 En un tubo bajo presión, se desgasea bajo argón una mezcla de 9,5 ml de DME y de 3,5 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio, se añade el compuesto preparado en 10.1, 0,29 g de 2-bromo-6-fluorofenilmetanol y 81 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, se cierra el tubo y se deja agitar en un baño termostatizado a 100°C durante 24h. Se enfría la mezcla de reacción, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recoge el resto entre agua y diclorometano. Se filtra el precipitado entre las 2 fases, se seca y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtienen 190 mg de compuesto que se recristalizan en una
20 mezcla propan-2-ol / éter diisopropílico. Se obtienen 117 mg de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 3H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).

PF = 216,5-217,5°C.

- 25 **Ejemplo 11: 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}propan-2-ol (compuesto 35 de la tabla)**

11.1 2-(3-Bromo-2,6-difluorofenil)propan-2-ol

- 30 Bajo una corriente de argón, se introducen en un matraz 6,3 ml de una disolución 2 M de diisopropilamido de litio en tetrahidrofurano (previamente titulada a 0,86M) en 5 ml de tetrahidrofurano. Se enfría la mezcla a -78°C y se añaden gota a gota 0,59 ml de 1-bromo-2,4-difluorobenceno. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 min y se añade acetona en cuatro fracciones de 0,5 ml. El medio de reacción se vierte en 20 ml de ácido clorhídrico 1N después de volver a temperatura ambiente. La fase orgánica se extraída con éter dietílico se lava dos veces con 20 ml de agua, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0,50 g de compuesto.

- 35 RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,6 (m, 6H) ; 5,4 (s, 1H) ; de 6,95 a 7,15 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 1H).

11.2 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}propan-2-ol ;

- 40 Se disuelven 500 mg del compuesto obtenido en la etapa 11.1 en 21 ml de tolueno y 7 ml de etanol y se desgasea bajo corriente de argón durante 10 min. Se añaden 138 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 799 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 4.2) y 5 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. La mezcla se calienta 1h30 a 80°C y se concentra bajo presión reducida después de enfriar a temperatura ambiente. Se recoge el residuo entre acetato de etilo y agua y después se separa la fase orgánica, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 383 mg de compuesto.

- 45 PF = 191 - 192°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,65 (s, 6H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

Ejemplo 12: 2-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]propan-2-ol (compuesto 66 de la tabla)**12.1 3-Bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida**

5 Se ponen en un matraz 500 mg de ácido 3-bromo-2-clorobenzoico en 12,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden 228 mg de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 814 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,21 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16h y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se recoge entre diclorometano y agua. La fase orgánica separada se lava una vez con una disolución saturada de cloruro de amonio y una vez con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 500 mg de compuesto.

10 Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 3,3 (s, 3H) ; 3,45 (s, 3H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H).

12.2 1-(3-Bromo-2-clorofenil)etanona

15 Se ponen 0,5 g de compuesto obtenido en la etapa 12.1 en un matraz y se disuelven en 18 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 2,7 ml de una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter etílico (previamente titulada a 2M). Se deja agitar a 0°C durante 1h y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidroliza a 0°C con agua y una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 0,380 g de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 2,6 (s, 3H); 7,4 (t, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H).

12.3 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]etanona

20 Se disuelven 380 mg de compuesto obtenido en la etapa 12.2 en 16 ml de tolueno y 8 ml de etanol y se desgasea bajo corriente de argón durante 10 min. Se añaden 113 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 654 mg de ácido 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-6-borónico (compuesto obtenido según el protocolo descrito en el ejemplo 4.2) y 4,07 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se calienta 2 horas a 80°C y se concentra bajo presión reducida después de enfriar a temperatura ambiente. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se lava 2 veces con agua, 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 259 mg de compuesto.

30 RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 2,65 (s, 3H) ; 7,35 (d, 1H); de 7,5 a 7,65 (m, 3H) ; 7,7 (m, 3H); 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).

12.4 2-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]propan-6-ol

35 Bajo una corriente de nitrógeno, se ponen 150 mg del compuesto obtenido en la etapa 12.3 en un matraz y se disuelven en una mezcla de 26 ml de éter dietílico y 13 ml de tetrahidrofurano anhidros. Se enfría a 0°C con un baño de hielo y se añaden gota a gota 0,59 ml de una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter etílico (previamente titulada a 2M). Se deja agitar a 0°C durante 1h y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidroliza a 0°C con agua y una disolución saturada de cloruro de amonio. A continuación se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 25 mg de compuesto.

40 PF = 230 - 231°C. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,65 (s, 6H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).

Ejemplo 13: 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]etanol (compuesto 67 de la tabla)

45 A 100 mg de compuesto obtenido en la etapa 12.3 disueltos en 13 ml de metanol y enfriados a 0°C, se añaden por partes 99 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evapora el disolvente a presión reducida. El resto se recoge entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/acetato de etilo. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico, se recoge por filtración y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 73 mg de compuesto.

50

PF = 170 - 172°C. RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 1,4 (d, 3H) ; 5,15 (m, 1H); 5,45 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).

Ejemplo 14: {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol (compuesto 53 de la tabla)

14.1 (2-Bromo-6-fluorofenil)metanol

5 Se ponen en disolución 20,0 g (0,098 moles) de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído en 500 ml de metanol y se enfría en un baño de hielo; a continuación se le añade en porciones 3,72 g (0,098 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla se agita en frío 1 hora y luego se evapora el disolvente a presión reducida. El resto se recoge entre diclorometano y agua, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida. El resto se cristaliza en n-pentano. Se obtienen 18,1 g de compuesto.

10 RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 2,15 (t, 1H); 4,95 (d, 2H); de 7,05 a 7,3 (m, 2H); 7,45 (d, 1H).

14.2 (2-Bromo-6-fluorobenciloxi)terc-butildimetilsilano

15 En un matraz de 500 ml, se disuelven 15,7g (0,076 moles) del compuesto obtenido anteriormente en 230 ml de THF y se añaden 7,8 g (0,115 moles) de imidazol y 13,8g (0,092 moles) de terc-butildimetilclorosilano y se agita la mezcla de reacción durante 16 horas. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida, se recoge el residuo entre agua y éter dietílico, se decanta, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporación del disolvente, se recogen 25 g de aceite.

RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; de 6,8 a 7,05 (m, 2H); 7,25 (d, 1H).

14.3 5-[2-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]piridin-2-ilamina

20 6,4 g del compuesto obtenido en 14.2, 4,40 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, 30 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio y 816 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio se disuelven en 80 ml de N,N-dimetilformamida y se colocan en un matraz bajo corriente de argón. La mezcla se calienta 2h a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes a presión reducida y se recoge en resto entre agua y acetato de etilo y se elimina por filtración sobre celita. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El compuesto se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se obtienen 4,58 g de aceite.

25 RMN 1H (CDCl3, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,4 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,05 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H). M+H = 351 ausencia 1H

14.4 6-[2-(terc-Butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina

30 58 mg (0,7 mmol) de bicarbonato de sodio se pesan en un tubo de microondas. Se añaden 83 mg (0,25 mmoles) del compuesto obtenido en 14.3 en disolución en 2 ml de propan-1-ol y 0,375 mmoles de 1-(4-fluorofenil)-2-bromoetanona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella y se agita a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se le añaden 200 mg de propanotiol sobre sílice (Biotage Si-Tiol) y la mezcla se agita 6h a temperatura ambiente, después se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida.. El compuesto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

14.5 {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol

El compuesto bruto obtenido en 14.4 se disuelve en 5 ml de THF que contiene 0,5 mmoles de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado. La mezcla se agita 16h a temperatura ambiente y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El compuesto se purifica por cromatografía. Se obtienen 24,9 mg de compuesto.

