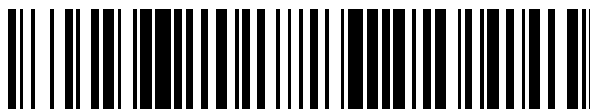


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 065**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010** **E 10789507 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2444401**

54 Título: **Nuevo compuesto imidazopiridina**

30 Prioridad:

17.06.2009 JP 2009143840

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

22.10.2014

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es:

TAKEUCHI, JUN;
INUKAI, TAKAYUKI y
SAKAI, MASARU

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 511 065 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).

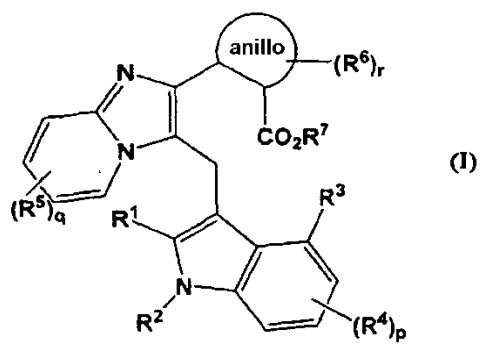
DESCRIPCIÓN

Nuevo compuesto imidazopiridina.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto imidazopiridina, a una sal del mismo, a un N-óxido del mismo o a un solvato del mismo, y a un producto farmacéutico que los contiene a modo de principios activos. Particularmente, la presente invención se refiere al compuesto imidazopiridina representado por la fórmula (I):

10



en la que todos los símbolos presentan el mismo significado que a continuación,

15 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo (en adelante denominado en sentido general compuesto de la presente invención) y un producto farmacéutico que lo contiene a modo de un principio activo.

Antecedentes de la técnica

20 La quimasa humana es una serina proteasa neutra aislada en 1990 que muestra especificidad para los sustratos de tipo quimotripsina y presenta un peso molecular de aproximadamente 30.000. La quimasa existe principalmente en gránulos dentro de los mastocitos y es excretada al degranularse los mastocitos. La quimasa excretada escapa de la inhibición por inhibidores presentes en el cuerpo mediante su unión a la matriz extracelular, tal como a proteoglicanos de heparán sulfato y es conocido que produce actividad enzimática a lo largo de un periodo de tiempo prolongado en el corazón, en los vasos sanguíneos, en la piel y en otros tejidos.

El enzima conversor de la angiotensina (ACE) ha sido previamente conocido como el enzima principal que participa en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, aunque recientemente se ha informado de que la quimasa está profundamente implicada en la conversión en la angiotensina I en angiotensina II en el corazón, los vasos sanguíneos y otros tejidos (documento no de patente nº 5). En particular, en el corazón humano, se ha encontrado que la ACE participa en aproximadamente 10% a 15% de la producción de angiotensina II, mientras que la quimasa participa en la mayor parte de lo restante.

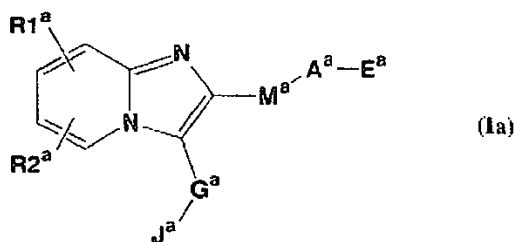
35 Además, se ha descubierto que la quimasa muestra las actividades siguientes además de la producción de angiotensina II: estimulación de la degranulación de los mastocitos, conversión de la interleuquina-1 β y la interleuquina-18 a partir de sus formas precursoras en sus formas activas, activación de la metaloproteinasa de matriz (en adelante abreviada como MMP), tal como MMP-2 y MMP-9, activación del factor beta de crecimiento transformante (TGF- β), liberación a partir de la membrana celular de factores de célula madre (SCF) expresados en la membrana celular, conversión de la endotelina-1 grande en endotelina-1 (1-31) consistente de 31 residuos aminoácidos, y similares. Los experimentos animales también han sugerido que además de encontrarse estrechamente relacionada con estas diversas reacciones biológicas, la quimasa también participa en muchas enfermedades, incluyendo la dermatitis atópica, la colitis ulcerosa, la insuficiencia cardíaca, la fibrosis pulmonar, la adhesión orgánica post-quirúrgica y similares (documentos no de patente nº 1, 2, 3 y 4).

45 De esta manera, si se pudiese crear un fármaco que inhibiese fuertemente la quimasa, este inhibidor de quimasa presentaría el potencial de ser un nuevo tipo de agente cardiovascular, agente antiinflamatorio y fármaco antialérgico.

Ya se han dado a conocer inhibidores de quimasa en los documentos de patente nº 1, 2 y 3, y similares.

