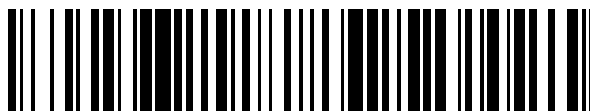


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 034**

51 Int. Cl.:

C07D 277/22	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61K 31/422	(2006.01)
C07D 215/06	(2006.01)	A61K 31/47	(2006.01)
C07D 239/26	(2006.01)	A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 263/56	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 233/54	(2006.01)		
C07D 417/06	(2006.01)		
C07D 213/56	(2006.01)		
C07D 498/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2005 E 05766895 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1765795**

54 Título: **Derivados de alquinilo como moduladores de receptores metabotrópicos de glutamato**

30 Prioridad:

17.06.2004 GB 0413605

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

23.05.2013

73 Titular/es:

**ADDEX PHARMA SA (100.0%)
CHEMIN DES AULX 12
1228 PLAN-LES-OUATES, CH**

72 Inventor/es:

**BESSIS, ANNE-SOPHIE;
BOLEA, CHRISTELLE;
BONNET, BÉATRICE;
EPPING-JORDAN, MARK;
POIRIER, NICHOLAS;
POLI, SONIA-MARIA;
ROCHER, JEAN-PHILIPPE y
THOLLON, YVES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 404 034 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de alquinilo como moduladores de receptores metabotrópicos de glutamato

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos y composiciones que son moduladores de receptores metabotrópicos de glutamato, subtipo 5 ("mGluR5"), que son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central así como otros trastornos modulados por los receptores mGluR5.

10

Antecedentes de la invención

El glutamato, el principal transmisor de aminoácido en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, es mediador en la neurotransmisión sináptica excitatoria a través de la activación de canales de receptor de receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR, en concreto NMDA, AMPA y kainato) y de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR). Los iGluR son responsables de la rápida transmisión excitatoria (Nakanishi S y cols., (1998) Brain Res Rev., 26:230-235) mientras que los mGluRs tienen un papel más modulador que contribuye al ajuste fino de la eficacia sináptica. El glutamato se asocia con numerosas funciones fisiológicas, como la potenciación a largo plazo (PLP), un proceso que se cree subyacente al aprendizaje y la memoria, además de la regulación cardiovascular, la percepción sensorial y el desarrollo de la plasticidad sináptica. Además, el glutamato desempeña un papel importante en la fisiopatología de diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas, especialmente cuando hay un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

15

20

25

Los mGluRs son receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembranales. Los ocho miembros de la familia se clasifican en tres grupos (Grupos I, II y III), de acuerdo con su homología de secuencia y las propiedades farmacológicas (Schoepp D.D. y col., (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476). La activación de los mGluR conduce a una gran variedad de respuestas intracelulares y a la activación de diferentes cascadas traduccionales. Entre los miembros de mGluR, el subtipo mGluR5 reviste un alto interés para contrarrestar el déficit o el exceso de neurotransmisión en enfermedades neuropsiquiátricas. mGluR5 pertenece al grupo I y su activación inicia respuestas celulares a través de mecanismos mediados por proteínas G. mGluR5 está acoplado a la fosfolipasa C y estimula la hidrólisis del fosfoinosítido y la movilización de calcio intracelular.

30

35

Se ha demostrado que las proteínas mGluR5 están localizadas en elementos postsinápticos adyacentes a la densidad postsináptica (Lujan R. y col., (1996) Eur. J. Neurosci. 8: 1488-500; Lujan R. y col., (1997) J. Chem. Neuroanat., 13:219-41) y también se detectan en los elementos presinápticos (Romano C. y col., (1995) J. Comp. Neurol. 355:455-69). Los receptores de mGluR5 pueden modificar por lo tanto las respuestas postsinápticas al neurotransmisor o regular la liberación del neurotransmisor.

40

En el SNC, los receptores de mGluR5 abundan principalmente en la corteza, el hipocampo, el núcleo caudado y putamen y el núcleo acumbens. Dado que se ha demostrado que estas zonas del cerebro están relacionadas con las emociones, procesos de motivación y en numerosos aspectos de la función cognitiva, se predice que los moduladores de mGluR5 revistan un interés terapéutico.

45

Se han sugerido diversas indicaciones clínicas potenciales como objetivos para el desarrollo de moduladores selectivos de mGluR. Entre ellas se incluyen epilepsia, dolor neuropático e inflamatorio, numerosos trastornos psiquiátricos (p. ej., ansiedad y esquizofrenia), trastornos del movimiento (p. ej., enfermedad de Parkinson), neuroprotección (accidente cerebrovascular y lesión cerebral), migrañas y drogodependencia/adicción (para una revisión, véase Brauner-Osborne H. et al. (2000) J. Med. Chem. 43:2609-45; Bordi F. y Ugolini A. (1999) Prog. Neurobiol. 59:55-79; Spooren W. y col., (2003) Behav. Pharmacol. 14:257-77).

50

Se considera que el receptor mGluR5 es un potencial objetivo del fármaco para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos, trastornos de ansiedad, trastornos de atención, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicóticos, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad y trastornos relacionados con abuso de sustancias.

55

Otra investigación respalda un papel de la modulación de los mGluR5 en el tratamiento del síndrome de cromosoma X frágil (Laura N. Antar y col., The Journal of Neuroscience, March 17, 2004, 24-11, 2648-2655, Weiler I.J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 5395-5400), Obesity and Gastro-Esophageal Reflux Disease (Blackshaw LA y col., presentación en la conferencia de Neurogastroenterología y Mortalidad, Madison, Wisconsin, 14 de noviembre de 2001).

60

Las publicaciones de patente internacional W003/104206, GB2124227, W003/050087 and W003/013247 describen 3-fenoxiprop-1-inilo y 3-piridinoprop-1-inilo, que tiene propiedades herbicidas. En el documento US6166060 se describe el -(5-fenilpent-1-inil)-1 H-imidazol como antagonista de la histamina H3.

65

Las publicaciones de patente internacional W099/02497, W001/16121 y W002/46166 describen compuestos de heteroariletinilo y su uso como antagonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato. Las publicaciones de patente internacional W02005/044265, W02005/044266 and W02005/044267 divulgan una clase de derivados de 3-(piridin-2-il)prop-2-inilo como útiles en la indicación de RGEF.

El documento WO 92/07831 describe tetrahidropiridinas sustituidas e hidroxipiperidinas que son útiles como agentes dopaminérgicos, antipsicóticos y antihipertensores, así como para tratar afecciones relacionadas con la hiperprolactinemia y trastornos del sistema nervioso central.

Los compuestos de la invención pueden mostrar una potente actividad y selectividad sobre los receptores mGluR5. Los compuestos de la invención pueden demostrar propiedades ventajosas sobre los compuestos de la técnica anterior. Se han observado mejoras en una o más de las siguientes características de los compuestos de la invención: la potencia sobre la diana, la selectividad por la diana, la solubilidad, la biodisponibilidad, la penetración en el cerebro y la actividad de los modelos conductuales de trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos y las composiciones de la invención y sus usos en el tratamiento o prevención de las indicaciones médicas se definen en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención incluye posibles estereoisómeros e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales.

Definición de los términos

A continuación se enumeran definiciones de varios términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones para describir la presente invención.

Para evitar cualquier duda, debe entenderse que en esta memoria descriptiva, "C₁-C₆" significa un grupo de carbono que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. "C₀-C₆" significa un grupo de carbono que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

En esta memoria descriptiva, "C" significa un átomo de carbono.

En el caso en el que un subíndice es el número entero 0 (cero), el grupo al que hace referencia el subíndice indica que el grupo está ausente, es decir existe un enlace directo entre los grupos.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "enlace" es un enlace saturado.

En la definición anterior, la expresión "alquilo C₁-C₆" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y pueden ser grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propil n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, i-hexilo, t-hexilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" incluye grupos alqueno de cadena lineal y ramificada. La expresión "alqueno C₁-C₆" hace referencia a un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, y puede ser, entre otros, vinilo, alilo, 1-propeno, i-propeno, 1-butenilo, i-butenilo, crotilo, penteno, i-penteno, hexeno.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "alquino" incluye grupos alquino de cadena lineal y ramificada. La expresión "alquino C₁-C₆" que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces y puede ser, entre otros, etinilo, propargilo, butinilo, ibutinilo, pentinilo, i-pentinilo, hexinilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo aromático insaturado. Ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo, indenilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término, el término "halo" o "halógeno" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros se define en las reivindicaciones adjuntas.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilarilo", "alquilheteroarilo" y "alquilocicloalquilo" hace referencia a un sustituyente que está unido a través del grupo alquilo a un grupo arilo, heteroarilo y cicloalquilo. La expresión "alquilarilo C₁-C₆" incluye un grupo aril-alquilo C₁-C₆ tal como un grupo

bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo. La expresión "alquilheteroarilo C₁-C₆" incluye un grupo heteroarilalquilo C₁-C₃", donde los ejemplos de heteroarilo son los mismos que los ilustrados en la definición anterior, tal como un grupo 2-furilmetilo, un grupo 3-furilmetilo, un grupo 2-tienilmetilo, un grupo 3-tienilmetilo, un grupo 1-imidazolilmetilo, un grupo 2-imidazolilmetilo, un grupo 2-tiazolilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 1-quinolilmetilo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilhalo" significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más halógenos. La expresión "alquilhalo C₁-C₆" puede incluir fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroerilo, difluoroetilo, bromoetilo. La expresión "O-alquilhalo C₁-C₆" puede incluir fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi.

