

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 894**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009 E 09748823 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2365975**

54 Título: **Derivados de imidazopiridinas que inhiben la secreción de ácido gástrico**

30 Prioridad:

03.12.2008 FI 20086158

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

29.07.2013

73 Titular/es:

**DAHLSTRÖM, MIKAEL (100.0%)
Kansjerfvägen 145 B
10570 Bromarv, FI**

72 Inventor/es:

DAHLSTRÖM, MIKAEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 415 894 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 imidazopiridinas que inhiben la secreción de ácido gástrico.

5 Área técnica

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazopiridina y sus sales farmacéuticamente aceptables que inhiben exógena o endógenamente la secreción estimulada de ácido gástrico. Dichos compuestos son útiles en la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales. En otros aspectos, la invención se refiere particularmente a imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas y sus sales farmacéuticamente aceptables, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos como principios activos, y al uso de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos destinados al uso médico indicado antes.

15 Estado actual de la tecnología

Las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas, útiles en el tratamiento de úlceras pépticas, se conocen a partir de EP0033094, US4450164, EP0204285, US4725601, WO99/55706, WO99/55705, WO03/018582 y WO2006/100119, y de publicaciones por J. J. Kaminski et al. en el Journal of Medicinal Chemistry vol. 28, 876-892, 1985 y vol. 34, 533-541, 1991.

Sachs et al. en Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. vol. 35, 277-305, 1995 presentan una revisión de la farmacología para la bomba de ácido gástrico (la H⁺-K⁺-ATPasa).

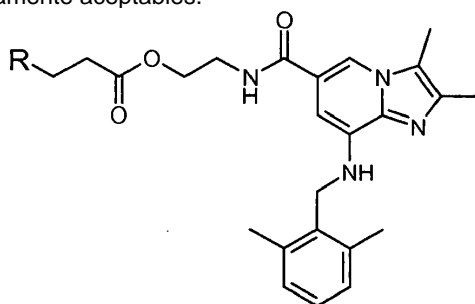
25 Resumen de la invención

En la actualidad se encontraron nuevas imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas, útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales, particularmente en el tratamiento de úlceras pépticas. Dichas imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas tienen varias propiedades ventajosas, como inicio rápido, alta potencia *in vivo* y/o larga duración de acción, alta solubilidad y alta velocidad de disolución. Debido a su carácter zwitteriónico estos compuestos forman sales solubles tanto en soluciones ácidas como alcalinas.

Divulgación de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que nuevas imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula general I son especialmente eficaces como inhibidores de la secreción de ácido gástrico. Particularmente, la presente invención se refiere a imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula general I en las que el sustituyente R es -CH₂COOH o -COOH, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40



45

50

I

Dependiendo de las condiciones del proceso, las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de acuerdo con la fórmula I se obtienen en forma neutra o de sal. Tanto las formas neutras como las formas salinas de estos compuestos están comprendidas por el alcance de la presente invención.

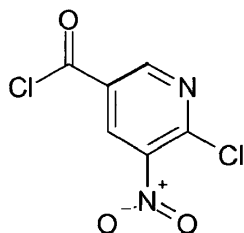
55 Proceso

La presente invención también proporciona un proceso para la fabricación de las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula I.

60 El proceso para la fabricación de imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula I se describe en detalle a continuación.

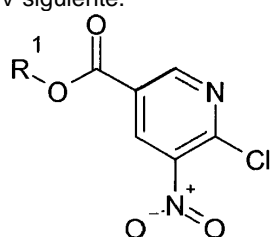
65 El material de partida 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxietil-imidazo-[1,2-a]piridin-6-carboxamida de fórmula II se puede obtener usando cualquier método adecuado, conocido en el área, por ejemplo de según el proceso dado a conocer en WO02/20523, donde

a) Se deja reaccionar cloruro de 6-cloro-5-nitronicotinoilo de fórmula III comercialmente disponible



III

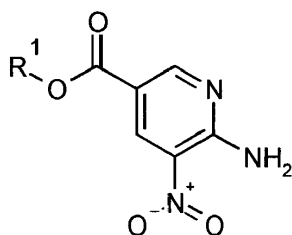
con un alcohol de fórmula R^1-OH en el que R^1 es un grupo alquilo como metilo, etilo, isopropilo, etc., para dar el éster correspondiente de la fórmula IV siguiente.