50

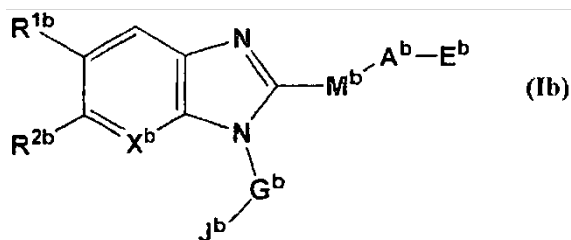
Según el documento de patente nº 1, el compuesto representado por la fórmula (Ia):



en la que cada uno de R^{1a} y R^{2a} es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, trihaloalquilo, alquilo C_{1-4} o similar; A^a es alquilo C_{1-7} lineal, ramificado o cíclico interrumpido opcionalmente por uno o más de entre -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y -NR^a, sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre halógenos, grupos alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado, alquilsulfonilo C_{1-6} lineal o ramificado, fenilo y oxo; E^a es -COOR^a o similares; cada Re^a es, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo o arilo C_{1-4} ; G^a es un alquilo C_{1-6} lineal o ramificado interrumpido opcionalmente por uno o más de entre -O-, -S-, -SO₂- y -NR^a; M^a es un grupo metileno, átomo de oxígeno, -N(R^b)- o -S(O)_m^a; J^a es un compuesto aromático carbocíclico con 4 a 10 átomos de carbono y que opcionalmente presenta uno o más sustituyentes, o un compuesto aromático heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en un anillo, y las partes necesarias han sido omitidas en la explicación de los grupos,

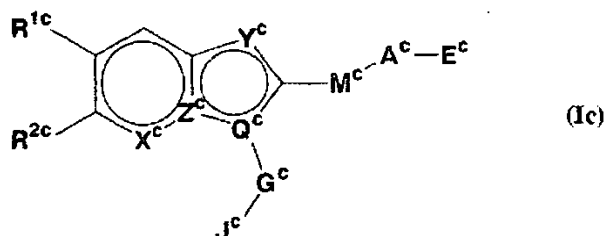
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un inhibidor de quimasa.

Según el documento de patente nº 2, el derivado bencimidazol representado por la fórmula (1b):



en la que R^{1b} y R^{2b} representa simultánea o independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alquilo C_{1-4} o similar; A^b es un grupo arileno C_{6-11} sustituido o no sustituido o un grupo heteroarileno C_{4-10} sustituido o no sustituido que presenta opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en un anillo; E^b es -COOR^{3b} o similar; R^{3b} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; G^b es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado sustituido o no sustituido; M^b es un enlace sencillo o S(O)_m^b; m^b es un número entero entre 0 y 2; J^b es un grupo arilo C_{6-11} sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo C_{4-10} sustituido o no sustituido que presenta opcionalmente uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre en un anillo; X^b es CH o un átomo de nitrógeno, y las partes necesarias han sido omitidas en la explicación de los grupos, o su sal farmacéuticamente aceptable, es un inhibidor de quimasa.

Según el documento de patente nº 3, el derivado de anillo aromático que contiene nitrógeno representado por la fórmula (1c):



en la que R^{1c} y R^{2c} representan simultánea o independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalometilo, un grupo alquilo C_{1-4} o similar; A^c es un grupo arileno C_{6-11} sustituido o no sustituido o un grupo heteroarileno C_{4-10} sustituido o no sustituido que presenta uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre en un anillo o similar; E^c es -COOR^{3c} o similar; R^{3c} es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; G^c es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o similar; M^c es un enlace sencillo o -S(O)_m^c- (en el que m^c es un número entero entre 0 y 2); en el caso de que M^c sea un enlace sencillo, J^c es un grupo arilo C_{6-11} sustituido o no sustituido o un

grupo heteroarilo C₄₋₁₀ sustituido o no sustituido que presenta uno o más heteroátomos seleccionados de entre un grupo que consiste de átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno y átomo de azufre en un anillo o similar; X^c es -CH= o átomo de nitrógeno; Y^c es -C≡ o átomo de nitrógeno; Z^c es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; Q^c es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y las partes necesarias han sido omitidas en la explicación de los grupos,

o su sal, es un inhibidor de URAT1 y el compuesto de la presente invención presenta actividad inhibidora de quimasa.

Los inhibidores de quimasa dados a conocer hasta hoy no han resultado satisfactorios en términos de actividad inhibidora de enzima, seguridad y estabilidad metabólica. Adicionalmente, además de su eficacia para la enfermedad, en el caso de que la diferencia (proporción) entre la dosis a la que el fármaco resulta eficaz y la dosis a la que aparecen efectos secundarios sea mayor, el fármaco es superior en términos de seguridad.

Documento de patente nº 1: WO 2008/045688.
Documento de patente nº 2: JP 2001-199983.
Documento de patente nº 3: WO 2008/153129.
Documento no de patente nº 1: Eur. J. Pharmacol. 601:186-191, 2008.
Documento no de patente nº 2: J. Pharmacol. Exp. Ther. 324:422-426, 2008.
Documento no de patente nº 3: Cardiovascular Research 60:413-420, 2003.
Documento no de patente nº 4: Eur. J. Pharmacol. 478:179-185, 2003.
Documento no de patente nº 5: Circulation Research 66:883, 1990.

Exposición de la invención

Problema que debe resolver la invención

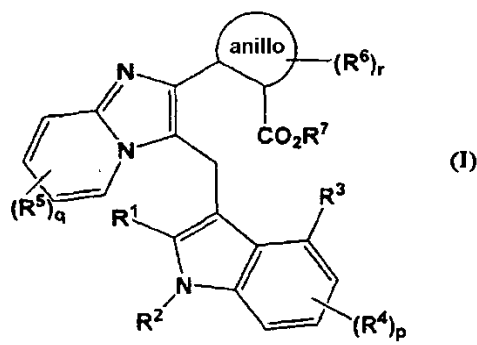
En el campo de los inhibidores de quimasa que resultan eficaces contra las enfermedades mediadas por quimasa, incluyendo las enfermedades de la piel, enfermedades circulatorias, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades respiratorias, enfermedades hepáticas, enfermedades oculares y similares, existe una demanda de fármacos que presenten una actividad inhibidora de quimasa extremadamente fuerte, que presenten una gran diferencia (proporción) entre la actividad inhibidora de quimasa y la toxicidad (en otras palabras, que sean altamente seguros) y que sean metabólicamente estables.