En la memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de forma independiente de O, N o S para formar un anillo tal como furilo (anillo furano), benzofuranilo (benzofurano), tienilo (tiofeno), benzotiofenilo (benzotiofeno), oxadiazolilo (anillo de oxadiazol), pirrolilo (anillo pirrol), imidazolilo (anillo imidazol), pirazolilo (anillo pirazol), tiazolilo (anillo tiazol), isotiazolilo (anillo isotiazol), triazolilo (anillo triazol), tetrazolilo (anillo tetrazol), piridilo (anillo piridina), pirazinilo (anillo pirazina), pirimidinilo (anillo pirimidina), piridazinilo (anillo piridazina), indolilo (anillo indol), isoindolilo (anillo isoindol), benzoimidazolilo (benzimidazole ring), purinilo group (purine ring), quinolilo (quinoline ring), ftalazinilo (ftalazine ring), naftiridinilo (anillo naftiridina), quinoxalinilo (anillo quinoxalina), cinnolilo (anillo cinnolina), pteridinilo (anillo pteridina), oxazolilo (anillo oxazol), isoxazolilo (anillo isoxazol), benzoxazolilo (anillo benzoxazol), benzotiazolilo (anillo benzotiazol), furazanilo (anillo furazano), benzotriazolilo (anillo benzotriazol), imidazopiridinilo (anillo imidazopiridina), pirazolopiridinilo (anillo pirazolopiridina).

En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a carbociclos opcionalmente sustituidos que no contienen heteroátomos, incluye carbociclos mono, bi y tricíclicos, así como sistemas de anillo condensado. Dichos sistemas de anillo condensado pueden incluir en el anillo que está parcial o completamente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar sistemas de anillo condensado tales como carbociclos benzo-condensados. Cicloalquilo incluye dichos sistemas de anillo condensados como sistemas de anillo espirocondensados. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, fluórenlo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. El término "cicloalquilo (C₃-C₇)" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

"Solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente. El disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente, agua; dicho disolvente no puede interferir con la actividad biológica del soluto.

Las reivindicaciones incluyen referencia a un sustituyente "alquilhalo". A partir de la descripción se hace evidente que esta expresión se usa para un grupo que podría definirse mejor como "haloalquilo". Además, la expresión para alquilo, alquenilo o alquinilo, cuando se usa como grupos de unión (divalente) en las reivindicaciones podría definirse mejor como "alquileno", "alquenileno" y "alquinileno"

Compuestos preferidos de la presente invención son:

2-(4-(Piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
 8-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
 5-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
 5-Fenil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
 2-(4-(2-Metiltiazol-4-il)but-3-inil)imidazo[1,2-a]piridina
 6-Fluoro-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
 2-(4-(5-Fluoropiridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

La presente invención se refiere a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) o vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona compuestos útiles para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central y periférico como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que pueden proporcionar de 0,01 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones pueden administrarse por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, por vía oral en forma de cápsulas etc..., por vía parenteral en forma de soluciones inyectables, por vía tópica en forma de ungüentos o lociones, por vía ocular en forma de gotas oculares, por vía rectal en forma de supositorios, por vía intranasal o transcutánea en forma de sistemas de liberación como parches.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante procedimientos convencionales en la técnica; la naturaleza de la composición farmacéutica usada dependerá de la vía de administración deseada. La dosis diaria total normalmente varía de 0,05 -2000 mg.

5 PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de procedimientos conocidos dentro de la especialidad de la síntesis orgánica, tal como se expone en parte en los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas que se describen más adelante, se entiende perfectamente que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos siempre que sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos de protección se manipulan con arreglo a los procedimientos convencionales de la síntesis orgánica (Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que serán evidentes fácilmente para los expertos en la técnica. La selección del proceso, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de los compuestos de la reivindicación 1.

Los compuestos pueden representarse como una mezcla de enantiómeros, que se pueden resolver en enantiómeros R- y S- puros individuales. Por ejemplo, si se desea, se puede preparar un enantiómero concreto del compuesto de la fórmula I, por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, separándose la mezcla diastereomérica resultante y escindiéndose el grupo auxiliar para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico como amino, o un grupo funcional ácido, como carboxilo, esta resolución puede llevarse a cabo convenientemente por cristalización fraccionada en varios disolventes de las sales de los compuestos con ácido óptico activo o mediante otros procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo cromatografía de columna quiral. La resolución del producto final, un producto intermedio o el material de partida, se pueden realizar a través de cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como describen Eliel E.L., Wilen S.H. y Mander L.N. (1984) Stereochemistry of Organic Compounds, WileyInterscience.

Se pueden preparar muchos de los compuestos heterocíclicos usando vías sintéticas bien conocidas en la técnica (Katrizky A.R. y Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

El producto de la reacción se puede aislar y purificar usando técnicas convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización, destilación y similares.

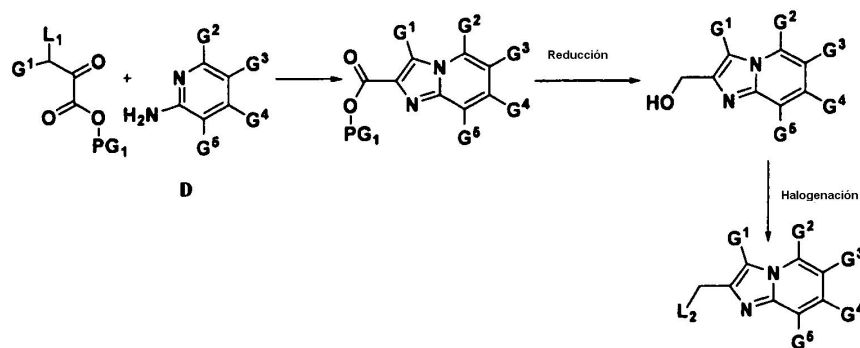
Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la vía de síntesis general como se divulga en los procedimientos siguientes.

En los esquemas W, G1, G2, G3, G4 y G5 siguientes son como se define en la reivindicación 1 como W, R19, R1S, R16, R17 y R18, respectivamente. X es CH₂.

De acuerdo con la presente invención, los anillos de imidazopiridina se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica (A. R. Katrizky A.R. y C. W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

45

Esquema 11



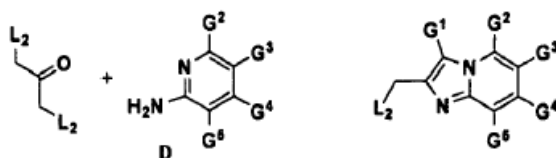
En referencia al esquema 11, un derivado D de aminopiridina sustituida (preparado usando técnicas de química sintética bien conocidas en la materia) se hace reaccionar con un α-halocetoéster en un disolvente adecuado (p. ej., EtOH, MeOH, THF, acetona, CH₃CN y similares) a una temperatura entre 50 °C y 90 °C durante de 5 horas a 12

50

horas, para formar una imidazopiridina sustituida, de acuerdo con el procedimiento ilustrado en J.Med.Chem., 1988,31,11,2221-2227. La midazopiridina resultante portadora de un grupo de éster carboxílico se convierte en un alcohol reaccionando con un agente reductor tal como LiAlH_4 , BH_3 y similares en un disolvente adecuado (p. ej., THF, dietiléter) durante un periodo de tiempo suficiente para proceder hasta la finalización, normalmente de aproximadamente 1 hora a 12 horas, siendo ventajoso a temperatura ambiente (véase, por ejemplo, J.Heterocycl.Chem., 1988,25,129-137). El derivado de alquil-alcohol heterocíclico puede convertirse después en el correspondiente derivado de alquil-haluro heterocíclico de acuerdo con el procedimiento ilustrado en J.Med.Chem., 2000, 48, 8, 1508-1518. La reacción de halogenación se puede estimular mediante una mezcla de reactivo de halogenación (por ejemplo, tetrabromuro de carbono, PBr_3 , SOCl_2 , PCl_5 , POCl_3 y similares) en un disolvente adecuado (p. ej., diclorometano, tetrahidrofurano, dietiléter, tolueno). Si se requiere un coreactivo tal como trifenilfosfina, también se presentará en la mezcla de reacción. La reacción normalmente se deja proceder manteniendo a temperatura ambiente durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 2 horas hasta 4 horas. Por tanto, en el Esquema 11, L_1 incluye haluros tales como Cl, Br, I y PG1 incluye metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o bencilo y similares.

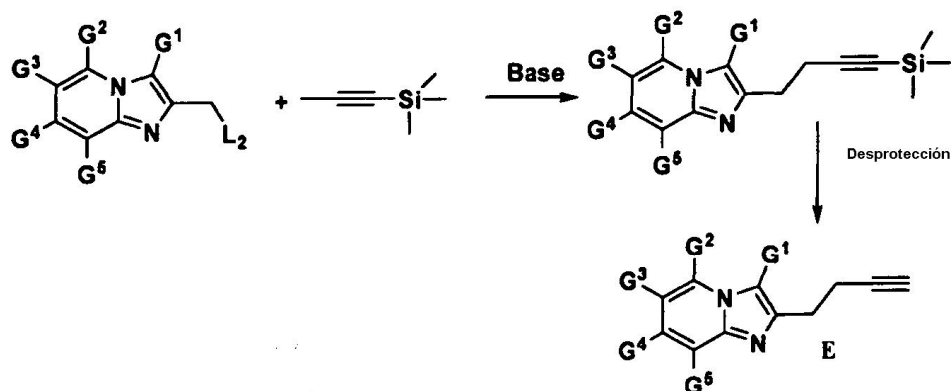
De acuerdo con la presente invención, representado en el Esquema 12, los derivados de alquil-haluro de imidazopiridina sustituido se pueden preparar a partir de una bis- α -halocetona y una aminopiridina **D** sustituida de acuerdo con procedimientos convencionales familiares para los expertos en la técnica (J.Heterocyclic.Chem., 1988,25,129-137).