40 RMN 1H (DMSO-d6, δ en ppm): 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H); 7,3 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H); 7,65 (d, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,45 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 15: {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil} metanol (compuesto 40 de la tabla)

15.1 (3-bromo-2,6-difluorofenil)metanol

45 20 g de 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído se disuelven en 450 ml de metanol y se enfrían en un baño de hielo; a continuación se le añade en porciones 3,42 g de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evapora el disolvente a presión reducida. El resto se recoge entre diclorometano y agua, la

fase orgánica se separa, se seca y se concentra a presión reducida. El resto se cristaliza en n-pentano. Se obtienen 14,6 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (CDCl₃, δ en ppm) : 2,0 (s, 1H) ; 4,9 (s, 2H); de 6,85 a 7,0 (m, 1H) ; de 7,5 a 7,65 (m, 1H).

15.2 (3-Bromo-2,6-difluorobenciloxi)terc-butildimetilsilano

- 5 Se disuelven 11,15 g del compuesto obtenido en 15.1 en 150 ml de THF, se añaden 5,1 g de imidazol y 9,04 g de cloro-terc-butildimetilsilano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se evapora el disolvente, se recoge el residuo con agua y éter dietílico, se decanta, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 17,5 g de aceite.

10 Espectro RMN 1H (CDCl₃, δ en ppm) : 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,65 (s, 2H); de 6,65 a 6,7 (m, 1H) ; de 7,3 a 7,4 (m, 1H).

15.3 5-[3-(terc-Butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]piridin-2-ilamina

- 15 Se disuelven 6,7 g del compuesto obtenido en 15.2, 4,40 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina, 30 ml de una disolución 2M de carbonato de sodio y 816 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio en 80 ml de N,N-dimetilformamida y se ponen en un matraz bajo corriente de argón. La mezcla se calienta 2h a 80°C. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporan los disolventes a presión reducida y se recoge en resto entre agua y acetato de etilo y se elimina un insoluble por filtración sobre celita. La fase orgánica se decanta, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El compuesto se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se obtienen 4,25 g de sólido blanco.

20 RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,4 (s, 2H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,05 (t, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H). M+H = 351.

15.4 5-[3-(terc-Butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]-2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina

- 25 Se pesan 58,8 mg (0,7 mmoles) de bicarbonato de sodio en un tubo de microondas. Se añaden 87,5 mg (0,25 mmoles) del compuesto obtenido en 15.3 en disolución en 2 ml de propan-1-ol y 0,375 mmoles de 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona en disolución en 1 ml de propan-1-ol. El tubo se sella y se agita a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se le añaden 200 mg de propanotiol sobre sílice (Biotage Si-Tiol) y la mezcla se agita 6h a temperatura ambiente, después se filtra. El residuo se lava 2 veces con 2 ml de propan-1-ol, a continuación el filtrado se evapora. El compuesto se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

15.5 {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol

- 30 El compuesto bruto obtenido en 15.4 se disuelve en 5 ml de THF que contiene 0,5 mmoles de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado. La mezcla se agita 16h a temperatura ambiente y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El compuesto se purifica por cromatografía. Se obtienen 49,6 mg de compuesto.

RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 4,6 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; de 7,8 a 7,85 (m, 1H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).

- 35 **Ejemplo 16: {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol (compuesto 68 de la tabla)**

16.1 6-[2-(terc-Butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina

- 40 En un matraz de tres bocas de 100 mL, equipado con un agitador magnético y mantenido bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 1,2 g (3,61 mmoles) de compuesto obtenido en 14.3, 0,94 g (3,97 mmoles) de 2-bromo-(4-clorofenil)etanona y 0,42 g (5,05 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio y 35 ml de etanol absoluto. Después de 18 horas de agitación a 80°C, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y se diluye con 50 mL de agua y 100 ml de CH₂Cl₂. Se decanta y se seca la fase orgánica con sulfato de sodio. Se purifica el sólido obtenido después de evaporar el disolvente por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona. Se obtienen así 1,47 g del producto esperado.

45 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,5 (d, 2H) ; 7,05 (m, 2H); 7,3 (m, 5H); 7,55 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,35 (s, 1H).

16.2 {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol

A una disolución de 1,4 g (3 mmoles) del compuesto obtenido en 16.1 en 50 mL de THF, mantenida bajo atmósfera inerte y agitada a temperatura ambiente, se añaden 1,57 g (5,99 mmoles) de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de 1 hora de reacción a temperatura ambiente, el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se diluye con

20 mL de agua y 50 mL de diclorometano. Se decanta y se extrae la fase acuosa con 2x20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 20 mL de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el sólido resultante por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El sólido obtenido se recrystaliza en alcohol etílico absoluto. Los cristales formados se filtran y se secan a 100°C bajo presión reducida. Se obtienen 0,60 g del producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,55-7,4 (m, 4H); 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H). PF° : 229-230°C.

Ejemplo 17: 2-(4-Clorofenil)-6-[3-fluoro-2-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-a]piridina (compuesto 69 de la tabla)

En un matraz de 50 mL se introducen 0,4 g (1,13 mmoles) de compuesto preparado en la etapa 16.2, 0,47 g (3,39 mmoles) de 1-bromo-2-metoxietano y 3,28 g (22,6 mmoles) de fluoruro de potasio al 40% sobre alúmina. La mezcla se diluye con 10 mL de acetonitrilo y 10 mL de *N,N*-dimetilformamida y se agita a 80°C durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla enfriada se filtra. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el resto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetona y de diclorometano. El sólido obtenido después de evaporar el disolvente bajo presión reducida se lava en ebullición de éter isopropílico, se filtra en frío y se seca a 100°C bajo presión reducida. Se aislan así 120 mg del producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,45 (s, 3H) ; 3,65 (t, 2H); 3,75 (t, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (m, 3H) ; 8,65 (s, 1H). PF = 104-105°C

Ejemplo 18: Preparación de los compuestos 70 a 81

18.1 Hidrobromuro de [2-imino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-piridin-1-il]acetato de etilo

Se ponen en un matraz 5,0 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en 7,6 ml de 2-bromoacetato de etilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Se forma un precipitado que se recoge por filtración, se lava con éter dietílico y con etanol y se seca en estufa bajo presión reducida. Se obtienen 8,78 g de compuesto.

Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,3 (m, 15H a verificar) ; de 4,1 a 4,25 (m, 2H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H); 8,0 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H). M+H = 388.

18.2 2-Cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (compuesto intermedio (Xa))

En un matraz se ponen 8,78 g de compuesto obtenido según el protocolo descrito en 18.1 en 20 ml de POCl₃. La mezcla de reacción se calienta a 105°C durante 16h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El resto se recoge entre diclorometano y agua a 0°C y se añade una disolución acuosa al 30% de NH₄OH hasta pH básico. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se obtienen 4,3 g de compuesto.

PF = 115 - 120°C. Espectro RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 1,35 (m, 12H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H). M+H = 279.

18.3 6-[2-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-3-fluorofenil]-2-cloroimidazo[1,2-a]piridina

Se desgasifican en corriente de argón 100 ml de una mezcla 85/15 de THF y de agua, a continuación se añaden 5,3 g del compuesto preparado en 9.2, 6,07 g de 2-cloro-6-(4,4,5,5,-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina obtenido tal como en 18.2, 18,6 g de carbonato de cesio y 466 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio. Se agita la mezcla 2 horas en un baño termostatzado a 80°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan a presión reducida. Se recoge el residuo entre agua y éter dietílico. Se elimina un sólido por filtración. La fase orgánica se lava 2 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se tritura el sólido obtenido con pentano, se recoge por filtración, después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 4,74 g de compuesto. RMN 1H (CDCl₃, δ en ppm) : 0 (s, 6H) ; 0,85 (s, 9H) ; 4,5 (s, 2H) ; de 7,05 a 7,1 (m, 2H) ; de 7,25 a 7,3 (m, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,3 (s, 1H). M+H = 391.