Medios para resolver el problema

Como resultado de investigaciones exhaustivas dirigidas a resolver dicho problema, se ha descubierto en el contexto de la presente invención que el compuesto de la presente invención puede conseguir dicho objetivo.

Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que:



representa un anillo de benceno o un anillo de nafatleno o un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 elementos;

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{11} , alqueno C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{11} , o alquino C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{11} ;

R^{11} representa:

(i) un átomo de halógeno,

(ii) OR^8 ,

en el que R^8 es: (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-3} , (3) un grupo haloalquilo C_{1-3} , (4) un carbociclo C_{5-6} , (5) un heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, 1 átomo de oxígeno y/o 1 átomo de azufre opcionalmente oxidado, o (6) un grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-3} o NR^9R^{10} , en el que R^9 y R^{10} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo fenilo,

(iii) NR^9R^{10} , en el que R^9 y R^{10} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo fenilo,

(iv) un carbociclo C_{5-6} sustituido opcionalmente con por lo menos uno seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo metilo, o

(v) un heterociclo de 3 a 10 elementos que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 o 2 átomos de azufre opcionalmente oxidados, sustituidos opcionalmente con por lo menos un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo metilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo haloalquilo C_{1-2} o un átomo de halógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo haloalquilo C_{1-3} o un átomo de halógeno;

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo haloalquilo C_{1-3} o un átomo de halógeno;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alilo, un grupo tricloroetilo, un grupo bencilo, un grupo fenacilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo tritilo o un grupo 2-clorotritilo;

p es un número entero entre 1 y 3;

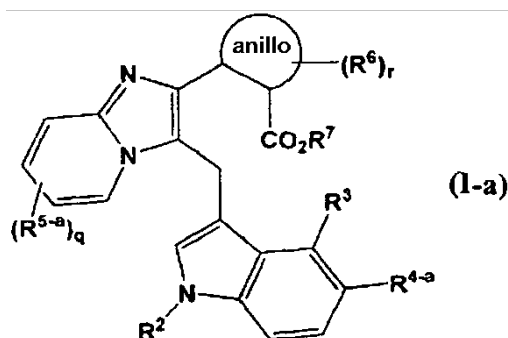
q es un número entero entre 1 y 4; y

r es un número entero entre 1 y 6;

aunque, en el caso de que cada uno de p, q y r representen un número entero igual a 2 o superior, R^4 , R^5 y R^6 pueden, cada uno independientemente, ser iguales o diferentes,

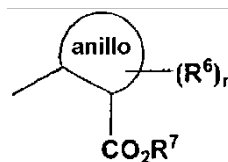
una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

[2] El compuesto según [1] anteriormente, representado por la fórmula (I-a):

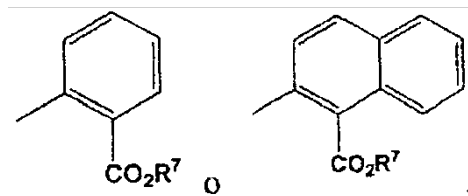


en la que R^{4-a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^{5-a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de flúor, y los demás símbolos presentan el mismo significado que en [1], anteriormente;

[3] El compuesto según [2], anteriormente,



es



en los que todos los símbolos presentan el mismo significado que en [1], anteriormente.

[4] El compuesto según [3], anteriormente, en el que R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} , alqueniilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} , o alquiniilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} ; y R^{12} representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo dimetilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo N-metilpirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo fenoxi sustituido opcionalmente con átomo s de halógeno, un grupo fenilo sustituido opcionalmente con átomos de halógeno, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, un grupo tiofenilo, un grupo diisopropilamino, un grupo metil(fenil)amino, un grupo piperadinilo, un grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo 1,1-dioxotiomorfolinilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridilo, un grupo 2-metoxietilenoxi, un grupo dimetilaminoetilenoxi, un grupo dietilaminoetilenoxi, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroixiquinolinilo, un grupo azepanilo, un grupo pirazolilo, un grupo 2-oxoimidazolidinilo, un grupo dietilamino, un grupo metoxi o un grupo N-metilpirazolilo.

[5] El compuesto según [3], anteriormente, en el que R^2 representa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 R^{12} , un grupo alqueniilo C_{2-6} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} , o un grupo alquiniilo C_{2-6} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} , y R^{12} se define tal como en [4], anteriormente.

[6] El compuesto según [4], anteriormente, en el que R^7 es un átomo de hidrógeno.