Esquema 12



Normalmente, la reacción procede dejando que la temperatura de reacción se caliente lentamente desde la temperatura ambiente hasta $65\text{ }^\circ\text{C}$ durante un tiempo entre 1 hora y 12 horas en un disolvente adecuado (p. ej., alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano, dietiléter, acetona y similares). Por tanto en el Esquema 12, L_2 incluye haluros tales como Cl, Br, I.

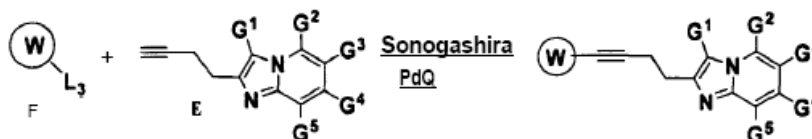
Esquema 13



Por tanto, en el Esquema 13, un intermedio alquil-haluro de imidazopiridina sustituida se puede transformar en un derivado acetilénico monosustituido usando el enfoque indicado en el Esquema 9 para producir el compuesto **E**.

Por tanto en el Esquema 13, L_2 incluye haluros tales como Cl, Sr, I.

Esquema 14

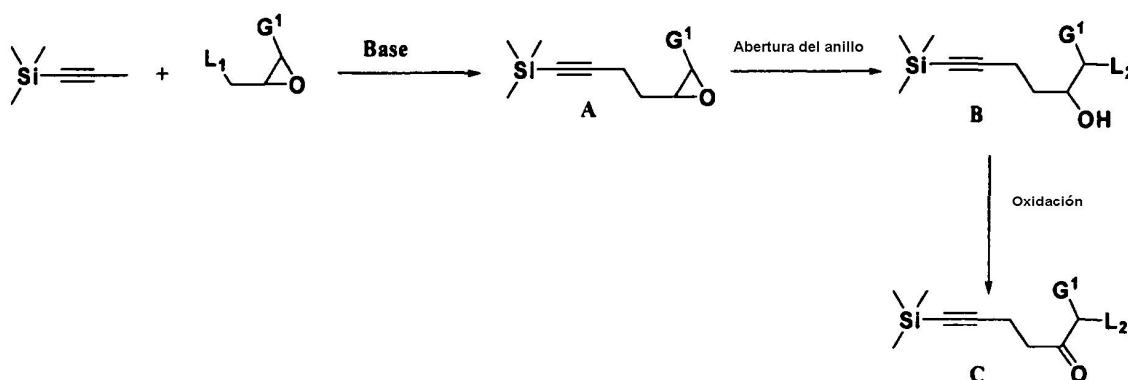


5 El producto alquino bis-sustituido de la reacción en el esquema 14 se puede preparar acoplando F y E. Esta
 10 reacción de acoplamiento C-C catalizada con paladio requiere un catalizador tal como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄,
 Pd(OAc)₂ o Pd sobre carbono en un disolvente adecuado como DMF, acetonitrilo o benceno. Normalmente, un
 cocatalizador tal como yoduro de cobre (I) y una base (p. ej., trietilamina, diisopropilamina, KOAc...) también estará
 presente en la mezcla de reacción. La reacción de acoplamiento normalmente procede dejando que la temperatura
 15 de reacción se caliente lentamente desde aproximadamente 0 °C hasta la temperatura ambiente o se caliente hasta
 una temperatura en cualquier punto entre 30 °C y 150 °C. Después, la mezcla de reacción se mantiene a una
 temperatura adecuada durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hasta 24 horas, siendo
 aproximadamente 12 horas habitualmente suficiente. El producto de la reacción se puede aislar y purificar usando
 técnicas convencionales, tales como extracción en disolvente, cromatografía, cristalización, destilación, sublimación
 y similares.

Por tanto en el Esquema 14, L₃ incluye haluros tales como Cl, Sr, I o trifluorometanosulfonilo y paratoluenosulfonilo.

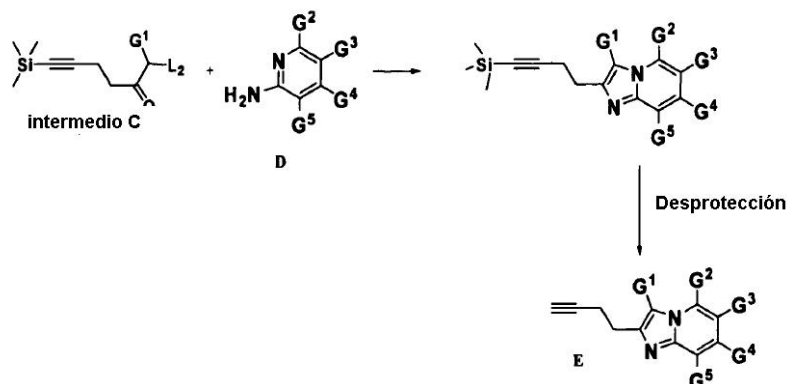
20 De acuerdo con la presente invención se pueden preparar derivados de imidazopiridina también usando el abordaje
 indicado en los esquemas 15-17.

Esquema 15



25 Por tanto, en el Esquema 15, un derivado de haluro de alquilo-epóxido (p. ej., 2-(clorometil)oxirano) se convierte en
 el correspondiente derivado de butinilo **A** de acuerdo con el procedimiento ilustrado en Tetrahedron, 1999, 55, 49,
 13907-13926. La reacción se puede estimular mediante una mezcla de trimetil(prop-1-ynil)silano y un reactivo de
 organolitio tal como n-butil-litio, T-butil-litio y similares, que es capaz de sufrir una reacción de intercambio metálico
 30 en un disolvente adecuado (p. ej., tetrahidrofurano, dietiléter) a una temperatura adecuada, normalmente entre
 aproximadamente -78 °C y 0 °C, seguido de condensación. El intermedio acetilénico **A** sustituido resultante se puede
 convertir después en el intermedio **B** de acuerdo con el procedimiento ilustrado en Hoarau y col., Tetrahedron
 Asymmetric. 1996, 7, 2585-2593 y en Gene W. Holbert y col., Tetrahedron, 1984, 40, 1141-1144. La abertura del
 35 anillo puede estimularse con LiBr o KBr y similares en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado (p. ej.,
 mezcla de tetrahidrofurano y agua), a temperatura ambiente durante un tiempo en el intervalo de aproximadamente
 5 horas a 12 horas. En otro procedimiento, representado en el Esquema 15, el intermedio B se puede transformar en
 la correspondiente α-halo-cetona **C** de acuerdo con el procedimiento ilustrado en W. Holbert y col., Tetrahedron,
 1984, 40, 1141-1144. La reacción de oxidación se puede estimular usando un agente oxidativo tal como reactivo de
 40 Jones (CrO₃/H₂SO₄), TEMPO, PCC y similares manteniendo a temperatura ambiente durante un tiempo en el
 intervalo de aproximadamente 1 hora hasta 2 horas. Por tanto en el Esquema 15, L₁ L₂ incluyen haluros tales
 como Cl, Br, I.

Esquema 16

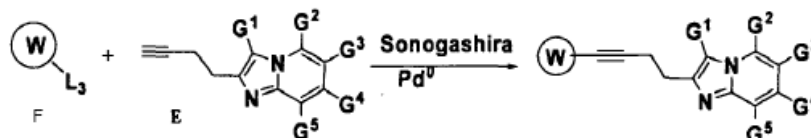


- 5 Por tanto, en el Esquema 16, una α -halo-cetona C adecuada se convierte en la correspondiente imidazopiridina E de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 11.

El grupo protector de trimetilsililo se elimina en condiciones básicas, tales como NaOH, KOH, K₂CO₃ o nBu₄F y similares de acuerdo con procedimientos estándar familiares para los expertos en la técnica (J.Org.Chem., 2003, 68, 4,1376-1385). Normalmente, la reacción procede dejando que la temperatura de reacción se caliente lentamente desde la temperatura ambiente hasta 65 °C durante un tiempo entre 1 hora y 24 horas en un disolvente adecuado (p. ej., alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano, dietiléter).

15 Por tanto, L₂ incluye haluros tales como Cl, Br, I o trifluorometanosulfonilo.

Esquema 17



- 20 Los productos alquino de la reacción en el Esquema 17 se pueden preparar usando el abordaje indicado en el Esquema 14. Por tanto, en el esquema 17, L₃ incluye haluros tales como Cl, Br, I o trifluorometanosulfonilo y paratoluenosulfonilo.

25 Farmacología

Algunos de los compuestos siguientes se han analizado de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Ensayo de unión a mGluR5

- 30 La actividad de los compuestos de la invención se examinó siguiendo la técnica de unión de radioligando usando cerebro entero de rata y 2-metil-6-(feniletinil)-piridina tritlada ([³H]-MPEP) como ligando siguiendo procedimientos similares a los descritos en Gasparini y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002,12,407-409 y en J. F. Anderson y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 3,1044-1051.

- 35 • Preparación de membrana

Se diseccionaron cortezas cerebrales de ratas Sprague-Dawley de 200 a 300 g (Charles River Laboratories L'Arbresle, Francia). Los tejidos se homogenizaron en 10 volúmenes (vol/peso) de Hepes-NaOH 50 mM (pH 7,4) usando un disruptor (Kinematica Ag, Luzerna Suiza) y se centrifugaron durante 30 minutos a 40.000 g (4 s). Se descartó el sobrenadante y se lavó el precipitado dos veces mediante resuspensión en 10 volúmenes de HEPES-NaOH 50 mM. Después se recogieron las membranas por centrifugación y se lavaron antes de la resuspensión final en 10 volúmenes de HEPES-NaOH 20 mM, pH 7,4. La concentración de proteína se determinó mediante el método de Bradford (ensayo de proteína Bio-Rad, Reinach, Suiza) con seroalbúmina bovina como patrón.