18.4 Procedimiento de preparación de los compuestos 70 a 81

18.4.1 0,495 mmol de acetato de paladio y 0,99 mmol de S-Fos se pesan en un matraz de 100 ml purgado con argón. Se le añaden 55 ml de tolueno desgasificado y se agita la mezcla en un baño de ultrasonidos hasta la completa disolución.

18.4.2 Se pesan 0,3mmoles de ácido arilborónico en un tubo de reacción, se añaden sucesivamente 0,36 mmoles de fosfato de potasio finamente pulverizado y secado, 0,5 ml de etanol anhidro desgaseado, 0,18 mmoles del compuesto obtenido en 18.3 en disolución en 2 ml de tolueno y el tubo se purga con argón. Se añade 1 ml de la disolución preparada en 18.4.1. El tubo se cierra y se agita 16h a 75°C. Se vuelven a añadir 0,5 ml de disolución preparada en 18.4.1 y se prolonga el calentamiento durante 10h. La disolución enfriada se diluye con 5 ml de acetato de etilo y se le añaden 100 mg de sílice-propanotiol (Biotage Si-tiol) y la mezcla se agita 4h a temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración y se lava con 2x2 ml de THF. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

18.4.3 En un tubo de reacción, se mezcla el compuesto obtenido en 18.4.2, 0,36 mmoles de fluoruro de cesio en disolución en 3 ml de metanol y 21 µl de ácido acético. La disolución se agita 16 horas a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan a continuación. El residuo se purifica por HPLC eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/agua.

Ejemplo 19 : Preparación de los compuestos 82 a 93

19.1 6-[3-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,4-difluorofenil]-2-cloroimidazo[1,2-a]piridina

Se desgasean bajo corriente de argón 100 ml de una mezcla 85/15 de THF y de agua y se añaden 5,3 g del compuesto preparado en 15.2, 6,07 g de 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina obtenida como en 18.2, 18,6 g de carbonato de cesio y 466 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio. Se agita la mezcla 2 horas en un baño termostatzado a 80°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan a presión reducida. Se recoge el residuo entre agua y éter dietílico. Se elimina un sólido por filtración. La fase orgánica se lava 2 veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Se tritura el sólido obtenido con pentano, se recoge por filtración, después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 4,74 g de compuesto. RMN 1H (DMSO-d₆, δ en ppm): 0,0 (s, 6H) ; 0,8 (s, 9H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H). M+H = 409.

19.2 Procedimiento de preparación de los compuestos 82 a 93

19.2.1 Se pesan 0,3mmoles de ácido arilborónico en un tubo de reacción, se añaden sucesivamente 0,36 mmoles de fosfato de potasio finamente pulverizado y secado, 0,5 ml de etanol anhidro desgaseado, 0,18 mmoles del compuesto obtenido en 19.1 en disolución en 2 ml de tolueno y el tubo se purga con argón. Se añade 1 ml de la disolución preparada en 18.4.1. El tubo se cierra y se agita 16h a 75°C. Se vuelven a añadir 0,5 ml de disolución preparada en 18.4.1 y se prolonga el calentamiento durante 10h. La disolución enfriada se diluye con 5 ml de acetato de etilo y se le añaden 100 mg de sílice-propanotiol (Biotage Si-tiol) y la mezcla se agita 4h a temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración y se lava con 2x2 ml de THF. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

19.2.2 En un tubo de reacción, se mezcla el compuesto obtenido en 19.2.1, 0,36 mmoles de fluoruro de cesio en disolución en 3 ml de metanol y 21 µl de ácido acético. La disolución se agita 16 horas a temperatura ambiente, los disolventes se evaporan a continuación. El residuo se purifica por HPLC eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/agua.

La tabla 2 ilustra las estructuras químicas de los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención ;

Las tablas 3 y la tabla 4 ilustran las características fisicoquímicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

En estas tablas:

- la columna « R » muestra sobre la posición de sustitución del grupo



sobre el núcleo fenilo (2, 3 ó 4) ;

- la columna « PF » indica los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C) o, cuando los productos han sido aislados en el estado de sólido amorfo o de aceite, están caracterizados por su masa [M+H];

- en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base) ;

- Para los compuestos 29 y 30, las celdas de la columna « Sal/base » indican el resultado del análisis del poder rotatorio de estos compuestos a la longitud de onda de 589 nm ; el disolvente indicado entre paréntesis corresponde al disolvente empleado para realizar la medida del poder rotatorio en grados y la letra « c » indica la concentración del disolvente en g/100 ml ; DMSO significa dimetilsulfóxido ;

5 - « Ph » significa fenilo ; « Cl » significa cloro ; « F » significa flúor ; « Me » significa metilo ; « MeO » significa metoxi ; « (F₂CH)O » significa difluorometoxi ; IsPr significa isopropilo ;

- en la columna R, la cifra delante del sustituyente muestra la posición de sustitución del grupo R sobre el núcleo fenilo ;

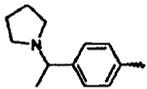
- « ND » significa no determinado ;

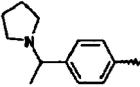
10 **Tabla 2**

Ej.	R ₁	R	R ₄	R ₃	R ₂	X	Sal / base
1	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2-F	-
2	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-F	-
3	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2,4-(F) ₂	-
4	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2,4-(F) ₂	-
5	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	4-F	-
6	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-Me	-
7	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-MeO	-
8	4-Cl-Ph	3	H	H		-(C H ₂) ₃ -*	-
9	4-Cl-Ph	3	H	H		-(CH ₂) ₃ -*	-
10	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-Me	-
11	4-Cl-Ph	3	H	H	H	4-F	-
12	4-Cl-Ph	3	H	H	H	4-Me	-
13	4-Cl-Ph	3	H	H	H	2-Me	-
14	4-Me-Ph	4	H	H	H	3-F	-
15	4-Me-Ph	2	H	H	H	3-F	-
16	3-MeO-Ph	2	H	H	H	3-F	-

17	3-MeO-Ph	4	H	H	H	3-F	HCl (1:1)
18	Ph	4	H	H	H	3-F	HCl (1:1)
19	3-MeO-Ph	3	H	H	H	2-F	-
20	Ph	2	H	H	H	3-F	HCl (1:1)
21	4-Me-Ph	3	H	H	H	2-F	-
22	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	-
23	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-F	-
24	4-Cl-Ph	3	H	H	H	6-MeO	-
25	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-MeO	-
26	4-Cl-Ph	3	H	H	H	5-CH ₂ OH	-
27	2-Naftilo	3	H	H	H	2-F	-
28	Ph	3	H	H	H	2-F	HCl (1:1)
29	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	+18,1 (c = 0,502, metanol); +13,3 (c = 0,446, DMSO).
30	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	6-F	-13,2 (c = 0,318, metanol); -13,5 (c = 0,308, DMSO).
31	2,4-diF-Ph	2	H	H	H	3-F	-
32	2,4-diF-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
33	3-MeO-Ph	3	H	Me	Me	6-F	-
34	3-MeO-Ph	3	H	Me	H	6-F	-
35	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2,4-diF	-
36	2-Naftilo	2	H	Me	H	5-F	-
37	4-Me-Ph	3	Me	H	H	2,4-diF	-
38	4-NO ₂ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
39	4-(Pirrolidin-1-il)Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-