[7] El compuesto según [6], anteriormente, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- (1) ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (2) ácido 2-{3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- (3) ácido 2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- (4) ácido 2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- (5) ácido 2-{6-fluoro-3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (6) ácido 2-{3-[(5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- (7) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (8) ácido 2-{3-[(4-metil-1-(2-propanil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (9) ácido 2-{3-[(4-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (10) ácido 2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,

- (11) ácido 2-[3-[(5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (12) ácido 2-[3-[(1-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 5 (13) ácido 2-[3-[(1-[3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (14) ácido 2-[3-[(1-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 10 (15) ácido 2-[3-[(1-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (16) ácido 2-[3-[(1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (17) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(pirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 15 (18) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(1-metilpirrolidín-2-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (19) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(piperidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 20 (20) ácido 2-[3-[(4-metil-1-(2-fenoxietil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (21) ácido 2-[3-[(1-[(3R)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (22) ácido 2-[3-[(1-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 25 (23) ácido 2-[3-[(1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (24) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 30 (25) ácido 2-[3-[(1-[2-(2,3-dihidro-1-benzofurán-5-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (26) ácido 2-[3-[(4-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 35 (27) ácido 2-[3-[(4-metil-1-(piperidín-4-ilmetil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (28) ácido 2-[3-[(1-[3-hidroxipropil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (29) ácido 2-[3-[(1-[2-(dipropán-2-ilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 40 (30) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(piperazín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (31) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(2-oxopirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 45 (32) ácido 2-[3-[(1-[2-(1,1-dioxidiotiomorfólín-4-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (33) ácido 2-[3-[(1-[2-(3,4-dihidroisoquinolín-2(1H)-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 50 (34) ácido 2-[3-[(1-[2-[2-(dietilamino)etoxi]etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (35) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 55 (36) ácido 2-[3-[(1-[2-(2-(dimetilamino)etoxi]etil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (37) ácido 2-[3-[(4-metil-1-(4-metilpent-3-en-1-il)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 60 (38) ácido 2-[3-[(1-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (39) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 65 (40) ácido 2-[3-[(1-[2-(azepán-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,

- (41) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-[metil(fenil)amino]etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (42) ácido 2-[3-[(1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (43) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(piridín-4-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (44) ácido 2-[3-[(1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (45) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(tiofén-3-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (46) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(tiofén-2-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (47) ácido 2-[3-[(4-metil-1-(3-metilbut-3-en-1-il)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (48) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[2-(2-oxoimidazolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (49) ácido 2-[3-[(1-(but-3-en-1-il)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (50) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[(3Z)-pent-3-en-1-il]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (51) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[3-(piridín-2-il)propil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (52) ácido 2-[3-[(1-(3,4-dihidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (53) ácido 2-[3-[(1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (54) ácido 2-[3-[(1-(4-fluorobutil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (55) ácido 2-[3-[(4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (56) ácido 2-[3-[(1-(4-hidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (57) ácido 2-[3-[(1-(3-fluoropropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (58) ácido 2-[3-[(4-metil-1-(tetrahydro-2H-pirán-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (59) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[3-(piridín-3-il)propil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (60) ácido 2-[3-[(4-metil-1-[3-(piridín-4-ilpropil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (61) ácido 2-[3-[(1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (62) ácido 2-[3-[(1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (63) ácido 2-[3-[(1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (64) ácido 2-[3-[(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico, o
- (65) ácido 2-[3-[(1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico.

[8] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula (I) en [1], anteriormente, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, a modo de principio activo.

[9] La composición farmacéutica según [8], anteriormente, que es un inhibidor de quimasa.

[10] La composición farmacéutica según [8], anteriormente, que es un agente para prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa.

[11] La composición farmacéutica según [10], anteriormente, en la que las enfermedades mediadas por quimasa son la dermatitis atópica, la colitis ulcerosa, la insuficiencia cardíaca, la fibrosis pulmonar, el aneurisma, la esteatohepatitis no alcohólica, la úlcera péptica o la conjuntivitis alérgica.

[12] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) en [1],

anteriormente, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en combinación con por lo menos un tipo seleccionado de entre fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos esteroideos, supresores inmunológicos, prostaglandinas, fármacos antialérgicos, inhibidores de la liberación de mediadores, antagonistas de receptores de leucotrieno, antihistamínicos, agonistas de opioides, inhibidores de fosfodiesterasa, preparaciones de forskolina, inhibidores de la óxido nítrico sintasa, estimulantes de receptores de canabinoide de tipo 2, preparaciones señuelo, preparaciones de ácido aminosalicílico, diuréticos, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas de receptores de la angiotensina II, fármacos antiarrítmicos, preparaciones digitálicas, inhibidores de quimasa, inhibidores de renina, antagonistas del calcio, beta-bloqueantes, fármacos de nitrato, fármacos antialdosterona, estimulantes cardíacos, fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes, fármacos antifibróticos, fármacos antihiper glucémicos, fármacos antihipertensores, mejoradores del perfil de lípidos, fármacos antiobesidad, fármacos complementarios del hígado ("liver supporting") y antioxidantes.

[13] Un compuesto representado por la fórmula (I) en [1], anteriormente, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, con el propósito de prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa, y

[14] una utilización del compuesto representado por la fórmula (I) en [1], anteriormente, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para la preparación de un agente para prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención muestra una actividad inhibidora de quimasa extremadamente potente no apreciada anteriormente. Además, debido a la gran diferencia (proporción) entre la actividad inhibidora de quimasa y la toxicidad para las células hepáticas, el compuesto de la presente invención es un fármaco con un riesgo muy reducido del efecto secundario de hepatotoxicidad. Además, el compuesto de la presente invención presenta una excelente estabilidad metabólica. De esta manera, el compuesto de la presente invención es un fármaco con un perfil que combina una adecuada actividad inhibidora de quimasa, una seguridad más elevada, una estabilidad metabólica elevada y similares.