- 40 • Experimentos de unión [³H]-MPEP:

45 Las membrana se descongelaron y se resuspendieron en tampón de unión que contiene HEPES-NaOH 20

mM, MgCl₂ 3 mM, CaCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM pH 7,4. Los estudios de competición se llevaron a cabo incubando durante 1 hora a 4 °C. [³H]-MPEP 3 nM (39 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50 µg de membrana y un intervalo de concentraciones de 0,003 nM-30 µM de los compuestos, para un volumen de reacción total de 300 µl. La unión inespecífica se definió usando MPEP 30 µM. La reacción se finalizó mediante filtración rápida sobre placas de filtro de fibra de vidrio (Unifilter 96 pocillos GF/B placas de filtro, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suiza) utilizando 4 x 400 µl de tampón enfriado con hielo utilizando una cosechadora de células (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove EE.UU.). La radiactividad se determinó mediante espectrometría con centelleo líquido usando un lector de placas de 96 pocillos TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.).

• Análisis de datos:

Las curvas de inhibición se generaron usando el programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, EE.UU.). Las determinaciones de la CI₅₀ se realizaron a partir de datos obtenidos de curvas de respuesta a la concentración puntual usando un análisis de regresión lineal.

La tabla siguiente representa la media de las CI₅₀ obtenida de al menos tres experimentos independientes de moléculas seleccionadas realizados por duplicado.

Ejemplo N°	CI ₅₀ (nm)
33	< 50
67	< 10.000
68	< 10.000
69	< 50
73	< 10.000
74	< 10.000
75	< 10.000

Los compuestos de la presente invención presentan una afinidad elevada por el receptor mGluR5. Como moduladores alostéricos son útiles para la producción de medicamentos, especialmente para la prevención o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, así como otros trastornos modulados por este receptor.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos eficaces en el tratamiento de las afecciones mencionadas en lo que antecede.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. Los datos físicos proporcionados para los compuestos de ejemplo son consistentes con la estructura asignada de dichos compuestos.

Modelo de ansiedad de enterramiento de esferas

Se usan modelos de ansiedad en roedores como pruebas estándar para demostrar las propiedades de tipo ansiolítico de los compuestos nuevos. Los ratones exhiben una tendencia a enterrar objetos nuevos inocuos cuando se encuentran en una jaula de ensayo. El comportamiento de enterramiento de esferas en ratones se reduce mediante compuestos que son ansiolíticos eficaces en seres humanos. Por tanto, se ha usado el enterramiento de esferas en ratones como modelo para la predicción de los efectos de tipo ansiolítico de los compuestos (Millan, M.J. y col., *Neuropharmacology*, 42: 677-684 (2002)).

Anteriormente se ha demostrado que los moduladores alostéricos negativos selectivos (antagonistas alostérico) del subtipo 5 de los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR5) reducen el enterramiento de esferas en ratones (Spooren, W.P. y col., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295:1267-1275 (2000)). Estos resultados demuestran que la prueba del enterramiento de esferas es un modelo útil para demostrar el potencial ansiolítico de los compuestos que son antagonistas de mGluR5. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados.

Sujetos: Los presentes estudios se realizaron de acuerdo con las políticas de uso y cuidados de animales de Addex Pharmaceuticals y las directivas de la CEE sobre protección de animales usados con fines experimentales y científicos de otro tipo (86/609/CEE y revisiones posteriores). Ratones C57BL6/j macho (20-30 g) de 7 semanas de edad en el momento de la entrega se agruparon en jaulas en un centro con temperatura y humedad controladas en un ciclo de 12 de luz/oscuridad durante al menos 5 días antes de usar. Los ratones tenían acceso a alimentos y agua a demanda a excepción de durante los experimentos de enterramiento de esferas.

Evaluación del enterramiento de esferas: Se analizó el efecto de los compuestos sobre el enterramiento de esferas en ratones. El día de la prueba se marcó a los animales en la cola y se pesaron en un cuarto de preparación separado 1 hora antes de la administración del fármaco. El compuesto de prueba o vehículo se administró por vía oral 60 minutos antes de la sesión de prueba. El enterramiento de esferas se analizó en un cuarto de experimentación aparte. Para la prueba se introdujo a los ratones individualmente en jaulas de plástico transparente (16 x 22 x 14 cm) con 5 cm de serrín y 10 esferas separadas uniformemente contra las paredes de la jaula. Se dejó

sin molestar a los ratones en las jaulas durante 30 minutos. Después de sacar a los ratones de las jaulas de prueba se contó el número de esferas enterradas- Se consideró que una esfera estaba enterrada si estaba cubierta en 2/3 o más. **Administración del compuesto:** Los compuestos de ensayo se disolvieron en una solución al 80 % de ácido clorhídrico 0,1N y al 20 % de Tween 80 y se ajustó el pH a 6 con NaHCO_3 1M. Los compuestos de ensayo se administraron por sonda oral (vía oral) en un volumen de 10 ml/kg. Los ratones tratados con compuesto – vehículo recibieron el volumen equivalente de la solución de vehículo por vía oral en ausencia del compuesto añadido.

Análisis estadísticos: Los análisis estadísticos se realizaron usando el software estadístico GraphPad Prism versión 4.01 (GraphPad, San Diego, CA, EE.UU.). Los datos se analizaron usando un análisis de la varianza de una sola vía (ANOVA), seguido de comparaciones múltiples corregidas de Bonferroni o pruebas t **si solo había 2 grupos**. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$.

Efecto de los compuestos sobre el enterramiento de esferas en ratones

Los resultados demuestran que los compuestos de la invención atenúan el enterramiento de las esferas en ratones y sugieren que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad.

Modelo de ansiedad de bebida del conflicto de Vogel en ratas

Se usan modelos de ansiedad en roedores como pruebas estándar para demostrar las propiedades de tipo ansiolítico de los compuestos nuevos. El modelo de bebida del conflicto de Vogel implica el conflicto entre la sed y recibir shocks leves para beber agua (bebida castigada). Las ratas privadas de agua se colocan en una cámara y se les administran shocks periódicos para beber agua. Los shocks suprimen la bebida y los ansiolíticos revierten esta supresión de la bebida inducida por el shock. El modelo de bebida del conflicto de Vogel fue propuesto primero como modelo de detección selectiva de ansiolíticos (Vogel, J.R. y col., *Psychopharmacologia (Berl.)*, 21 :1-7 (1971)) y está ampliamente aceptado como modelo sólido para analizar las propiedades de tipo ansiolítico de los compuestos (Millan, M.J. and Brocco M., *European Journal of Pharmacology*, 463:67-96 (2003)).

Anteriormente se ha demostrado que los moduladores alostéricos negativos selectivos (antagonistas alostéricos) del subtipo 5 de los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR5) incrementan la bebida castigada en ratas (Varty, G.B. y col., *Psychopharmacology (Berl.)* 179: 207-217. (2005)). Estos resultados demuestran que la prueba de la bebida del conflicto de Vogel es un modelo útil para demostrar el potencial ansiolítico de los compuestos que son antagonistas de mGluR5. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados.

Sujetos: Los presentes estudios se realizaron de acuerdo con las políticas de uso y cuidados de animales de Addex Pharmaceuticals y las directivas de la CEE sobre protección de animales usados con fines experimentales y científicos de otro tipo (86/609/CEE y revisiones posteriores). Ratones Sprague-Dawley macho (350 g) de 7-9 semanas de edad en el momento de la prueba se agruparon en jaulas en un centro con temperatura y humedad controladas en un ciclo de 12 de luz/oscuridad durante al menos 5 días antes de usar. Las ratas tenían acceso a alimentos a demanda a excepción de durante los experimentos del modelo de bebida del conflicto de Vogel. Las ratas tenían acceso al agua a demanda hasta 48 horas antes de la sesión de prueba.

Evaluación de la bebida del conflicto de Vogel: Se analizó el efecto de los compuestos sobre la bebida en el modelo de bebida del conflicto de Vogel en ratas. Las cámaras de prueba se alojaron en cajas con atenuación del sonido y cada cámara contiene un chorro de bebida de acero inoxidable y un suelo de rejilla de acero (MedAssociates, Georgia, Vermont, EE.UU.). Cuarenta y ocho horas antes de la sesión de prueba, las ratas se habituaron a las cámaras de prueba durante 10 minutos. Se retiró el agua de las ratas inmediatamente después de la sesión de habituación. Veinticuatro horas antes de la sesión de prueba, las ratas se colocaron de nuevo en las cámaras de prueba y se dejó que bebieran durante 4 minutos. Después se dejó que las ratas tuvieran acceso a agua y después se retiró el agua. En día de la prueba, se llevó a las ratas al cuarto de prueba al menos 30 minutos antes de la sesión de prueba. Se colocaron las ratas individualmente en la cámara de prueba durante una sesión de 5 minutos. Las ratas recibieron un shock cada 20 lamidos en el chorro de agua. La interfaz del ordenador contó automáticamente el número de bebidas castigadas. El número de bebidas castigadas se comparó entre los grupos de tratamiento. Un incremento del número de bebidas castigadas en ratas tratadas con un compuesto se interpreta como un efecto de tipo ansiolítico.

Administración del compuesto: El compuestos de ensayo se disolvió en una solución al 80 % de ácido clorhídrico 0,1N y al 20 % de Tween 80 y se ajustó el pH a 6 con NaHCO_3 1M. El compuesto de ensayo se administró por sonda oral (vía oral) en un volumen de 3 ml/kg. Las ratas tratadas con compuesto – vehículo recibieron el volumen equivalente de la solución de vehículo por vía oral en ausencia del compuesto añadido.