IV

La reacción se lleva a cabo típicamente en condiciones estándar.

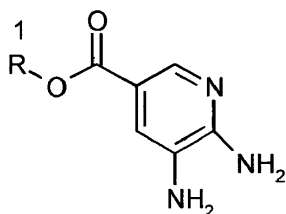
b) El compuesto de fórmula IV se deja reaccionar con amoníaco para dar el compuesto de fórmula V siguiente



V

en el que R^1 es un grupo alquilo como metilo, etilo, isopropilo, etc. La reacción se lleva a cabo típicamente en condiciones estándar.

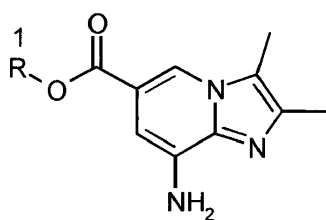
c) El compuesto de fórmula V se hidrogena por ejemplo mediante el uso de gas de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación como Pd/C para dar un compuesto de fórmula VI



VI

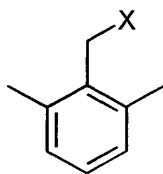
en el que R^1 es un grupo alquilo como metilo, etilo, isopropilo, etc. La reacción se lleva a cabo típicamente en condiciones estándar, en un solvente inerte.

d) Se prepara el compuesto imidazo[1,2]piridina de fórmula VII en el que R^1 es un grupo alquilo como metilo, etilo, isopropilo, etc., dejando que el compuesto de fórmula VI reaccione con 3-cloro-2-butanona o 3-bromo-2-butanona en condiciones estándar, en un solvente inerte como acetona, acetonitrilo, ciclohexanona y dimetilformamida, etc., opcionalmente en presencia de una base.



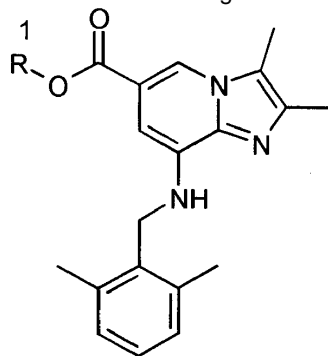
VII

e) El compuesto imidazo[1,2]piridina de fórmula VII se deja reaccionar entonces con un compuesto de fórmula VIII



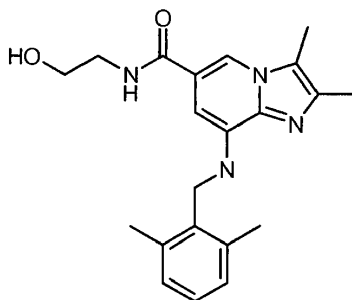
VIII

en el que X es bromo (Br) o cloro (Cl) para dar un compuesto de fórmula IX en el que R¹ es un grupo alquilo como metilo, etilo, isopropilo, etc. Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente inerte como acetona, acetonitrilo, dimetoxietano, etanol o dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base como carbonato de potasio, carbonato de sodio o una amina orgánica como trietilamina.



IX

f) El compuesto de fórmula IX se deja reaccionar con etanolamina para dar el material de partida 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida de fórmula II. La reacción se lleva a cabo típicamente calentando los reactantes en etanolamina pura o en uno o más solventes como metanol o etanol a temperatura elevada, como de 40 a 80 °C. La reacción es catalizada por sales de cianuro y bases fuertes, como metóxido de sodio, etóxido de potasio y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU).



II

El proceso de acuerdo con la invención para fabricar imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula I en las que R es -CH₂COOH o -COOH, comprende los pasos siguientes donde el material de partida 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida, se deja reaccionar con 1 a 4 eq. de un anhídrido elegido entre anhídrido glutárico y anhídrido succínico, para dar el compuesto deseado de fórmula I. La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada calentando los reactantes en un solvente inerte o una mezcla de éstos. Los solventes inertes adecuados son por ejemplo DMF (dimetilformamida), DMA (dimetilacetamida), NMP (N-

metilpirrolidona), THF (tetrahidrofurano), cetonas cíclicas como ciclohexanona y cetonas alicíclicas como acetona y metil etil cetona. La temperatura de reacción adecuada varía entre 40 y 130 °C, preferentemente entre 60 y 120 °C. La presión puede variar desde la presión atmosférica hasta 5×10^2 KPa. Después de la reacción el producto se aísla por ejemplo mediante cristalización de la mezcla de reacción o precipitación utilizando un solvente adecuado como acetona.