Mejor modo de poner en práctica la invención

Se proporciona una explicación detallada de la presente invención a continuación.

En "un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 elementos" en la presente invención, son ejemplos del "heterociclo aromático monocíclico de 6 a 10 elementos", piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.

En "un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 elementos" en la presente invención, son ejemplos del "heterociclo aromático bicíclico de 6 a 10 elementos", quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina y quinoxalina.

En "un grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con R^{11} " representado por R^2 en la presente invención, un "grupo alquilo C_{1-10} " es un "grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado".

Son ejemplos de "grupos alquilo C_{1-10} lineales o ramificados", metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1-metil-2-etilpropilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 5-metilhexilo, 4-metilhexilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, 1-metilhexilo, 4,4-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 2,3,3-trimetilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,3,3-trimetilbutilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,2,2-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 4-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilpentilo, 1-etilpentilo, 3-metil-3-etilbutilo, 2-metil-3-etilbutilo, 1-metil-3-etilbutilo, 3-metil-2-etilbutilo, 2-metil-2-etilbutilo, 1-metil-2-etilbutilo, 3-metil-1-etilbutilo, 2-metil-1-etilbutilo, 1-metil-1-etilbutilo, 1-propilbutilo, n-octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1-etilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 1-propilpentilo, 2-propilpentilo, 3-propilpentilo, 4-propilpentilo, n-nonilo, 1-metiloctilo, 2-metiloctilo, 3-metiloctilo, 4-metiloctilo, 5-metiloctilo, 6-metiloctilo, 7-metiloctilo, 1-etilheptilo, 2-etilheptilo, 3-etilheptilo, 4-etilheptilo, 5-etilheptilo, 3-propilhexilo, 2-propilhexilo, 1-propilhexilo, 1-butilpentilo, n-decilo, 1-metilnonilo, 2-metilnonilo, 3-metilnonilo, 4-metilnonilo, 5-metilnonilo, 6-metilnonilo, 7-metilnonilo, 8-metilnonilo, 1-etiloctilo, 2-etiloctilo, 3-etiloctilo, 4-etiloctilo, 5-etiloctilo, 6-etiloctilo, 1-propilheptilo, 2-propilheptilo, 3-propilheptilo, 4-propilheptilo, 1-butilhexilo y 2-butilhexilo.

En "un grupo alqueno C_{2-10} sustituido opcionalmente con R^{11} " representado por R^2 en la presente invención, un "grupo alqueno C_{2-10} " es un "grupo alqueno C_{2-10} lineal o ramificado". Son ejemplos del "grupo alqueno C_{2-10} lineal o ramificado", vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1,2-dimetilvinilo, 1-etilvinilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo,