40	3,4-diF-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
41	2-F-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
42	3-Br-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
43	4-MeSO ₂ -Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
44	Ph	3	H	Me	Me	2-Me	-
45	2,4-diF	2	H	H		-(CH ₂) ₂ **	-
46	4-Cl-Ph	3	MeO-(CH ₂) ₂	H	H	2,4-diF	-
47	2,4-diF	2	H	Me		-(CH ₂) ₂ **	-
48	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2-OMe	-
49	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-OMe	-
50	4-CF ₃ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
51	4-MeO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
52	4-(pirrolin-1-il)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
53	4-F-Ph	2	H	H	H	3-F	-
54	3,4-diF-Ph	2	H	H	H	3-F	-
55	3-CN-Ph	2	H	H	H	3-F	-
56	2-F-Ph	2	H	H	H	3-F	-
57	3-Br-Ph	2	H	H	H	3-F	-
58	3-Me-4-Cl-Ph	2	H	H	H	3-F	-
59	3-Cl-4-Me-Ph	2	H	H	H	3-F	-
60	4-MeSO ₂ -Ph	2	H	H	H	3-F	-
61	4-MeO-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
62	4-F-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
63	3-CN-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
64	3-Me-4-Cl-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-
64 bis	3-Cl-4-Me-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	
65	4-MeS-Ph	3	H	H	H	2,4-diF	-

66	4-Cl-Ph	3	H	Me	Me	2-Cl	-
67	4-Cl-Ph	3	H	Me	H	2-Cl	-
68	4-Cl-Ph	2	H	H	H	3-F	-
69	4-Cl-Ph	2	MeO-(CH ₂) ₂	H	H	3-F	-
70	3-MeCONH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
71	4-(HOCH ₂)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
72	3-(HOCH ₂)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
73	4-MeSO ₂ NH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
74	4-Me ₂ NCO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
75	4-MeOCONH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
76	4-MeNHCO-Ph	2	H	H	H	3-F	-
77	4-MeCONH-Ph	2	H	H	H	3-F	-
78	4-(morfolin-4-il)Ph	2	H	H	H	3-F	-
79	3-(Me ₂ NSO ₂)Ph	2	H	H	H	3-F	-
80		2	H	H	H	3-F	-
81	3-F-4-(Me ₂ NCO)-Ph	2	H	H	H	3-F	-
82	3-MeCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
83	4-(HOCH ₂)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
84	3-(HOCH ₂)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
85	4-Me ₂ NCO-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
86	4-MeOCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
87	4-MeNHCO-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
88	4-MeCONH-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
89	4-(morfolin-4-il)-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
90	3-(IsPrCONH)Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-
91	3-Me ₂ NSO ₂ -Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-

92		3	H	H	H	2,4-di F	-
93	3-F-4-(Me ₂ NCO)-Ph	3	H	H	H	2,4-di F	-

• * Para los compuestos 8 y 9, X está en posición 4 y 2 respectivamente

• ** Para los compuestos 45 y 47, X está en posición 3

• Los compuestos 29 y 30 son los enantiómeros del producto racémico 22.

Tabla 3

Ej	PF [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
1	200-202	4,65 (d, 2H); 5,35 (t, 1H); 7,35 (t, 1H); de 7,4 a 7,6 (m, 5H); 7,7 (d, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,5 (s, 1H); 8,8 (s, 1H).
2	193-195	1,4 (d, 3H); 5,1 (m, 1H); 5,35 (d, 1H); 7,35 (m, 1H); de 7,45 a 7,65 (m, 5H); 7,7 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).
3	214-216	4,6 (d, 2H); 5,3 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H); 8,0 (d, 2H); 8,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).
4	195-197	1,5 (d, 3H); 5,2 (m, 1H); 5,4 (d, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,4 (d, 1H); de 7,5 a 7,6 (m, 3H); 7,7 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).
5	208-210	1,45 (d, 3H); 5,05 (m, 1H); 5,4 (d, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,5 (d, 2H); de 7,55 a 7,75 (m, 3H); 7,85 (m, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
6	156-156,5	2,4 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,2 (m, 1H); 7,2 (s, 1H); de 7,4 a 7,55 (m, 4H); 7,6 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
7	156,2-157,4	3,85 (s, 3H); 4,55 (m, 2H); 5,3 (t, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,55 (d, 2H); de 7,6 a 7,7 (m, 2H); 8,05 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
8	232,3-233,7	1,75 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 4,65 (m, 1H); 5,2 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (m, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).
9	218,1-219,6	de 1,6 a 2,0 (m, 4H); de 2,55 a 2,7 (m, 2H); 4,65 (m, 1H); 5,2 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 2H); 7,5 (m, 3H); 7,6 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,4 (s, 1H); 8,5 (s, 1H).
10	91,8-92,5	2,3 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,2 (t, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 4H); 7,5 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); 8,0 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,55 (s, 1H).
11	171,9-172,6	4,65 (d, 2H); 5,4 (t, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,65 (d, 1H); de 7,7 a 7,8 (m, 2H); 7,85 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,5 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).
12	183,4-184,1	2,3 (s, 3H); 4,6 (d, 2H); 5,15 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,6 (d, 1H); de 7,65 a 7,75 (m, 2H); 8,05 (d, 2H); 8,45 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).
13	203,4-204	2,2 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,2 (t, 1H); de 7,2 a 7,35 (m, 3H); de 7,45 a 7,55 (m, 2H); 7,65 (d, 1H); 8,05 (d, 2H); 8,4 (s, 1H); 8,45 (s, 1H)

Ej	PF [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
		7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H).
14	222,5-223	2,35 (s, 3H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; de 7,55 a 7,7 (m, 5H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H).
15	220-221	2,4 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
16	190-191	3,85 (s, 3H) ; 4,45 (m, 2H) ; 5,3 (m, 1H) ; 6,9 (m, 1H) ; de 7,25 a 7,5 (m, 5H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
17	281-283	3,9 (s, 3H) ; 4,65 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,55 (t, 1H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 5H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H).
18	305-306	4,65 (d, 2H) ; de 7,5 a 7,75 (m, 6H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,3 (s, 1H).
19	143-144	3,85 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,4 (m, 2H) ; 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,65 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
20	257-258	4,45 (d, 2H) ; de 7,3 a 7,45 (m, 2H) ; de 7,5 a 7,7 (m, 4H) ; de 8,0 a 8,15 (m, 4H) ; 8,9 (s, 1H) ; 9,0 (s, 1H).
21	208,5-209,5	2,35 (s, 3H) ; 4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,3 (d, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
22	180-182	1,55 (d, 3H) ; 5,0 (c, 1H) ; de 7,15 a 7,25 (m, 1H) ; de 7,3 a 7,6 (m, 6H) ; 7,75 (d, 1H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 3H) ; 8,4 (s, 1H).
23	228-229	4,55 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,6 (m, 6H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
24	200-202	3,85 (s, 3H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; de 7,35 a 7,5 (m, 5H) ; 7,75 (m, 1H) ; de 7,85 a 8,0 (m, 3H) ; 8,35 (s, 1H).
25	210-212	1,3 (d, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,7 (m, 1H) ; 5,05 (d, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; de 7,3 a 7,6 (m, 6H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
26	216-217	4,6 (d, 4H) ; 5,2 (t, 2H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,5 (m, 4H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
27	195-197	4,65 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,7 (m, 2H) ; 8,85 (s, 1H).
28	278-280	4,65 (s, 2H) ; 7,4 (t, 1H) ; de 7,55 a 7,7 (m, 5H) ; 8,05 (m, 4H) ; 8,8 (s, 1H) ; 9,1 (s, 1H).
29	187-187,5	1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) Alfa D : +18,1 (c = 0,502, metanol) ; +13,3 (c = 0,446, DMSO)..
30	184-185	1,4 (s, 3H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 4H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H). Alfa D : -13,2 (c = 0,318, metanol) ; -13,5 (c = 0,308, DMSO).