Dependiendo de las condiciones del proceso, las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de acuerdo con la fórmula I se obtienen en forma neutra o de sal. Debido a la naturaleza zwitteriónica, el compuesto de fórmula I está en forma de catión cargado positivamente a $\text{pH} \leq 4$, como la sal de clorhidrato, a $\text{pH} \geq 8$ está en forma de anión cargado negativamente, como anión carboxilato, mientras que al pH que varía aproximadamente entre 5 y 7 puede existir la forma neutra del compuesto porque el punto dieléctrico del compuesto se puede encontrar alrededor del rango de pH de 5 a 7.

En la preparación de sales de imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula I, particularmente sales de adición de ácido, se utilizan preferentemente ácidos capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácidos sulfónicos, como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

En la preparación de sales alcalinas, como las sales de sodio, potasio calcio y magnesio, se utilizan preferentemente bases capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables. Esas sales se pueden preparar mediante el uso de bases como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, hidróxido de magnesio y acetato de magnesio.

Uso médico

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula I en terapia. En particular, la invención estipula el uso de las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de fórmula I en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la secreción de ácido gástrico y para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales, particularmente úlceras pépticas.

Se reveló que las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de acuerdo con la invención tienen un importante efecto terapéutico. En estudios en ratas, donde a las ratas se les administró $1 \mu\text{mol/kg}$ de los compuestos de acuerdo con la invención, se observó una inhibición máxima de la secreción de ácido del 100% para el ejemplo 1 y de 70% para el ejemplo 2. Por lo tanto, estos compuestos se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales y enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, como gastritis, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison y úlceras pépticas que incluyen úlcera gástrica y úlcera duodenal en los mamíferos inclusive el hombre. Además, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los que es deseable un efecto antisecretor gástrico, por ejemplo, en pacientes con gastrinomas y en pacientes con hemorragia digestiva alta aguda. Los compuestos también se pueden utilizar para un control eficaz y el tratamiento de la acidez gástrica y otros síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE), la regurgitación, el manejo a corto y largo plazo de la enfermedad por reflujo de ácido y las náuseas. También se puede utilizar en pacientes en situaciones de cuidados intensivos y pre- y posoperatoriamente para prevenir la aspiración de ácido y la ulceración por estrés.

El carácter zwitteriónico confiere a los compuestos de la invención propiedades físicas particularmente favorables. Estas propiedades hacen a los compuestos adecuados para diferentes composiciones farmacéuticas. Los compuestos de acuerdo con la invención tienen buena solubilidad en medios ácidos (por ejemplo en el estómago), lo cual es beneficioso para una formulación de liberación inmediata (LI). A pH neutro los compuestos de acuerdo con la invención por ejemplo los zwitteriones tienen baja solubilidad, lo cual puede ser utilizado en una formulación de liberación prolongada (LP). A pH básico los compuestos de acuerdo con la invención están en formas aniónicas, que tienen buena solubilidad y son especialmente adecuadas para formulaciones i.v.

Después de la administración *in vivo* los compuestos de acuerdo con la invención generan linaprazan como el metabolito principal. Linaprazan es un conocido inhibidor de la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, los compuestos de la invención también actúan como profármacos de linaprazan.

La dosis diaria típica de los compuestos de acuerdo con la invención, como principios farmacéuticamente activos, varía en un amplio rango y dependerá de diversos factores como por ejemplo las necesidades de cada paciente, la vía de administración y la enfermedad a tratar. En general, las dosis orales y parenterales estarán en el rango de 5 a 500 mg de principio activo por día, preferentemente en el rango de 10 a 60 mg, por ejemplo de 40 mg.

Los compuestos de la invención se pueden administrar al paciente en un tratamiento continuo así como en un tratamiento a demanda, dependiendo de las necesidades individuales y de la enfermedad. Mediante los compuestos de la invención se proporcionan posibilidades para mejorar la calidad de vida de los individuos que sufren de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y/o enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

Los compuestos de la invención se pueden administrar a un paciente humano o a un paciente mamífero no humano, como caballo, perro, gato etc. en un tratamiento continuo así como en un tratamiento a demanda, dependiendo de las necesidades individuales y de la enfermedad.

5

Composiciones farmacéuticas

Aún en otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como principios activos.