2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1-propilvinilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-etil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 3-etil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 3-etil-3-butenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1-metil-5-hexenilo, 2-metil-5-hexenilo, 3-metil-5-hexenilo, 4-metil-5-hexenilo, 5-metil-5-hexenilo, 5-metil-4-hexenilo, 4-metil-4-hexenilo, 3-metil-4-hexenilo, 2-metil-4-hexenilo, 1-metil-4-hexenilo, 5-metil-3-hexenilo, 4-metil-3-hexenilo, 3-metil-3-hexenilo, 2-metil-3-hexenilo, 1-metil-3-hexenilo, 5-metil-2-hexenilo, 4-metil-2-hexenilo, 3-metil-2-hexenilo, 2-metil-2-hexenilo, 1-metil-2-hexenilo, 5-metil-1-hexenilo, 4-metil-1-hexenilo, 3-metil-1-hexenilo, 2-metil-1-hexenilo, 1-metil-1-hexenilo, 4-etil-4-pentenilo, 3-etil-4-pentenilo, 2-etil-4-pentenilo, 1-etil-4-pentenilo, 3-etil-1-pentenilo, 2-etil-1-pentenilo, 1-etil-1-pentenilo, 3-etil-3-pentenilo, 2-etil-3-pentenilo, 1-etil-3-pentenilo, 3-etil-2-pentenilo, 2-etil-2-pentenilo, 1-etil-2-pentenilo, 3-propil-3-butenilo, 2-propil-3-butenilo, 1-propil-3-butenilo, 2-propil-2-butenilo, 1-propil-2-butenilo, 1-propil-1-butenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo, 6-metil-6-heptenilo, 5-metil-6-heptenilo, 4-metil-6-heptenilo, 3-metil-6-heptenilo, 2-metil-6-heptenilo, 1-metil-6-heptenilo, 6-metil-5-heptenilo, 5-metil-5-heptenilo, 4-metil-5-heptenilo, 3-metil-5-heptenilo, 2-metil-5-heptenilo, 1-metil-5-heptenilo, 6-metil-4-heptenilo, 5-metil-4-heptenilo, 4-metil-4-heptenilo, 3-metil-4-heptenilo, 2-metil-4-heptenilo, 1-metil-4-heptenilo, 6-metil-3-heptenilo, 5-metil-3-heptenilo, 4-metil-3-heptenilo, 3-metil-3-heptenilo, 2-metil-3-heptenilo, 1-metil-3-heptenilo, 6-metil-2-heptenilo, 5-metil-2-heptenilo, 4-metil-2-heptenilo, 3-metil-2-heptenilo, 2-metil-2-heptenilo, 1-metil-2-heptenilo, 6-metil-1-heptenilo, 5-metil-1-heptenilo, 4-metil-1-heptenilo, 3-metil-1-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 1-metil-1-heptenilo, 8-nonenilo, 7-nonenilo, 6-nonenilo, 5-nonenilo, 4-nonenilo, 3-nonenilo, 2-nonenilo, 1-nonenilo, 7-metil-7-octenilo, 6-metil-7-octenilo, 5-metil-7-octenilo, 4-metil-7-octenilo, 3-metil-7-octenilo, 2-metil-7-octenilo, 1-metil-7-octenilo, 7-metil-6-octenilo, 6-metil-6-octenilo, 5-metil-6-octenilo, 4-metil-6-octenilo, 3-metil-6-octenilo, 2-metil-6-octenilo, 1-metil-6-octenilo, 7-metil-5-octenilo, 6-metil-5-octenilo, 5-metil-5-octenilo, 4-metil-5-octenilo, 3-metil-5-octenilo, 2-metil-5-octenilo, 1-metil-5-octenilo, 7-metil-4-octenilo, 6-metil-4-octenilo, 5-metil-4-octenilo, 4-metil-4-octenilo, 3-metil-4-octenilo, 2-metil-4-octenilo, 1-metil-4-octenilo, 7-metil-3-octenilo, 6-metil-3-octenilo, 5-metil-3-octenilo, 4-metil-3-octenilo, 3-metil-3-octenilo, 2-metil-3-octenilo, 1-metil-3-octenilo, 7-metil-2-octenilo, 6-metil-2-octenilo, 5-metil-2-octenilo, 4-metil-2-octenilo, 3-metil-2-octenilo, 2-metil-2-octenilo, 1-metil-2-octenilo, 7-metil-1-octenilo, 6-metil-1-octenilo, 5-metil-1-octenilo, 4-metil-1-octenilo, 3-metil-1-octenilo, 2-metil-1-octenilo, 1-metil-1-octenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, 9-decenilo, 8-metil-8-nonenilo, 7-metil-8-nonenilo, 6-metil-8-nonenilo, 5-metil-8-nonenilo, 4-metil-8-nonenilo, 3-metil-8-nonenilo, 2-metil-8-nonenilo, 1-metil-8-nonenilo, 8-metil-7-nonenilo, 7-metil-7-nonenilo, 6-metil-7-nonenilo, 5-metil-7-nonenilo, 4-metil-7-nonenilo, 3-metil-7-nonenilo, 2-metil-7-nonenilo, 1-metil-7-nonenilo, 8-metil-6-nonenilo, 7-metil-6-nonenilo, 6-metil-6-nonenilo, 5-metil-6-nonenilo, 4-metil-6-nonenilo, 3-metil-6-nonenilo, 2-metil-6-nonenilo, 1-metil-6-nonenilo, 8-metil-5-nonenilo, 7-metil-5-nonenilo, 6-metil-5-nonenilo, 5-metil-5-nonenilo, 4-metil-5-nonenilo, 3-metil-5-nonenilo, 2-metil-5-nonenilo, 1-metil-5-nonenilo, 8-metil-4-nonenilo, 7-metil-4-nonenilo, 6-metil-4-nonenilo, 5-metil-4-nonenilo, 4-metil-4-nonenilo, 3-metil-4-nonenilo, 2-metil-4-nonenilo, 1-metil-4-nonenilo, 8-metil-3-nonenilo, 7-metil-3-nonenilo, 6-metil-3-nonenilo, 5-metil-3-nonenilo, 4-metil-3-nonenilo, 3-metil-3-nonenilo, 2-metil-3-nonenilo, 1-metil-3-nonenilo, 8-metil-2-nonenilo, 7-metil-2-nonenilo, 6-metil-2-nonenilo, 5-metil-2-nonenilo, 4-metil-2-nonenilo, 3-metil-2-nonenilo, 2-metil-2-nonenilo, 1-metil-2-nonenilo, 8-metil-1-nonenilo, 7-metil-1-nonenilo, 6-metil-1-nonenilo, 5-metil-1-nonenilo, 4-metil-1-nonenilo, 3-metil-1-nonenilo, 2-metil-1-nonenilo y 1-metil-1-nonenilo.