Análisis estadísticos: El análisis estadísticos se realizó usando el software estadístico GraphPad Prism versión 4,01 (GraphPad, San Diego, CA, EE.UU.). Los datos se analizaron usando un análisis de la varianza de una sola vía (ANOVA), seguido de comparaciones múltiples de Bonferroni. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$.

Efecto de los compuestos sobre la bebida en el modelo de bebida del conflicto de Vogel en ratas

Los datos indican que los compuestos de la invención son ansiolíticos en el ensayo de bebida del conflicto de Vogel.

5 Resumen de los resultados conductuales

Los resultados demuestran que los compuestos de la invención son eficaces en modelos específicos de ansiedad en roedores. Estos resultados sugieren que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y trastornos relacionados y enfermedades del sistema nervioso central.

10

Ejemplos

A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional.

15

Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria se pueden usar las abreviaturas siguientes-

% (porcentaje)	M (molar)
EtOAc (acetato de etilo)	mbar (milibar)
(BOC) ₂ O (bicarbonato de di-terc-butilo)	MeOH (metanol)
n-BuLi (n-butillitio)	mg (miligramos)
° C (grados centígrados)	MgSO ₄ (sulfato de magnesio)
CDCl ₃ (cloroformo deuterado)	MHz (megahertzios)
CHCl ₃ (cloroformo)	min (minutos)
CuI (yoduro de cobre)	μl (microlitros)
DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro)	ml (mililitros)
DCM (diclorometano)	mmol (milomol)
desc. (descomposición)	Pf. (punto de fusión)
DIEA (diisopropiletilamina)	N (normal)
DMAP (N,N-dimetilaminopiridina)	N ₂ (nitrógeno)
DMF (dimetilformamida)	NaCl (cloruro sódico)
DMSO (dimetilsulfóxido)	NaHCO ₃ (hidrogenocarbonato sódico)
EDCI. HCl 1-3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato)	NaOH (hidróxido sódico)
Et ₂ O = (éter dietílico)	Na ₂ SO ₄ (sulfato sódico)
g (gramos)	NH ₄ Cl (cloruro amónico)
h (horas)	NH ₄ OH (hidróxido amónico)
¹ H (protón)	RMN (Resonancia Magnética Nuclear)
HCl (ácido clorhídrico)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ dicloruro de (Bis(trifenilfosfina) de paladio (II))
HOBt (1-hidroxibenzotriazol)	Pd(PPh ₃) ₄ (etrakis(trifenilfosfina) paladio (0))
HPLC (Cromatografía de líquidos de presión alta)	P ₂ O ₅ (oxicloruro fosforoso)
H ₂ SO ₄ (ácido sulfúrico)	POCl ₃ (oxicloruro de fósforo)
Hz (Hertzios)	t.a. (temperatura ambiente)
K ₂ CO ₃ (carbonato potásico)	THF (tetrahidrofurano)
KI (yoduro potásico)	TLC (cromatografía en capa fina)
CLEM (cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas)	TR (Tiempo de retención)
LiAlH ₄ (hidruro de litio-aluminio)	hidruro)

20 Todas las referencias a salmuera son a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

El horno microondas usado es un aparato de Biotage (Optimizer™) equipado con una sonda interna que monitoriza la temperatura y la presión de la reacción y mantiene la temperatura deseada mediante control informático.

25

Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un Bruker 500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, 8 unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintuplete), m (multiplete).

La CLEM se registró en un sistema Waters Micromass ZQ 2996 mediante las condiciones siguientes. Columna, 3,0*50 mm de acero inoxidable empaquetada con 5 μm XTerra RP C-18; caudal 1 ml/min; fase móvil: Fase A= 0,1 % de ácido fórmico en agua, fase B= 0,07 % de ácido fórmico en acetonitrilo. 0 – 0,5 min (A: 95%, B: 5%), 0,5 – 6,0 min (A: 0%, B: 100%), 6,0 – 6,0 min (A: 95%, B: 5%), 6,5 - 7min (A: 95%, B: 5%); Matriz de diodo de detección UV:200 – 400 nm; volumen de inyección: 3 μl .

Todos os espectros de masas se tomaron mediante procedimientos de ionización por electropulverización (ESI).

La mayoría de las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice Macherey-Nagel de 0,25 mm (60F-2254), se visualizaron con luz UV. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en gel de sílice (malla 220-440, Fluka).

El punto de fusión se determinó en un aparato Buchi B-540.

Ejemplo 33

2-(4-(Piridin-2-illbut-3-inill-imidazo[1,2-a]piridina

33(A) Imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

Una solución de 2-amino-piridina (2 g, 21 mmol) y bromopiruvato de etilo (4,14 g, 21 mmol) en etanol (31 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en un volumen mínimo de agua. La solución se neutralizó (pH =8) con NaHCO_3 saturada. La capa acuosa se extrajo con AcOEt y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado. El disolvente se eliminó a presión, dando 2,51 g de imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (Rendimiento: 62 %) como un aceite naranja que se puede usar sin purificación adicional.

CLEM (RT): 0,72-1,39 min; EM (ES+) dio m/z: 191,1 Rf (OCM/MeOH : 95/5) : 0,12

33(B) 2-Hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridina

En un matraz de fondo redondo seco se añade LiAlH_4 (650 mg, 17 mmol) en YHF anhidro (52 ml) con agitación. La solución se enfrió hasta 0 °C. Gota a gota se añadió una solución de imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 13 mmol) en THF seco (3 ml). La solución pasó a ser verde. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y 2 horas a TA. La mezcla de reacción se inactivó con, sucesivamente, 0,52 ml de agua, 0,52 ml de NaOH 1M y 3 x 0,52 ml de agua. La solución se filtró a través de celite. La capa orgánica se evaporó, dando 2,25 g de un líquido naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 70 g de gel de sílice preempaquetada, OCM/MeOH : 95/5 como eluyente), dando 1 g de 2-hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 51 %) como un aceite marrón.

CLEM (RT): 0,62; EM (ES+) dio m/z: 149,1
Rf (OCM/MeOH : 95/5) : 0,13

33(C) 2-(clorometil-imidazo[1,2-a]piridina

En un matraz de fondo redondo que contiene 2-hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridina (800 mg, 5,4 mmol) en DCM (8ml) se añadió cloruro de tionilo ((1,96 ml, 27 mmol) a TA. La solución se convirtió en transparente y 10 minutos después se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se eliminó el disolvente a presión reducida, dando 1,10 g de un sólido marrónáceo como la forma clorhidrato de 2-(clorometil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 100%). A NaHCO_3 (40 ml) saturado se añadió la forma clorhidrato de 2-(clorometil)-imidazo[1,2-a]piridina y la capa acuosa se extrajo con AcOEt . Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando 877 mg de 2-(clorometil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 80%) como un sólido marrón (PF: 84-85° C)

CLEM (RT): 0,64; EM (ES+) dio m/z: 167,1

33(d) 2-(4-(trimetilsilil-n-but-3-inil-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 33(C), la conversión de 2-(clorometil)-imidazo[1,2-a]piridina (200 mg, 1,2 mmol) dio 155 mg de 2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 53%) como aceite amarillo. La purificación en cromatografía en gel de sílice (columna en gel de sílice de 25 g preempaquetada, DCM/MeOH de 9/1 a 98/2 como eluyente).

CLEM (RT): 0,54-2371 min; EM (ES+) dio m/z: 243,1 Rf (OCM/MeOH : 95/5) : 0,42

33(E) 2-(but-3-inil-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 38(D), la conversión de 2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo [1 ,2-
 5 a]piridina (140 mg, 0,67 mmol) dio 70 mg of 2-(but-3-inil)-imidazo[1 ,2-a]piridina (Rendimiento: 71 %) como aceite
 amarillo. La purificación en cromatografía en gel de sílice (columna en gel de sílice de 25 g preempaquetada,
 DCM/MeOH de 9/1 a98/2 como eluyente).
 CLEM (RT): 0,54 min; EM (ES+) dio m/z: 171,1 Rf (OCM/MeOH : 95/5) : 0,27

33(F) 2-(4-(piridin-2-inbut-3-inil-imidazo[1 2-a]piridina

10 De acuerdo con el protocolo general del acoplamiento de Sonogashira descrito en el Ejemplo 15(C), la conversión
 de 2-(but-3-inil)-imidazo[1 ,2-a]piridina (70 mg, 0,41 mmol) dio 34 mg de 2-(4-(Piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1 ,2-
 a]piridina (Rendimiento: 33%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 10
 15 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH DE 100/0 a 99/1 como eluyente). CLEM (RT): 0,60 - 1,57min; EM
 (ES+) dio m/z : 248,1
 Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,32
 RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (d, H), 8,06 (d, H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,50 (s, H), 7,40 (d, H), 7,20 - 7,12 (m, 2H),
 6,75 (t, H), 3,13 (t, 2H), 2,93 (t, 2H).