10

Para el uso terapéutico, los compuestos de la invención se formulan en composiciones farmacéuticas para administración oral, rectal, parenteral u otro modo de administración. Las composiciones farmacéuticas contienen la sustancia de la invención en combinación con uno o más ingredientes/excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden contener un excipiente en forma de un diluyente sólido, semisólido o líquido, o la composición farmacéutica puede estar contenida en una cápsula.

15

Estas preparaciones farmacéuticas son otro objeto de la invención. Habitualmente la cantidad del compuesto de la invención en la composición farmacéutica es entre 0.1 y 90% en peso, preferentemente entre 0.1 y 20% en peso en las preparaciones para administración oral.

20

La preparación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, como formas farmacéuticas para administración oral, comprende los pasos en los que el compuesto de acuerdo con la invención se mezcla con ingredientes sólidos en polvo, conocidos en el área, como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina u otro ingrediente adecuado, así como con desintegrantes y lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla se procesa luego en forma de gránulos o se comprime en forma de comprimidos usando cualquier método adecuado, conocido en el área.

25

Se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda con cápsulas que contengan los compuestos de la invención, aceite vegetal, grasa u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de los compuestos de la invención. Las cápsulas de gelatina dura también pueden contener los compuestos de la invención en combinación con ingredientes sólidos en polvo como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

30

Las formas farmacéuticas para administración rectal se pueden preparar (i) en forma de supositorios, que contengan los compuestos de la invención mezclados con una base grasa neutra; (ii) en forma de una cápsula rectal de gelatina, que contenga los compuestos de la invención en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en forma de un microenema pronto para usar; o (iv) en forma de una formulación de microenema seca para ser reconstituida en un solvente adecuado justo antes de la administración.

35

40

Las preparaciones líquidas para administración oral se pueden preparar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones o suspensiones que contengan entre 0.1% y 20% en peso del compuesto de la invención consistiendo el resto en azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, dichas preparaciones líquidas pueden contener colorantes, aromatizantes, sacarina y carboximetilcelulosa u otro espesante. Las preparaciones líquidas para administración oral también se pueden preparar en forma de polvo seco para ser reconstituido con un solvente adecuado antes de usar.

45

Las soluciones para administración parenteral se pueden preparar como una solución de los compuestos de la invención en un solvente farmacéuticamente aceptable, preferentemente en una concentración entre 0.1% y 10% en peso. Esas soluciones también pueden contener estabilizantes y/o amortiguadores del pH y se dispensan en unidades de dosificación en forma de ampollas o viales. Las soluciones para administración parenteral también se pueden preparar como una preparación seca para ser reconstituida con un solvente adecuado extemporáneamente antes de usar.

50

55

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en formulaciones junto con otros principios activos, por ejemplo para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica humana. Dichos otros principios activos pueden ser antibióticos y en particular:

60

- antibióticos B-lactámicos como amoxicilina, ampicilina, cefalotina, cefaclor o cefixima;
- macrólidos como eritromicina o claritromicina;
- aminoglucósidos como gentamicina, kanamicina y amikacina;
- quinolonas como norfloxacin, ciprofloxacina o enoxacina;
- otros, como metronidazol, nitrofurantoína o cloranfenicol; o

65

- preparaciones que contengan sales de bismuto como subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subnitrito de bismuto o subgalato de bismuto.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar juntos o en combinación, para el uso simultáneo, por separado o secuencial, con antiácidos como hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio e hidróxido de magnesio o ácido algínico, o juntos o en combinación, para el uso simultáneo, por separado o secuencial, con medicamentos que inhiban la secreción ácida, como bloqueadores H₂ (por ejemplo cimetidina, ranitidina), inhibidores de H⁺-K⁺-ATPasa (p. ej. omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol o tenatoprazole), o juntos o en combinación para el uso simultáneo, por separado o secuencial con gastroprocinéticos (p. ej. cisaprida o mosaprida).

15 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar juntos o en combinación para el uso simultáneo, por separado o secuencial con otros principios activos, por ejemplo para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que involucran medicamentos para la úlcera gástrica inducida. Dichos otros principios activos pueden ser un AINE, un AINE no liberador, un inhibidor de la COX-2 o un bisfosfonato.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar juntos o en combinación para el uso simultáneo, por separado o secuencial con un antagonista de la gastrina como un antagonista de CCK2.