En "un grupo alquinilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con R^{11} " representado por R^2 en la presente invención un "grupo alquinilo C_{2-10} " es un "grupo alquinilo C_{2-10} lineal o ramificado". Son ejemplos del grupo "alquinilo C_{2-10} lineal o ramificado" etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 4-metil-1-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 1-etil-2-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 6-heptinilo, 5-heptinilo, 4-heptinilo, 3-heptinilo, 2-heptinilo, 1-heptinilo, 4-metil-5-hexinilo, 3-metil-5-hexinilo, 2-metil-5-hexinilo, 1-metil-5-hexinilo, 3-metil-4-hexinilo, 2-metil-4-hexinilo, 1-metil-4-hexinilo, 5-metil-3-hexinilo, 2-metil-3-hexinilo, 1-metil-3-hexinilo, 5-metil-2-hexinilo, 4-metil-2-hexinilo, 1-metil-2-hexinilo, 5-metil-1-hexinilo, 4-metil-1-hexinilo, 3-metil-1-hexinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 3-octinilo, 4-octinilo, 5-octinilo, 6-octinilo, 7-octinilo, 5-metil-6-heptinilo, 4-metil-6-heptinilo, 3-metil-6-heptinilo, 2-metil-6-heptinilo, 1-metil-6-heptinilo, 4-metil-5-heptinilo, 3-metil-5-heptinilo, 2-metil-5-heptinilo, 1-metil-5-heptinilo, 6-metil-4-heptinilo, 3-metil-4-heptinilo, 2-metil-4-heptinilo, 1-metil-4-heptinilo, 6-metil-3-heptinilo, 5-metil-3-heptinilo, 2-metil-3-heptinilo, 1-metil-3-heptinilo, 6-metil-2-heptinilo, 5-metil-2-heptinilo, 4-metil-2-heptinilo, 1-metil-2-heptinilo, 6-metil-1-heptinilo, 5-metil-1-heptinilo, 4-metil-1-heptinilo, 3-metil-1-heptinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 3-noninilo, 4-noninilo, 5-noninilo, 6-noninilo, 7-noninilo, 8-noninilo, 6-metil-7-octinilo, 5-metil-7-octinilo, 4-metil-7-octinilo, 3-metil-7-octinilo, 2-metil-7-octinilo, 1-metil-7-octinilo, 1-metil-6-octinilo, 7-metil-5-octinilo, 4-metil-5-octinilo, 3-metil-5-octinilo, 2-metil-5-octinilo, 1-metil-5-octinilo,

- 7-metil-4-octinilo, 6-metil-4-octinilo, 3-metil-4-octinilo, 2-metil-4-octinilo, 1-metil-4-octinilo, 7-metil-3-octinilo, 6-metil-3-octinilo, 5-metil-3-octinilo, 2-metil-3-octinilo, 1-metil-3-octinilo, 7-metil-2-octinilo, 6-metil-2-octinilo, 5-metil-2-octinilo, 4-metil-2-octinilo, 1-metil-2-octinilo, 7-metil-1-octinilo, 6-metil-1-octinilo, 5-metil-1-octinilo, 4-metil-1-octinilo, 3-metil-1-octinilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 3-decinilo, 4-decinilo, 5-decinilo, 6-decinilo, 7-decinilo, 8-decinilo, 9-decinilo, 7-metil-8-noninilo, 6-metil-8-noninilo, 5-metil-8-noninilo, 4-metil-8-noninilo, 3-metil-8-noninilo, 2-metil-8-noninilo, 1-metil-8-noninilo, 6-metil-7-noninilo, 5-metil-7-noninilo, 4-metil-7-noninilo, 3-metil-7-noninilo, 2-metil-7-noninilo, 1-metil-7-noninilo, 8-metil-6-noninilo, 5-metil-6-noninilo, 4-metil-6-noninilo, 3-metil-6-noninilo, 2-metil-6-noninilo, 1-metil-6-noninilo, 8-metil-5-noninilo, 7-metil-5-noninilo, 4-metil-5-noninilo, 3-metil-5-noninilo, 2-metil-5-noninilo, 1-metil-5-noninilo, 8-metil-4-noninilo, 7-metil-4-noninilo, 6-metil-4-noninilo, 3-metil-4-noninilo, 2-metil-4-noninilo, 1-metil-4-noninilo, 8-metil-3-noninilo, 7-metil-3-noninilo, 6-metil-3-noninilo, 5-metil-3-noninilo, 2-metil-3-noninilo, 1-metil-3-noninilo, 8-metil-2-noninilo, 7-metil-2-noninilo, 6-metil-2-noninilo, 5-metil-2-noninilo, 4-metil-2-noninilo, 1-metil-2-noninilo, 8-metil-1-noninilo, 7-metil-1-noninilo, 6-metil-1-noninilo, 5-metil-1-noninilo, 4-metil-1-noninilo y 3-metil-1-noninilo.
- 5 En “un grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con R^{12} ” representado por R^2 en la presente invención, son ejemplos del “grupo alquilo C_{1-10} ” los grupos alquilo C_{1-10} en el “grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con R^{11} ” representado por R^2 .
- 20 En “un grupo alquenilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con R^{12} ” representado por R^2 en la presente invención, son ejemplos del “grupo alquenilo C_{2-10} ” los grupos alquenilo C_{2-10} en el “grupo alquenilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con R^{11} ” representado por R^2 .
- 25 En un “grupo alquinilo C_{2-10} sustituido con R^{12} ” representado por R^2 en la presente invención, son ejemplos del “grupo alquinilo C_{2-10} ” los grupos alquinilo C_{2-10} en el “grupo alquinilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con R^{11} ” representado por R^2 .
- 30 En un “grupo alquilo C_{1-6} sustituido con R^{12} ” representado por R^2 en la presente invención, un “grupo alquilo C_{1-6} ” es un “grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado”. Son ejemplos del “grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado”, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-etilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1-metil-2-etilpropilo, 2-metil-3-pentilo y 2,3-dimetilbutilo.
- 35 En “un grupo alquenilo C_{2-6} sustituido opcionalmente con R^{12} ” representado por R^2 en la presente invención, un “grupo alquenilo C_{2-6} ” es un “grupo alquenilo C_{2-6} lineal o ramificado”. Son ejemplos del “grupo alquenilo C_{2-6} lineal o ramificado”, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1,2-dimetilvinilo, 1-etilvinilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1-propilvinilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-etil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 3-etil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 3-etil-3-butenilo y 1-etil-2-metil-1-propenilo.
- 50 En “un alquinilo C_{2-6} sustituido opcionalmente con R^{12} ” representado por R^2 en la presente invención, un “alquinilo C_{2-6} ” es un “alquinilo C_{2-6} lineal o ramificado”. Son ejemplos del “alquinilo C_{2-6} lineal o ramificado”, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 4-metil-1-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 1-etil-2-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-3-butinilo.
- 60 Un “grupo alquilo C_{1-2} ” representado por R^4 en la presente invención es un metilo o un etilo.
- Un “grupo alquilo C_{1-3} ” representado por R^5 , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} en la presente invención es un metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.
- 65 Un “grupo alquilo C_{1-4} ” representado por R^7 en la presente invención es un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo o isobutilo.