ES 2 397 931 T3

Ej	PF [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
31	216,5-217,5	4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 3H) ; de 7,4 a 7,55 (m, 3H); 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H); 8,75 (s, 1H).
32	199-199,5	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H); 7,4 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,65 (c, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (c, 1H) ; 8,4 (d, 1H); 8,85 (s, 1H).
33	144-145	1,5 (s, 6H) ; 3,85 (s, 3H) ; 5,15 (s, 1H) ; 6,95 (d, 1H); 7,3 (t, 1H); 7,4 (t, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 3H); 7,7 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
34	148-149	1,4 (d, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,85 (m, 1H); 5,3 (s, 1H) ; 6,95 (d, 1H); de 7,3 a 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
35	191-192	1,65 (s, 6H) ; 5,3 (s, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (m, 3H); 7,7 (m, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
36	196-197	1,3 (d, 3H) ; 4,95 (m, 1H) ; 5,20 (d, 1H) ; 7,15 (d, 1H); 7,3 (m, 2H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 2H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; de 8,0 a 8,1 (m, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; de 8,55 a 8,65 (m, 3H).
37	108-110	2,35 (s, 3H) ; 3,3 (m, 3H) ; 4,55 (s, 2H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 3H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 7,9 (d, 2H); 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
38	[364]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 2H); de 7,45 a 7,5 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; de 8,25 a 8,35 (m, 4H) ; 8,7 (s, 2H).
39	[406]	De 1,95 a 2,0 (m, 4H) ; de 3,3 a 3,35 (m, 4H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (s, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); de 7,6 a 7,65 (m, 2H); 7,8 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
40	[373]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,5 a 7,6 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; de 7,8 a 7,85 (m, 1H) ; de 7,95 a 8,05 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
41	[355]	4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); de 7,3 a 7,5 (m, 4H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (t, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
42	[415]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); de 7,4 a 7,45 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 1H); 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,85 (s, 1H).
43	[415]	3,25 (s, 3H) ; 4,6 (s, 2H); 5,35 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,65 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,25 (d, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
44	215-217	1,6 (s, 6H) ; 2,5 (m, 3H) ; 5,0 (s, 1H) ; de 7,15 a 7,25 (m, 3H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (m, 2H); 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H).
45	210-212	2,0 (m, 1H) ; 2,2 (m, 1H) ; 2,8 (m, 1H) ; 3,25 (m, 1H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H); de 7,3 a 7,5 (m, 4H) ; 7,7 (s, 2H) ; 8,35 (m, 2H); 8,9 (s, 1H).
Ej	PF/[M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
46	135-136	3,25 (s, 3H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,65 (t, 2H); 4,6 (s, 2H); de 7,25 a 7,35 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H); de 7,65 a 7,75 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).

ES 2 397 931 T3

Ej	PF [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
47	172-174	1,2 (s, 3H) ; de 2,0 a 2,15 (m, 2H) ; 2,8 (m, 1H); 3,05 (m, 1H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; de 7,2 a 7,35 (m, 3H) ; 7,4 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H); 8,35 (m, 2H); 8,65 (s, 1H).
48	174-176	1,6 (s, 6H) ; 3,35 (s, 3H); 5,05 (s, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,35 (d, 1H); 7,45 (d, 1H) ; 7,55 (d, 2H); 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
49	220-222	1,4 (d, 3H) ; 3,45 (s, 3H) ; 5,15 (m, 2H) ; 7,25 (t, 1H); 7,35 (d, 1H); de 7,45 a 7,6 (m, 4H); 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
50	[387]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,2 (d, 2H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
51	[349]	3,8 (s, 3H) ; 4,4 (m, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H); 7,4 (d, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,65 (s, 1H).
52	[388]	1,95 (m, 4H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 7,25 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); de 7,4 a 7,5 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
53	[337]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 8,05 (m, 2H); 8,45 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
54	[355]	4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H); de 7,4 a 7,55 (m, 3H); 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
55	[344]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,65 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H); 8,4 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
56	[337]	4,45 (d, 2H) ; 5,25 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,4 (m, 5H) ; 7,45 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (t, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
57	[399]	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H); de 7,4 a 7,5 (m, 3H); 7,55 (m, 1H); 7,65 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,2 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,65 (s, 1H).
58	[367]	2,4 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 3H); 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (d, 1H); 8,5 (m, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
59	[367]	2,35 (s, 3H) ; 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 3H); 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,65 (m, 1H).
60	[397]	3,25 (m, 3H); 4,4 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,25 (d, 2H) ; 8,65 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
61	[367]	3,8 (s, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (d, 1H) ; de 7,55 a 7,65 (m, 2H) ; 7,9 (d, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,75 (s, 1H).
62	[355]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,2 a 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 8,05 (m, 2H); 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
63	[362]	4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,75 (m, 3H); 7,8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H); 8,4 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H).
64	[385]	2,4 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).

Ej	PF [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
64 bis	[385]	2,35 (s, 3H) ; 4,55 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,75 (m, 1H).
65	[383]	2,5 (m, 3H) ; 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,6 a 7,7 (m, 2H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
66	230-231	1,65 (s, 6H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; de 7,35 a 7,45 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
67	170-172	1,4 (d, 3H) ; 5,15 (m, 1H) ; 5,45 (d, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; de 7,45 a 7,55 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).
68	229-230	4,45 (d, 2H) ; 5,3 (t, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,55-7,4 (m, 4H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H)
69	104-105	3,45 (s, 3H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,75 (t, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (d, 1H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (m, 3H) ; 8,65 (s, 1H).

Tabla 4

Ej.	PF [M+H]	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d6, δ en ppm) :
70	[376]	2,07 (s, 3H) ; 4,42 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,50 (m, 3H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 8,30 (s, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 10,00 (s, 1H).
71	[349]	4,42 (s, 2H) ; 4,55 (s, 2H) ; 5,20 (s, 1H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,95 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
72	[349]	4,42 (s, 2H) ; 4,58 (s, 2H) ; 5,30 (m, 2H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,52 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
73	[412]	3,05 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,25 (m, 4H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 9,9 (s, 1H).
74	[390]	3,00 (s, 6H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,50 (m, 4H) ; 7,70 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,57 (s, 1H) ; 8,72 (s, 1H).
75	[392]	3,70 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,50 (m, 4H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,38 (s, 1H) ; 8,68 (s, 1H) ; 9,80 (s, 1H).
76	[376]	2,80 (d, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,92 (d, 2H) ; 8,10 (d, 2H) ; 8,45 (q, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
77	[376]	2,10 (s, 3H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,48 (m, 2H) ; 7,68 (m, 3H) ; 7,92 (d, 2H) ; 8,40 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H) ; 10,00 (s, 1H).
78	[404]	3,20 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 4,45 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H).
79	[426]	2,70 (s, 6H) ; 4,40 (s, 2H) ; 5,30 (s, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,70 (m, 3H) ; 8,30 (m, 2H) ; 8,70 (d, 2H)