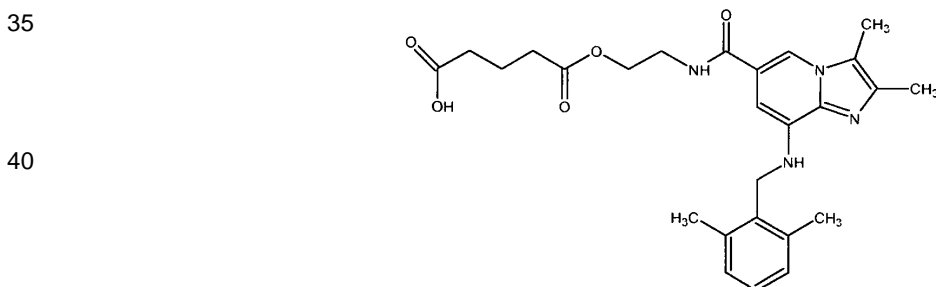
20 Los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan convenientemente en un método de tratamiento y/o prevención de las enfermedades relacionadas con ácido gástrico, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, acidez gástrica, reflujo gastroesofágico sintomático, esofagitis erosiva, úlcera péptica, regurgitación, enfermedades por reflujo de ácido o náuseas en mamíferos humanos o no humanos, que consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero humano o no-humano que lo necesita.

25 La invención se ilustra más detalladamente con los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplos

30 Ejemplo 1

Preparación del ácido 5-{2-[[18-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo [1,2-a]piridin-6-il]carbonil)amino]etoxi}-5-oxopentanoico



Se agregaron 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxi-etil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (obtenida mediante el proceso según WO02/20523) (2.0 g, 5.46 mmol) y anhídrido glutárico (0.95 g, 8.33 mmol) a DMF (10 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó 16 h a esta temperatura. Se agregó acetona (20 ml) a la mezcla de reacción, mediante lo cual el producto comenzó a cristalizar. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de 4 h el producto se separó por filtración y se lavó con acetona (20 ml). Se obtuvieron 2.25 g (86%) del compuesto del título. La estructura del compuesto se confirmó con el espectro ¹H-NMR.

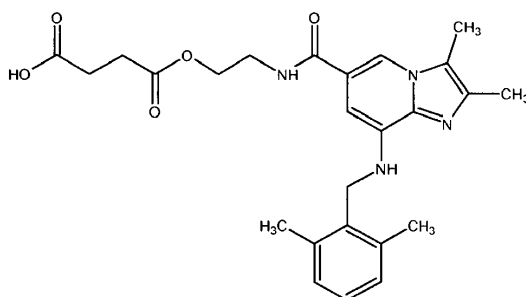
50 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.73 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 16H), 3.52 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 12.10 (bs, 1H).

55 Ejemplo 2

Preparación de ácido 4-{2-[[18-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbonil)amino]etoxi}-4-oxobutanoico

60

65



Se agregaron 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (obtenida mediante el proceso según WO 02/20523) (250 mg, 0.680 mmol) y anhídrido succínico (150 mg, 1.50 mmol) a DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a 70 °C. Se agregó acetona (7 ml) y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de unas horas de agitación a temperatura ambiente el precipitado formado se separó por filtración y se lavó con acetona (10 ml). Se obtuvieron 280 mg (88%) del compuesto del título. La estructura del compuesto se confirmó con el espectro ¹H-NMR.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 3.55 (t, 1H), 12.21 (s, 1H).

Ejemplo 3

Preparación del material de partida 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hidroxiethyl-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

Se disolvieron 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de isopropilo (obtenido como se describe en WO 02/20523) (5 g, 14 mmol), etanolamina (2.0 g, 33 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) (1.5 g, 10 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C. El producto se separó por filtración y se lavó con metanol (15 ml). Se obtuvieron 4.2 g (84%) del compuesto del título como un sólido blanco. La estructura del compuesto se confirmó con el espectro ¹H-NMR.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.37 (s, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.97 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.44 (t, 1H).

Efecto biológico

Se llevaron a cabo pruebas biológicas de los compuestos de acuerdo con la invención para confirmar el efecto biológico de los compuestos como experimentos *in vivo*.