20 Ejemplo 67

8-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1-2a]piridina67(A) 8-metil-imidazo[1, 2a]piridina-2-carboxilato de etilo

25 De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(A), la conversión de 3-metilpiridin-2-amina (2,3 g, 21
 mmol) dio 2,97 g de 8-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (Rendimiento: 69%) como un sólido rojo.
 Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH de 100/0 a 97/3 como eluyente).
 CLEM (RT): 0,72-1,77min; EM (ES+) dio m/z: 205,1
 30 Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,22
 djg15@cam.ac.uk

67(B) (8-metil-imidazo[1, 2-a]piridin-2-il)metanol

35 De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(B), la conversión de 8-metil-imidazo[1 ,2-a]piridin-2-
 carboxilato de etilo (.97 g, 14,5 mmol) dio 1,17 g de (8-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metanol (Rendimiento:
 50%) como un aceite naranja. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 70 g de gel de sílice
 preempaquetada, DCM/MeOH de
 100/0 a 95/5 como eluyente).
 40 CLEM (RT): 0,67 min; ES (ES+) dio m/z: 163,1
 Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,10

67(C) 2-(Clorometil)-8-metil-imidazo[1 ,2-a]piridina

45 De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(C), la conversión de (8-metil-imidazo[1 ,2-a]piridin-2-
 il)metanol (1,17 g, 7,21 mmol) dio 1,23 g de 2-(clorometil)-8-metil-imidazo[1 ,2-a]piridina (Rendimiento: 94%) como
 un sólido marrónáceo (PF: 115,4 – 116,8° C).
 CLEM (RT): 0,64 – 1,05 min; EM (ES+) dio m/z: 181,1
 Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,27
 50

67(D) 8-Metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil-imidazo[1.2-a]piridina

A una solución de trimetil(prop-1-inil)silano (259 mg, 2,31 mmol) en THF (7,5 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi 2,5M en
 Hexanos (1,1 ml, 2,8 mmol). Tras 90 min a -78 °C se añadió 2-(clorometil)-8-metil-imidazo[1 ,2-a]piridina (500 mg,
 55 2,8 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. La solución se volvió azul-verde a -78 °C. la solución se agitó a -78 °C durante
 1 hora más. La reacción se activó con agua y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se
 purificó sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH DE
 100/0 a 99/1 como eluyente), para dar 590 mg de 8-metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo[1 ,2-a]piridina
 (Rendimiento: 100%) como aceite amarillo.
 60 CLEM (RT): 0,59 – 2,61 min; EM (ES+) dio m/z : 257,1
 Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,22

67(E) 2-(But-3-inil)-8-metil-imidazo[1 2-a]piridina

65 De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 38(D), la conversión de 8-metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-
 imidazo [1,2-a]piridina (590 mg, 2,30 mmol) dio 424 mg de 2-(but-3-inil)-8-metil-imidazo[1 ,2-a]piridina. (Rendimiento:

100%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH 95/5 como eluyente).

CLEM (RT): 2,89min; EM (ES+) dio m/z: 265,1

5 67(F) 8-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito para el acoplamiento de Sonogashira descrito en el Ejemplo 15(C), la conversión de 2-(but-3-inil)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0,54 mmol) dio 114 mg of 8-metil-2-(4-(piridin-2-il)but3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 80%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH: 97/3 como eluyente).

CLEM (RT): 2,16 min; EM (ES+) dio m/z : 262,1

Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,33

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (d, H), 7,98 (d, H), 7,62 (t, H), 7,55 (s, H), 7,36 (d, H), 7,18 (m, H), 7,00 (d, H), 6,72 (t, H), 3,20(t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,64 (s, 3H),

Ejemplo 68

5-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

20 68(A) Etil 5-metil-imidazo[1,2-a]piidin-2-carboxilato

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(A), la conversión de 6-metilpiridin-2-amina (2,3 g, 21 mmol) dio 2,59 g de 5-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (Rendimiento: 60%) como un sólido marrónáceo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH de 100/0 a 97/3 como eluyente).

CLEM (RT): 0,72 – 1,49min; EM (ES+) dio m/z: 205,1

Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,22

68(B) (5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(B), la conversión de 5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (2,59 g, 12,7 mmol) dio 1,58 g de (5-metil-imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metanol (Rendimiento: 77%) como un sólido amarillento. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 70 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH DE 100/0 a 95/5 como eluyente).

CLEM (RT): 0,67 min; ES (ES+) dio m/z: 163,1

Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,32

68(C) 2-(Clorometil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(C), la conversión de (5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol (1,58 g, 9,74 mmol) dio 1,67 g de 2-(clorometil)-5-metil-imidazo[1,2,2'-a]piridina (Rendimiento: 95%) como un sólido beige (PF: 120 – 120,6° C).

CLEM (RT): 0,64 – 1,05 min; EM (ES+) dio m/z: 181,1

Rf (DCM/MeOH : 95/5): 0,27

68(D) 5-Metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el Ejemplo 67(D), la conversión de 2-(clorometil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridina (500 mg, 2,80 mmol) dio 525 mg de 5-metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo [1,2] -a]piridina (Rendimiento: 89%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH DE 100/0 a 9911/5 como eluyente).

CLEM (RT): 0,59 – 2,59min; MS (ES+) dio m/z : 257,1

Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,19

68(E) 2-(But-3-inil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 38(D), la conversión de 5-metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo [1,2-a]piridina (525 mg, 2,04 mmol) dio 352 mg de 2-(but-3-inil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridina. (Rendimiento: 93%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH: 95/5 como eluyente).

CLEM (RT): 2,89min; EM (ES+) dio m/z: 265,1

68(F) 5-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito para el acoplamiento de Sonogashira descrito en el Ejemplo 15(C), la conversión de 2-(but-3-inil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0,54 mmol) dio 78 mg of 5-metil-2-(4-(piridin-2-il)but3-inil)-imidazo[1,2,2'-a]piridina (Rendimiento: 55%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en

gel de sílice (columna de 10 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH: 97/3 como eluyente).

CLEM (RT): 2,19 min; EM (ES+) dio m/z : 262,1

Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,54 (d, H), 7,61 (t, H), 7,53 (d, H), 7,44 (s, H), 7,37 (d, H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,65 (d, H), 3,20 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,59 (s, 3H),

Ejemplo 69

5-Fenil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

69(A) 5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(A), la conversión de 6-bromopiridin-2-amina (3,6 g, 21 mmol) dio 4,70 g de 5-bromo-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo (Rendimiento: 83%) como un sólido amarillento. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH de 100/0 a 97/3 como eluyente).

CLEM (RT): 2,87 min; EM (ES+) dio m/z: 270,1

Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,22

69(B) 5-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 5-bromo-imidazo[1,2-a]-carboxilato (1,50 g, 5,6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (322 mg, 0,279 mmol) en una mezcla de tolueno (17 ml), NaHCO_3 1M (6 ml) and MeOH (4 ml) se añadió ácido fenilborónico a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 80 °C durante 12 horas, se enfrió u diluyó en agua (50 ml). La materia insoluble se eliminó por filtración y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se purificó sobre cromatografía (columna en gel de sílice 25 g empalquetada DCM/MeOH de 100/0 a 99/1 como eluyente), para dar 1,41 g de 8-metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 95%) como un sólido amarillento (PF: 123 – 123,8° C) CLEM (RT); 3,06min; MS (ES+) gave m/z: 266,1 Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,18

69(C) (5-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(B), la conversión de 5-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (1,40 g, 5,26 mmol) dio 538 mg de (5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina-2-il)metanol (Rendimiento: 45%) como aceite naranja. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH DE 100/0 a 98/2 como eluyente).

CLEM (RT): 0,65 – 1,77min; EM (ES+) dio m/z : 225,1

Rf (DCM/MeOH : 90/10) : 0,28

69(D) 2-(Clorometil)-5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 33(C), la conversión de (5-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metanol (538 mg, 2,40 mmol) dio 555 mg de 2-(clorometil)-5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 95%) como un sólido beige (PF: 125,8 – 126,6° C).

CLEM (RT): 0,65 – 2,31 min; EM (ES+) dio m/z : 243,1

Rf (DCM/MeOH : 90/10) : 0,31

69(E) 2-(4-(Trimetilsilil)but-3-inil)-5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el Ejemplo 67(D), la conversión de 2-(clorometil)-5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina (500 mg, 2,10 mmol) dio 543 mg de 2-metil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-5-fenil-imidazo [1,2-a]piridina (Rendimiento: 99 %) como un aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH DE 100/0 a 99/1 como eluyente).

CLEM (RT): 3,08 min; EM (ES+) dio m/z: 319,1

Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,31

69(F) 2-(But-3-inil)-5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 38(D), la conversión de 2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-5-fenil-imidazo [1,2-a]piridina (500 mg, 1,90 mmol) dio 350 mg de 2-(but-3-inil)-5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina. (Rendimiento: 97%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH: 95/5 como eluyente).

CLEM (RT): 2,89 min; EM (ES+) dio m/z: 265,1

69(G) 5-Fenil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito para el acoplamiento de Sonogashira descrito en el Ejemplo 15(C), la conversión de 2-(but-3-inil)-5-fenil-imidazo[1,2-a]piridina (100 mg, 0,40 mmol) dio 100 mg of 5-fenil-2-(4-(piridin-2-il)but3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 76%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 10 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH: 97/3 como eluyente).

CLEM (RT): 2,84 min; EM (ES+) dio m/z: 324,1

Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,30

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (d, H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,18 (m, H), 6,74 (d, H), 3,12 (t, 2H), 2,90 (t, 2H).