Ej.	PF [M+H] /	RMN Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , δ en ppm) :
80	[416]	1,65 (d, 3H); de 1,8 a 1,95 (m, 4H) ; de 2,5 a 2,55 (m,2H) ; de 2,95 a 3,05 (m, 2H) ; 3,2 (q, 1H); 4,45 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; de 7,25 a 7,35 (m, 4H) ; de 7,4 a 7,5 (m, 2H); 7,65 (d, 1H) ; 8,1 (d, 2H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H).
81	[408]	2,7 (m, 6H); 4,40 (s, 2H) ; 5,30 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ;7,75 (m, 2H) ; 7,85 (m, 2H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,70 (s, 1H)
82	[394]	2,1 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 5,3 (m, 1H) ; 7,25 (m, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,60 (m, 4H); 7,75 (s, 1H) 8,3 (s, 1H) ; 8,45 (m, 1H,) ; 8,85 (s, 1H) ; 10 (s, 1H)
83	[367]	4,55 (s, 2H) ; 4,60 (s, 2H); 5,2 (m, 1H) ; 5,35 (m, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,40 (m, 3H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,95 (m, 2H,) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) :
84	[367]	4,55 (m, 4H) ; 5,30 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H); 7,45 (m, 2H) ;7,60 (m, 1H) ; 7,70 (m, 1H); 7,85 (d, 1H) ; 7,95 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,75 (s, 1H) ;
85	[408]	2,95 (s, 6H) ; 4,60 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (m, 3H) ; 7,65(m, 2H) ;8,05 (m,2H) ;8,50 (s, 1H) ; 8,75 (m, 1H)
86	[410]	3,70 (s, 3H); 4,55 (s, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,4 (m, 1H) ; 7,55 (d, 2H); 7,65 (m, 2H) ; 7,90 (d, 2H) ; 8,3 (s, 1H); 8,75 (s, 1H) ; 9,80 (s, 1H)
87	[394]	2,80 (d, 3H) ; 4,60 (d, 2H); 5,85 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H); 7,45 (m, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,70 (d, 1H); 7,90 (d, 2H) ; 8,05 (d,2H) ;8,45 (m, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ;
88	[394]	2,05 (s, 3H); 4,60 (d, 2H); 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ;7,40 (d, 1H) ;7,65 (m, 4H) ; 7,90 (d, 2H) ;8,35 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 10,0 (s, 1H)
89	[422]	3,2 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 7,03 (d, 2H); 7,27 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,68 (m, 2H); 7,84 (d, 2H); 8,37 (s, 1H); 8,78 (s, 1H).
90	[422]	1,12 (d, 6H) ; 2,6 (d, 1H) ; 4,6 (t, 2H); 5,35 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,35 (m, 1H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,63 (m, 4H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,78 (s, 1H); 9,98 (s, 1H).
91	[444]	2,68 (s, 6H); 4,6 (m, 2H) ; 5,35 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,62 (m, 1H) ; 7,72 (m, 3H) ; 8,3 (d, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,65 (s, 1H) ; 8,79 (s, 1H).
92	[434]	1,65 (d, 3H) ; de 1,8 a 2,05 (m, 4H) ; de 2,5 a 2,6 (m,2H) ; de 2,9 a 3,0 (m, 2H) ; 3,2 (q, 1H); 4,6 (d, 2H) ; 5,35 (t, 1H) ; 7,25 (m, 2H); 7,4 (m, 1H) ; de 7,55 a 7,7 (m, 4H); 8,1 (d, 1H); 8,5 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H).
93	[426]	2,9 (s, 6H) ; 4,58 (m, 2H); 5,35 (m, 1H); 7,28 (m, 1H) ; 7,5 (m, 2H); 7,7 (m, 3H); 7,9 (m, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,79 (s, 1H).

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto modulador sobre NOT.

Evaluación de la actividad *in vitro* sobre células N2A

5 Se ha evaluado la actividad de los compuestos según la invención sobre una estirpe celular (N2A) que expresa de manera endógena el receptor de ratón Nurr1 y que se ha transfectado de manera estable con el elemento de respuesta que une al NOT (NBRE) acoplado con el gen informador luciferasa. Las CE₅₀ están comprendidas entre 0,01 y 10 µM. Los ensayos se han realizado según el modo de operación descrito más adelante.

La línea celular Neuro-2A proviene de un proveedor comercial estándar (ATCC). El clon Neuro-2A se ha obtenido a partir de un tumor espontáneo proveniente de una cepa de ratón A albino por R.J Klebe et al. Esta línea Neuro-2A se

5 transfecta de manera estable con 8NBRE-luciferasa. Las células N2A-8NBRE se cultivan hasta la confluencia en
 10 frascos de cultivo de 75 cm² que contienen DMEM suplementado con 10% de suero fetal de ternera, 4,5 g/L de
 glucosa y 0,4 mg/ml de Geneticina. Después de una semana de cultivo, las células se recuperan mediante tripsina al
 0,25% durante 30 segundos, se vuelven a poner en suspensión en DMEM sin rojo de fenol, que contiene 4,5 g/L de
 glucosa, 10% de suero deslipidado Hyclone y se depositan en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente.
 Se depositan las células a razón de 60.000 por pocillo en 75 µl durante 24 horas antes de la adición de los
 productos. Los productos se aplican en 25 µL y se incuban 24 horas adicionales. El día de la medida, se añade a
 cada pocillo un volumen equivalente (100 µl) de Steadylite, y después se esperan 30 minutos para obtener una lisis
 completa de las células y la producción máxima de señal. Las placas se miden en un contador de luminiscencia para
 microplacas después de haber sido selladas con una película adhesiva. Los productos se preparan en forma de
 disolución madre a 10⁻² M, y se diluyen en 100% DMSO. Cada concentración de producto se diluye previamente en
 medio de cultivo antes de la incubación con las células, conteniendo así 0,625% final de DMSO.

15 Por ejemplo, los compuestos n° 3, 8, 11, 17, 29, 33, 37, 38, 42 han mostrado una CE₅₀ de respectivamente 0,5 ; 42
 7,5; 93; 0,1 25; 74; 211; 1 nM. Parece pues que los compuestos según la invención tienen un efecto modulador de
 NOT.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar por tanto para la preparación de medicamentos para su
 aplicación en terapéutica en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican los receptores NOT.

Por lo tanto, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un
 compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable.

20 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de
 enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer,
 tauopatías (por ejemplo, parálisis progresiva supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal,
 enfermedad de Pick); traumatismos cerebrales como la isquemia y traumatismos craneales y la epilepsia;
 25 enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de
 atención y de hiperactividad ; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, como la esclerosis múltiple,
 mielitis y encefalomielitis y otras enfermedades inflamatorias como las patologías vasculares, la aterosclerosis, las
 inflamaciones de las articulaciones, la artrosis, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la enfermedad de Crohn, colitis
 ulcerosa; enfermedades inflamatorias alérgicas tal como el asma, las enfermedades auto-inmunes como la diabetes
 30 de tipo 1, lupus, esclerodermias, Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison y otras enfermedades inmuno-
 mediadas; osteoporosis; los cánceres.

Estos compuestos también se podrían utilizar como tratamiento asociado a los injertos y/o trasplantes de células
 madre.

35 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden,
 como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis
 eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto,
 así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los
 excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

40 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea,
 intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula
 (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes
 farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o
 las enfermedades anteriores.