Efecto inhibitorio de la secreción de ácido en ratas hembra

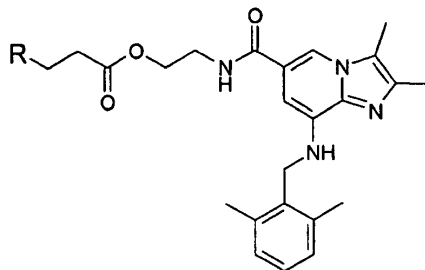
Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembras. Se equiparon con fistulas canuladas en el estómago (lumen) y la parte superior del duodeno para la recolección de las secreciones gástricas y la administración de las sustancias de prueba, respectivamente. Se les permitió un período de recuperación de 14 días después de la cirugía antes de iniciar la prueba.

Antes de las pruebas secretorias, los animales fueron privados de alimentos pero no de agua durante 20 h. El estómago se lavó repetidamente a través de la cánula gástrica con agua del grifo (37 °C) y 6 ml de Ringer-glucosa administrada por vía subcutánea. Se estimuló la secreción de ácido con infusión durante 2.5 a 4 h (1.2 ml/h, por vía subcutánea) de pentagastrina y carbacol (20 y 110 nmol/kg·h, respectivamente), tiempo durante el cual se recogieron las secreciones gástricas en fracciones de 30 minutos. Se administró la sustancia de prueba o el vehículo o bien 60 minutos después de comenzar la estimulación (dosificación intravenosa e intraduodenal, 1 ml/kg), o bien 2 h antes de iniciar la estimulación (dosificación oral, 5 ml/kg, cánula gástrica cerrada). El intervalo de tiempo entre la dosificación y la estimulación puede incrementarse con el fin de estudiar la duración de la acción. Se valoraron muestras de jugo gástrico hasta pH 7.0 con NaOH 0.1 M y se calculó la cantidad producida de ácido como el producto del volumen de valoración y la concentración.

Otros cálculos se basaron en la media de las respuestas de 4 a 6 ratas. En el caso de la administración durante la estimulación, la cantidad producida de ácido durante los períodos posteriores a la administración de la sustancia de prueba o el vehículo se expresaron como respuestas fraccionarias, fijando la cantidad producida de ácido en el período de 30 min anterior a la administración en 1.0. El porcentaje de inhibición se calculó a partir de las respuestas fraccionarias provocadas por la sustancia de prueba y el vehículo. En el caso de la administración previa a la estimulación, el porcentaje de inhibición se calculó directamente de la cantidad producida de ácido registrada después de la sustancia de prueba y el vehículo. La secreción de ácido estimulada por la pentagastrina fue inhibida en las ratas por ambos compuestos de la invención en más del 70% después de la administración de 1 μmol/kg por vía oral.

REIVINDICACIONES

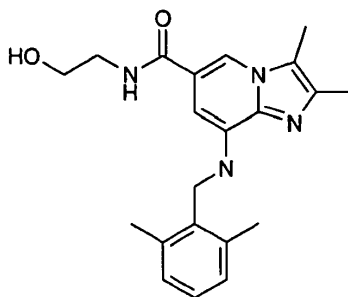
1. Una imidazo[1,2-a]piridina sustituida de fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



I

en las que R es $-\text{CH}_2\text{COOH}$ o $-\text{COOH}$.

2. Una imidazo[1,2-a]piridina sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de fórmula I es ácido 5-{2-[(8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-amino]etoxi}-5-oxopentanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. Una imidazo[1,2-a]piridina sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de fórmula I es ácido 4-{2-[(8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonil)-amino]etoxi}-4-oxobutanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. Un proceso para la preparación de la imidazo[1,2-a]piridina sustituida de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque se deja reaccionar 2,3-dimetil-8-(2,6-dimetilbencilamino)-N-hiroxietil-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida de fórmula II



II

con un anhídrido elegido entre anhídrido glutárico y anhídrido succínico, en un solvente, a una temperatura que varía entre 40 y 130 °C.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, que se caracteriza porque el solvente se selecciona entre dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, cetonas cíclicas y cetonas alicíclicas.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, que se caracteriza porque el proceso se lleva a cabo bajo una presión que varía desde la presión atmosférica hasta 5×10^2 Kpa.
7. Una composición farmacéutica que comprende la imidazo[1,2-a]piridina sustituida de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. El uso de la imidazo[1,2-a]piridina sustituida de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, reflujo gastroesofágico sintomático, esofagitis erosiva, úlcera péptica, acidez gástrica, regurgitación, enfermedades por reflujo de ácido y náuseas.