Ejemplo 73

2-(4-(2-Metiltiazol-4-il)but-3-inil)imidazo[1,2-a]piridina73(A) 4-Bromo-2-metiltiazol

A una solución de 2,4-dibromotiazol (5,00 g, 20,6 mmol) en éter dietílico anhidro (70 ml) se añadió, gota a gota, a -78 °C, 11 ml de BuLi 2,5 M en Hexanos. La mezcla se agitó durante 2 horas a -78 °C. Gota a gota se añadió a la mezcla resultante una solución de trifluorometanosulfonato (3,38 g, 20,6 mmol) en 10 ml de éter dietílico a -78 °C. Tras 30 minutos de agitación a -78 °C, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo a -10 °C y se inactivó con agua. Se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con éter dietílico, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión media de 70 kPa, baño a 35 °C, porque el bromotiazol es muy volátil. El producto bruto se purificó mediante columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 70 g empaquetada con pentan/ éter dietílico: 95/5 como eluyente) para dar 2 g de 4-bromo-2-metiltiazol (Rendimiento: 54%) como aceite amarillo. Rf (Pentano/Éter dietílico 95/5) : 0,30 CLE (RT) : 3,33 min; EM (ES+) dio m/z: 179,0

73(B) 4-yodo-2-metiltiazol

A una solución de 4-bromo-2metiltiazol (2,0 g, 11 mmol) en éter dietílico anhidro (44 ml) se añadió, gota a gota, a -78 °C, 5,30 ml de BuLi 2,5 M en Hexanos. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C. Gota a gota se añadió a la mezcla de reacción una solución de diyodoetano (6,20 g, 22 mmol) en 27 ml de éter dietílico a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C y lentamente se calentó hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo a -10 °C y se inactivó con agua. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico.. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión media. El producto bruto se purificó mediante columna ultrarrápida (columna de gel de sílice de 10 g empaquetada con pentanol /éter dietílico: 95/5 como eluyente) para dar 1,17 g de 4-yodo-2-metiltiazol (Rendimiento: 47%) como aceite incoloro.

CLEM (RT): 3,49 min; EM (ES+) dio m/z : 225,0

73(C) 2-(4-(2-Metiltiazol-4-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

En un tubo de reacción seco que contiene en suspensión yoduro de cobre (6,5 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (2,33 ml, 13,60 mmol), se añadieron 4-yodo-2-metiltiazol (150 mg, 0,68 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39 mg, 0,03 mmol) en N₂. Se obtiene una suspensión amarilla y tras unos pocos minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió una solución de 2-(but-inil)-imidazo[1,2-a]piridina (115 mg, 0,68 mmol) en trietilamina(0,5 ml) en N₂. Inmediatamente, el color de la reacción se vuelve negro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas a 50 °C en N₂. La trietilamina se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 25 g empaquetada de DCM/MeOH: 100/0 a 97/3 como eluyente) para dar 25 mg de 2-(4-(2-Metiltiazol-4-il)but-3-inil)-imidazo[1-a]piridina (Rendimiento: 14%) como aceite amarillo. Rf (DCM / MeOH : 95/5) : 0,50 CLE (RT) : 0,79 – 2,38min; EM (ES+) dio m/z: 268,0 RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 9 (d, H), 7,66 (d, H), 7,52 (s, H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 6,81 (t, H), 3,14 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 74

6-Fluoro-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina74(A) 2-(clorometil-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piidina

De acuerdo con el protocolo general descrito en J.Heterocyclic.Chem., 1988, 25, 129-137, a una solución de 5-fluoropiridin-2-amina (1,80 g, 16 mmol) en EtOH (24 ml) se añadió 1,3-dicloropropan-2-ona (2,03 g, 16 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en un volumen mínimo de agua. La solución se neutralizó (pH =8) con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaCl saturado. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó sobre cromatografía (columna en gel de sílice 25 g empaquetada DCM como eluyente), para dar 1,7 g de 2-(clorometil)-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 57%) como un sólido beige.

CLEM (RT): 0,88 – 1,68 min; EM (ES+) dio m/z: 185,0
Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,50

74(B) 6-Fluoro-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el Ejemplo 38(C), la conversión de 2-(clorometil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina (1,70 g, 9,1 mmol) dio 496 mg de 6-fluoro-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-5-fenil-imidazo [1,2-a]piridina (Rendimiento: 25%) como un polvo blanco. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, ciclohexano/AcOEt de 70/30 a 60/40 como eluyente).

CLEM (RT): 3,01 min; EM (ES+) dio m/z: 261,0
Rf (Ciclohexano/AcOEt : 50/50) : 0,50

74(C) 2-but-3-inil)-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 38(D), la conversión de 6-fluoro-2-(4-(trimetilsilil)but-6-inil)-imidazo [1,2-a]piridina (490 mg, 1,90 mmol) dio 333 mg de 2-(but-3-inil)-6-fluoro-imidazo[1,2,2-ajpiridina (Rendimiento: 93%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH: 97/3 como eluyente).

CLEM (RT): 0,79 min; ES (ES+) dio m/z: 189,0
Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,30

74(D) 6-Fluoro-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo general descrito para el acoplamiento de Sonogashira descrito en el Ejemplo 40(C), la conversión de 2-(but-3-inil)-6-fluoro-imidazo[1,2-a]piridina (331 mg, 1,76 mmol) dio 230 mg of 6-fluoro-2-(4-(piridin-2-il)but3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento 49 %) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH: De 100/0 a 97/3 como eluyente).

CLEM (RT): 0,79 – 2,06 min; EM (ES+) dio m/z: 266,0
Rf (DCM/MeOH : 95/5) : 0,50

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (d, H), 8,01 (m, H), 7,62 (m, H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, H), 7,22-7,18 (m, H), 7,07 (m, H), 3,14 (t, 2H), 2,92 (t, 2H),

Ejemplo 75

2-(4-(5-Fluoropiridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

75(A) 2-(clorometil-imidazo[1,2-a]piidina

De acuerdo con el protocolo general descrito en el ejemplo 74(A), la conversión de 2-aminopiridina (4,90 g, 52 mmol) dio 2,66 g de 2-(clorometil)-imidazo[1,2-ajpiridina (Rendimiento 40 %) como semisólido amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 70 g de gel de sílice preempaquetada, DCM como eluyente).

CLEM (RT): 0,81 min; EM (ES+) dio m/z: 167,0
Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,50

75(B) 2-(4-(Trimetilsilillbut-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo descrito en el Ejemplo 38(C), la conversión de 2-(clorometil)-imidazo[1,2-a]piridina (2,50 g, 15 mmol) dio 555 mg de 2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo [1,2-a]piridina (Rendimiento: 15%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 70 g de gel de sílice preempaquetada, ciclohexano/AcOEt de 60/40 a 50/50 como eluyente).

CLEM (RT): 3,00 min; EM (ES+) gave m/z : 243,0
Rf (Ciclohexano/AcOEt : 50/50) : 0,30

75(C) 2-(But-3-inill-imidazo[1,2-a]piridina

De acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 38(D), la conversión de 2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)-imidazo [1-ajpiridina (555 mg, 2,29 mmol) dio 352 mg de 2-(but-3-inil)-imidazo[1,2-a]iridina (Rendimiento: 90%) como aceite amarillo. Purificación sobre cromatografía en gel de sílice (columna de 25 g de gel de sílice preempaquetada, DCM/MeOH 98/2 como eluyente). CLEM (RT): 2,84 min; EM (ES+) dio m/z: 171,0

Rf (DCM/MeOH : 98/2) : 0,30

75(D) 2-(4-(5-Fluoropiridin-2-illbut-3-inill-imidazo[1,2-a]piridina

En un tubo de reacción seco que contiene en suspensión yoduro de cobre (6,5 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (2,3 ml), se añadieron 2-bromo-5-fluoropiridina (120 mg, 0,68 mmol) y Pd(PPh₃)Cl₂ (39 mg, 0,03 mmol) en N₂. Se obtuvo una suspensión amarilla tras 5 minutos de agitación a temperatura ambiente. Después se añadió una solución 2-

(but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridine (120 mg, 0,68 mmol) en trietilamina (0,5 ml) en N₂. Inmediatamente, el color de la reacción se vuelve negro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó sobre cromatografía ultrarrápida (columna en gel de sílice 25 g empaquetada DCM/MeOH de 100/0 a 97/3 como eluyente), para dar 15 mg de 2-(4-(5-fluoropiridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina (Rendimiento: 8%) como un semisólido marrón. R_f (DCM/MeOH : 95/5) = 0,5.

CLEM (RT): 0,79 – -2,38 min; EM (ES+) dio m/z: 266,0

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,40 (d, H), 8,08 (d, H), 7,63-7,58 (m, H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, H), 7,17 (t, H),

6,77 (m, H), 3,14 (t, 2H), 2,92 (t, 2H),

Ejemplos de formulación

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:
1)

Comprimidos		
	Compuesto de la invención	de 5 a 50 mg
	Fosfato dicálcico	20 mg
	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
	Almidón de patata	añadir 200 mg

En este ejemplo, el compuesto de la invención se puede sustituir con la misma cantidad de cualquiera de los ejemplos descritos de acuerdo con la invención.

2) Se prepara una suspensión acuosa para administración oral, de modo que cada 1 ml contiene de 1 a 5 mg de uno de los ejemplos descritos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua, añadir 1 ml.

3) Una composición parenteral inyectable A se prepara agitando 1,5 % en peso del ingrediente activo de la invención en 10 % en volumen de propilenglicol y agua.