45 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos,
 cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración
 sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica,
 transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la
 aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

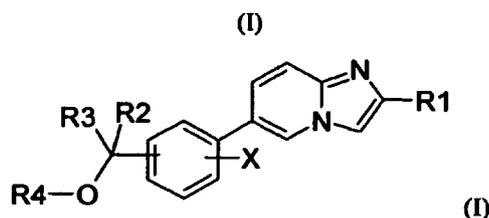
50 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de
 comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg

Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

- 5 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de fórmula (I) :**

en la que :

- 5 R₁ representa :
- 10 un grupo fenilo o un grupo naftilo, pudiendo estar estos dos grupos sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos o grupos siguientes: halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), tioalquilo(C₁-C₁₀), -S(O)alquilo(C₁-C₁₀), -S(O)₂(alquiloC₁-C₁₀), hidroxilo, ciano, nitro, hidroxialquileno(C₁-C₁₀), NRaRb-alquileno(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀)alquileno(C₁-C₁₀)-oxi, NRaRb, CONRaRb, SO₂NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C₁-C₁₀), NRcC(O)ORe, NRcSO₂Re, arilalquileno(C₁-C₁₀), arilo o heteroarilo monocíclico, estando el arilo o el heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, oxo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C₁-C₁₀);
- 15 X representa de 1 a 4 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro, elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, ciano, nitro, pudiendo estar el alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre un halógeno, alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb o hidroxilo ;
- R₂ y R₃ representan, independientemente uno de otro,
- 20 un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo R_f ;
- un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;
- 25 R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 a 7 átomos de carbono;
- R₄ representa :
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo(C₁-C₁₀), estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo R_f ;
- 30 un grupo arilo, sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano, alquil (C₁-C₁₀)(CO)-, CONRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCOalquilo(C₁-C₁₀), NRcC(O)ORe o arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro o ciano ;
- 35 Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro,
- un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileno(C₁-C₁₀) o arilo ;

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperacina, homopiperacina, estando este grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilo o arilalquileo(C₁-C₁₀) ;

Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro,

5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileo(C₁-C₁₀), arilo ;

o Rc y Rd forman juntos un grupo alquileo(C₂-C₅);

Re representa

un grupo alquilo(C₁-C₁₀), arilalquileo(C₁-C₁₀), arilo ;

o Rc y Re forman juntos un grupo alquileo(C₂-C₅);

10 Rf representa

un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), hidroxilo, ciano, NRaRb, C(O)NRaRb, NRcCORd, OC(O)NRaRb, OCO-alquilo(C₁-C₁₀), NRcCOORe, SO₂NRaRb, NRcSO₂Re, arilalquileo(C₁-C₁₀), arilo, estando el arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), haloalcoxi(C₁-C₁₀), NRaRb, hidroxilo, nitro, ciano o OCO-alquilo(C₁-C₁₀), en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

15

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque :

20

R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀); nitro, -S(O)₂(alquilo-C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb; NRcCORd, hidroxialquileo(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb-alquileo(C₁-C₁₀) ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo pirrolidinilo, morfolinilo ;

25

Rc y Rd representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀).

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque :

30

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;

R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos.

4. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque:

35

R₂ y R₃ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀).

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque :

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₁₀), estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo Rf ;

Rf representa un grupo alcoxi(C₁-C₁₀).

6. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque : la sustitución del grupo



sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 o 4 ;

5 7. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque :

10 R₁ representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos independientemente los unos de los otros entre los átomos de halógeno o grupos alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀); nitro, -S(O)₂(alquilo-C₁-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), ciano, tioalquilo(C₁-C₁₀), NRaRb ; NRcCORd, hidroxialquileno(C₁-C₁₀), NRcSO₂Re, CONRaRb, NRcC(O)ORe, SO₂NRaRb, NRaRb-alquileno(C₁-C₁₀) ;

Ra y Rb representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

o Ra y Rb forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo pirrolidinilo, morfolinilo,

15 R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀);

Re representa un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;

X representa 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes el uno del otro elegidos entre halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), pudiendo estar el grupo alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo ;

20 R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 5 ó 6 carbonos ;

R₂ y R₃ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₁₀);

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₁₀), estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo R_f ;

25 R_f representa un grupo alcoxi (C₁-C₁₀) ;

la sustitución del grupo



sobre el núcleo fenilo está en posición 2, 3 o 4 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

30 8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque

R₁ representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₁₀) o alcoxi(C₁-C₁₀);

X representa uno o varios halógeno, alquilo(C₁-C₁₀), alcoxi(C₁-C₁₀), hidroxialquilo(C₁-C₁₀);

R₂ y R₃ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₁₀) ;

35 R₂ y X pueden formar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo carbonado de 6 átomos de carbono ;

R₄ representa un átomo de hidrógeno,

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

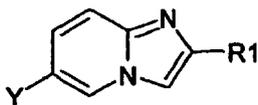
9. Compuestos :

- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol ;
- 5 • {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}etanol ;
- 1-{5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-metilfenil}metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-metoxifenil}metanol ;
- 10 • 7-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;
- 5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-metilfenil}metanol ;
- {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-fluorofenil}metanol ;
- {5-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metilfenil}metanol ;
- 15 • {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metilfenil}metanol ;
- [2-Fluoro-4-(2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-(2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- [2-Fluoro-6-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [2-fluoro-4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]metanol y su hidrocloreto ;
- 20 • [2-fluoro-4-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloreto ;
- [2-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]metanol ;
- [2-fluoro-6-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloreto ;
- [2-Fluoro-3-(2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol ;
- 25 • {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}metanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-metoxifenil}metanol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-metoxifenil}etanol ;
- {3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-5-(hidroximetil)fenil}metanol ;
- [2-Fluoro-3-[2-(naftil-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]metanol ;

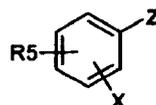
- [2-fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]metanol y su hidrocloreto ;
- (+)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol ;
- (-)-1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4-fluorofenil}etanol ;
- {2-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 5 • {3-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 2-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}propan-2-ol ;
- 1-{4-Fluoro-3-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}etanol ;
- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}propan-2-ol ;
- 1-[4-Fluoro-2-(2-naftil-2-ilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]etanol ;
- 10 • 6-(2,4-Difluoro-3-metoximetilfenil)-2-p-tolilimidazo[1,2-a]piridina ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {3-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 15 • {3-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,6-difluorofenil}metanol ;
- 2,6-Difluoro-3-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 2-[2-Metil-3-(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]propan-2-ol ;
- 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]indan-1-ol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[2,4-difluoro-3-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-a]piridina ;
- 20 • 7-[2-(2,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1-metilindan-1-ol ;
- 2-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metoxifenil}propan-2-ol ;
- 1-{3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metoxifenil}etanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-trifluorometilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 25 • {2-Fluoro-6-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2-[2-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzonitrilo ;
- {2-Fluoro-6-[2-(2-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;

- {2-[2-(3-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-[2-(4-Cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-[2-(3-Cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- {2-Fluoro-6-[2-(4-metilsulfonilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 5 • {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 3-[6-(2,4-Difluoro-3-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzotrilo ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-cloro-3-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- {2,6-Difluoro-3-[2-(3-cloro-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 10 • {2,6-Difluoro-3-[2-(4-metiltiofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 2-[2-Cloro-3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]propan-2-ol ;
- 1-[2-Cloro-3-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil]etanol ;
- {2-[2-(4-Clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-6-fluorofenil}metanol ;
- 2-(4-Clorofenil)-6-[3-fluoro-2-[(2-metoxi-etil)oximetil]fenil]imidazo[1,2-a]piridina ;
- 15 • N-{3-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {4-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol
- {3-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- N-{4-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanosulfonamida ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida ;
- 20 • {4-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}carbammato de metilo ;
- 4-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-metilbenzamida ;
- N-{4-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- 2-Fluoro-6-[2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 3-[6-(3-Fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida ;
- 25 • (2-Fluoro-6-{2-[4-(1-pirrolidin-1-ilet)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil}metanol ;
- 2-Fluoro-4-[6-(3-fluoro-2-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida ;
- N-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- {4-[6-(2,4-Difluoro-3-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol ;
- {3-[6-(2,4-Difluoro-3-idrossimetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metanol ;

- 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N,N-dimetilbenzamida ;
 - {4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}carbamato de metilo ;
 - 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-metilbenzamida ;
 - N-{4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}acetamida ;
- 5
- {2,6-Difluoro-3-[2-(4-morfolin-4-il-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-fenil}metanol ;
 - N-{3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}isobutiramida ;
 - 3-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N,N-dimetilbencenosulfonamida ;
 - (2,6-Difluoro-3-[2-[4-(1-pirrolidin-1-il-etil)fenil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]fenil)metanol ;
 - 4-[6-(2,4-Difluoro-3-hidroximetilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida.
- 10
- 10.** Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 11.** Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15
- 12.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades neurodegenerativas.
- 13.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de traumatismos cerebrales y de la epilepsia.
- 20
- 14.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades psiquiátricas.
- 15.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de las enfermedades inflamatorias.
- 25
- 16.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la osteoporosis y los cánceres.
- 17.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tauopatías, esclerosis en placa.
- 30
- 18.** Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de la esquizofrenia, depresión, dependencia de una sustancia, trastornos de falta de atención e hiperactividad.
- 19.** Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



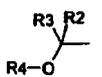
(II)



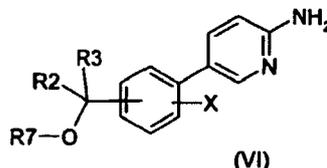
(III)

35

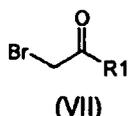
en la que R1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro con un derivado de fórmula general (III) en la que X se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño si Y representa un átomo de halógeno, o bien un átomo de halógeno si Y representa un derivado de boro y R5 representa el grupo .



20. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI),

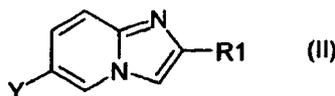


5 en la que R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1, y R7 representa R4 o un grupo protector de función hidroxilo PG, y una bromocetona de fórmula general (VII),

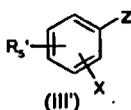


en la que R1 se define según la reivindicación 1.

10 21. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II)

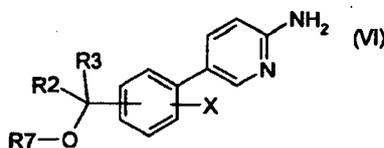


en la que R1 se define según la reivindicación 1 e Y representa un átomo de halógeno o un derivado de boro con un derivado de fórmula general (III)

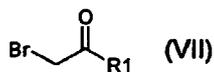


15 en la que X se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño cuando Y representa un átomo de halógeno o Z representa un átomo de halógeno cuando Y representa un derivado de boro, y R5' representa, bien un derivado carbonilado R₂CO en el que R2 se define según la reivindicación 1, bien un carboxilato de alquilo, para obtener un compuesto de fórmula general (IV), reaccionando el compuesto de fórmula general (IV) con un derivado organometálico para obtener un compuesto de fórmula general (I).

20 22. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI);



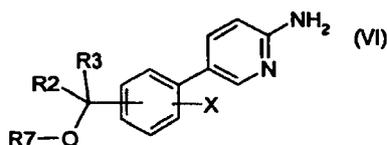
en la que R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1, y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo, una bromocetona de fórmula general (VII),



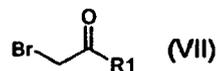
25

en la que R1 se define según la reivindicación 1.

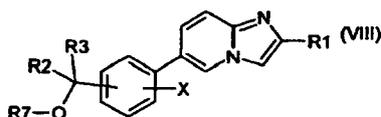
23. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI),



en la que R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1, y R7 representa R4 o un grupo protector (PG) de función hidroxilo, una bromocetona de fórmula general (VII),

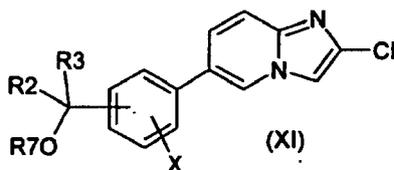


5 en la que R1 se define según la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula general (VIII)



en la que R7 representa un grupo protector de función hidroxilo y a continuación el compuesto de fórmula general (VIII) se desprotege para obtener un compuesto de fórmula general (I).

10 24. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (XI)

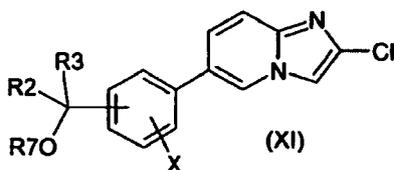


en la que X, R2 y R3 se definen según la reivindicación 1 y R7 representa el grupo R4, con un derivado de fórmula general (XII)



15 en la que R1 se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (I).1

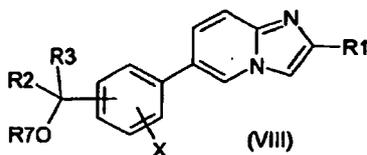
25. Procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (XI)



20 En la que X, R2 y R3 se definen según la reivindicación 1 y R7 representa el grupo protector de función hidroxilo, con un derivado de fórmula general (XII)

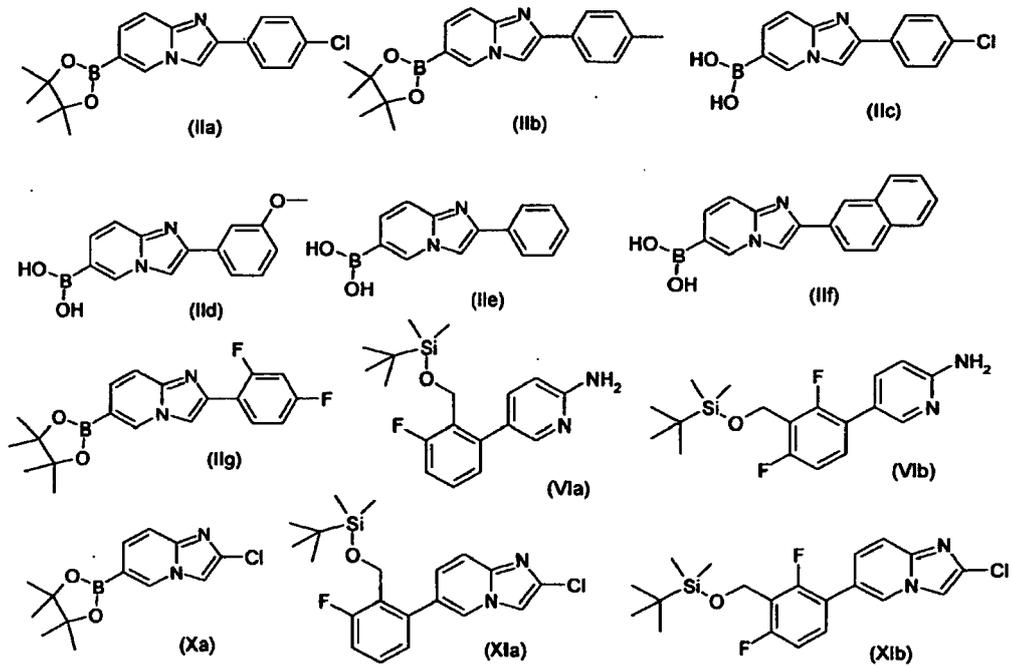


en la que R1 se define según la reivindicación 1 y Z representa un derivado de boro o de estaño, para obtener los compuestos de fórmula general (VIII),



25 R1, R2, R3 y X se definen según la reivindicación 1 y R4 representa un átomo de hidrógeno y a continuación el compuesto de fórmula general (VIII) se desprotege.

26. Compuestos intermedios



27. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 19, 20, 21, 22, 23, 24 ó 25, en el que los compuestos de fórmulas generales (II), (VI), (X), (XI) son los compuestos de fórmulas generales (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (Ile), (IIf), (IIg), (VIa), (VIb), (XIa), (XIa) y (XIb).

5