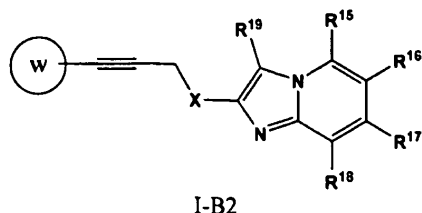
4) Pomada

	Compuesto de la invención	de 5 a 1.000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
	Petróleo blanco	15 g
	Agua	añadir 100 g

En este ejemplo, el compuesto de la invención se puede sustituir con la misma cantidad de cualquiera de los ejemplos descritos de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

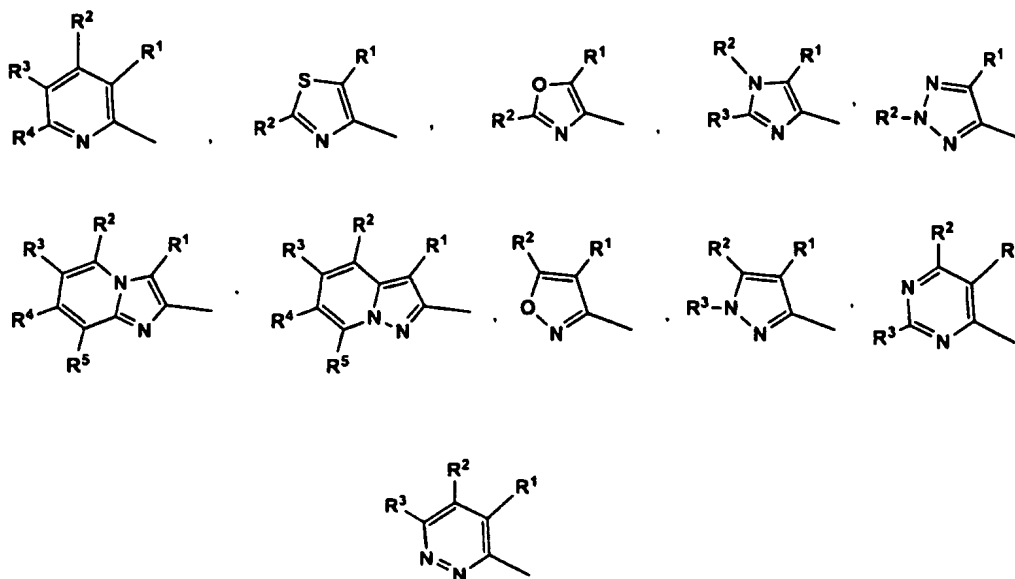
1. Un compuesto que tiene la fórmula



5

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.
donde

10 W es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un N adyacente al enlace de etinilo, en el que el anillo puede estar opcionalmente condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de forma independiente de un grupo que consiste en C, N, O y S, siempre que W sea un heteroarilo seleccionado del grupo de la fórmula:



15

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, -CN, OH, nitro, alquilhalo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , O-alquilo C_1-C_6 , O-alquilhalo C_1-C_6 , O-alquinilo C_3-C_6 , O-alquilo C_6-OR^7 , O-cicloalquilo C_3-C_7 , O-alquilo C_1-C_6 -heteroarilo, O-alquilarilo C_1-C_6 , alquilo $C_0-C_6-OR^7$, cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_6 , O-cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_6 , O-heteroarilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_6 -heteroarilo, arilo, O-arilo, alquilarilo C_1-C_6 , alquilhalo $C_1-C_6-OR^7$, alquinilo $C_3-C_6-OR^7$, alquenilo $C_3-C_6-OR^7$, alquil $C_0-C_6-S-R^7$, O-alquilo C_6-S-R^7 , alquilo $C_0-C_6-S(=O)-R^7$, O-alquilo $C_2-C_6-S(=O)-R^7$, alquilo $C_0-C_6-S(=O)_2-R^7$, alquilo $C_0-C_6-S(=O)_2-R^7$, alquilo $C_0-C_6-NR^7R^8$, O-alquilo $C_2-C_6-INR^7R^8$, C_0-C_6 -alquilo- $S(=O)_2-NR^7R^8$, alquilo $C_0-C_6-NR^7-S(=O)_2R^8$, O-alquilo $C_1-C_6-NR^7-S(=O)_2R^8$, alquilo $C_0-C_6-C(=O)-NR^7R^8$, alquilo $C_0-C_6-NR^7C(=O)-R^8$, O-alquilo $C_6-NR^7C(=O)-R^8$, alquilo $C_0-C_6-OC(=O)-R^7$, alquilo $C_0-C_6-C(=O)-OR^7$, O-alquilo- $CC-OC(=O)-R^7$, alquilo $C-C-C(=O)-R^7$, O-alquilo $C_1-C-C(=O)-R^7$, alquilo $C-C-NR^7-C$

30 rsosos $(=O)-OR^8$, alquilo $C_0-C_6-O-C(=O)-NR^7R^8$, alquilo $C_0-C_6-NR^7-C(=O)-N R^8R^9$ sustituyentes; R^7 , R^8 , R^9 son cada uno, de forma independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilhalo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo- C_1-C_6 , heteroarilo, alquilo-heteroarilo C_1-C_6 , arilo; X es alquilo C_1-C_6 , alquilhalo C_1-C_6 , alquilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , O-alquilo C_0-C_6 , O-alquilhalo C_1-C_6 , O-alquinilo C_3-C_6 , O-alquenilo C_3-C_6 , O-cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_0-C_6 , Salquilo C_0-C_6 , C_0-C_6 -alquilo- NR^{11} -sustituyentes; R^{11}

35 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilhalo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , C_3 -cicloalquilo C_7 -alquilo C_1-C_6 , heteroarilo, alquilo C_1-C_6 -heteroarilo, arilo; R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} cada uno de forma independiente es hidrógeno, halógeno, -CN, OH, nitro, alquilhalo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,

alquenilo C₂-C₆,

O-alquilo C₁-C₆, O-alquilhalo C₁-C₆, O-alquinilo C₃-C₆, O-alquilo C₀-C₆-OR²⁰, O-cicloalquilo C₃-C₇, O-alquilo C₁-C₆-heteroarilo, O-alquilarilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₆-OR²⁰, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ alquilo-C₁-C₆, O-heteroarilo, heteroarilol, alquilo C₁-C₆-heteroarilo, arilo, O-arilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilhalo C₁-C₆-OR²⁰, alquinilo C₃-C₆-OR²⁰, alquenilo C₃-C₆-OR²⁰, alquilo C₀-C₆-S-R²⁰, O-alquilo Cr C₆-S-OR²⁰, alquilo C₀-C₆-S(=O)-OR²⁰, OCr alquilo C₆-S(=O)-OR²⁰, alquilo C₀-C₆-S(=O)rOR²⁰, alquilo C₀-C₆-N-R²⁰R²¹, O-alquilo Cr C₆-NR²⁰R²¹, alquilo C₀-C₆-S(=O)NR²⁰R²¹, alquilo C₀-C₆-NR²⁰-S(=O)HR²¹, Alquilo C₀-C₆-C(=O)-NR²⁰R²¹, alquilo C₀-C₆-NR²⁰C(=O)-R²¹, O-alquilo C₂-C₆-NR²⁰C(=O)-R²⁰, alquilo C₀-C₆-OC(=O)-R²⁰, alquilo C₀-C₆-C(=O)-OR²¹, O-alquilo C₂-C₆-OC(=O)-R², alquilo C₀-C₆-C(=O)-R²⁰, O-alquilo C₁-C₆-C(=O)-R²⁰, alquilo C₀-C₆-NR²⁰C(=O)-OR²¹, alquilo C₀-C₆-O-C(=O)-NR²⁰R²¹ o alquilo C₀-C₆-NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²³; R¹⁹ es hidrógeno; R²⁰R²¹R²² cada uno es de forma independiente alquilo C₁-C₆, alquilhalo C₁-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, alquilo C₁-C₆-heteroarilo, arilo;

15 Y cualquier N puede ser un N-óxido.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que puede existir como isómeros ópticos, donde dicho compuesto es una mezcla racémica o uno o los dos isómeros ópticos individuales.

20 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde dicho compuesto se selecciona de:

25 2-(4-(Piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
8-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
5-Metil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
5-Fenil-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
2-(4-(2-Metiltiazol-4-il)but-3-inil)imidazo[1,2-a]piridina
6-Fluoro-2-(4-(piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina
2-(4-(5-Fluoropiridin-2-il)but-3-inil)-imidazo[1,2-a]piridina

30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho compuesto es 6-Fluoro-2-(4-(Piridin-2-il)but-3-inil)-imidazo [1,2-a]piridina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 4, para tratar o prevenir los trastornos del sistema nervioso central seleccionada del grupo que consiste en; Adicción, tolerancia o dependencia, trastornos afectivos, tales como depresión y ansiedad, enfermedades psiquiátricas tales como trastornos psicóticos, hiperactividad/déficit de atención y trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens u otras formas de neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

45 7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 para tratar o prevenir la inflamación o el dolor terapéutico.

50 8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 para tratar o prevenir trastornos del comportamiento y trastornos de dependencia, excluido tolerancia o dependencia de alcohol, nicotina, cocaína, amfetamina, benzodiazepina, analgésicos, opiáceos u otras sustancias, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, ludópata, dependencia del sexo u otro trastorno obsesivo-compulsivo.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 para tratar prevenir el abuso de alcohol, nicotina, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas, opiáceos u otra sustancia de abuso o adicción y/o retirada.

55 10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 para tratar o prevenir los trastornos afectivos, ansiedad, trastorno del pánico, fobia, estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizado, trastornos afectivos estacionales, tal como el trastorno rápido.

60 11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, para tratar o prevenir la migraña.

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, para tratar o prevenir la obesidad.

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, para tratar o prevenir los trastornos gastrointestinales, en particular la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

65 14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, para tratar trastornos hereditarios tales como el síndrome del cromosoma X frágil y el autismo.

15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, para tratar o prevenir la esquizofrenia, la depresión y el trastorno de déficit de atención/hiperactividad.
- 5 16. Un compuesto acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, para tratar o prevenir una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención está afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos negativos para GluR5, en el que dicha condición es un trastorno neurológico seleccionado del grupo de neurodegeneración, neurotoxicidad o isquemia, tal como la enfermedad de Parkinson, alteraciones de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens.
- 10 17. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención tal como se ha definido en las reivindicaciones 6 a 16.