Son ejemplos de un "grupo haloalquilo C₁₋₃" representado por R⁵, R⁶ y R⁸ en la presente invención, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, 1,2-dibromo-1,2,2-trifluoroetilo, 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 1-fluoropropilo, 1-cloropropilo, 3,3-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 1,3-difluoropropilo, 1,2-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,3,3-trifluoropropilo, 1,3,3-trifluoropropilo, 1,2,2-trifluoropropilo, 1,1,2-trifluoropropilo, 1,1,3-trifluoropropilo, 1,1,2,2-tetrafluoropropilo y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

Son ejemplos de un "grupo haloalquilo C₁₋₂" representado por R⁴ en la presente invención, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, 1,2-dibromo-1,2,2-trifluoroetilo y 1-cloro-1,2,2,2-tetrafluoroetilo.

Son ejemplos de un "grupo alcoxi C₁₋₃" representado por R⁸ en la presente invención, metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

Son ejemplos de un "carbociclo C₅₋₆" representado por R⁸ en la presente invención, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo.

Son ejemplos de un "heterociclo de 5 a 6 elementos que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, 1 átomo de oxígeno y/o 1 átomo de azufre opcionalmente oxidado" representado por R⁸ en la presente invención, pirrolidilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, sulfolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo, hexahidropirimidinilo, piperadinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, pirrolinilo, furanilo, tiofuranilo, pirazolinilo, imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, isotiazolinilo, tiazolinilo, piridinilo, pirdazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

En un "carbociclo C₅₋₆ sustituido opcionalmente con por lo menos un elemento seleccionado de entre átomo de halógeno, grupo oxo y grupo metilo" representado por R¹¹ en la presente invención, el "carbociclo C₅₋₆" se proporciona como "carbociclo C₅₋₆" representado por R⁸.

En un "heterociclo de 3 a 10 elementos que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de azufre, sustituidos opcionalmente con por lo menos un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo metilo" representado por R¹¹ en la presente invención, son ejemplos del "heterociclo de 3 a 10 elementos que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de azufre", aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, azaciclooctanilo, 1,5-diazaciclooctanilo, pirrolidilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, sulfolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo, hexahidropirimidinilo, piperadinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, pirrolinilo, furanilo, tiofuranilo, pirazolinilo, imidazolinilo, isooxazolinilo, oxazolinilo, isotiazolinilo, tiazolinilo, piridinilo, pirdazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo, benzotiazolinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolinilo, tetrahidrobencimidazolinilo, 2,3-dihidro[3,2-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 2,3-benzofuranilo, benzo[b]tiofenilo, indolinilo, 1,2-bencisoxazolinilo, benzoxazolinilo, 1,2-bencisotiazolinilo, benzotiazolinilo, indazolinilo, bencimidazolinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, 7-azaindolinilo, 6-azaindol, 5-azaindolinilo, 4-azaindolinilo, isoxazolo[5,4-b]piridinilo, ixoxazolo[5,4-c]piridinilo, isoxazolo[4,5-b]piridinilo, isotiazolo[5,4-b]piridinilo, oxazolo[5,4-b]piridinilo, oxazolo[5,4-c]piridinilo, oxazolo[4,5-c]piridinilo, oxazolo[4,5-b]piridinilo, [1,3]tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[5,4-c]piridinilo, tiazolo[4,5-c]piridinilo, tiazolo[4,5-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 5-azabencimidazolinilo, 4-azabencimidazolinilo, 3,4-dihidro-(2H)-1-benzopiranilo, isocromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-c]piridinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 3,4-dihidro-2H-benzof[e][1,3]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinilo, 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][—4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazinilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, 2,3-dihidro-1,4-benzoditinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridinilo, 2H-cromenilo, 2H-pirano[2,3-c]piridinilo, 2H-pirano[3,2-c]piridinilo, 2H-pirano[3,2-b]piridinilo, benzoxazinilo y 2H-pirido[4,3-b]-1,4-oxazinilo.

En la presente invención, R¹² es un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo dimetilamino, grupo pirrolidinilo, grupo N-metilpirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo fenoxi sustituido opcionalmente con átomos de halógeno, grupo fenilo sustituido opcionalmente con átomos de halógeno, grupo tetrahidropiranilo, grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, grupo

tiofenilo, grupo diisopropilamino, grupo metil(fenil)amino, grupo piperadinilo, grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo, grupo morfolinilo, grupo 1,1-dioxotiomorfolinilo, grupo imidazolilo, grupo piridilo, grupo 2-metoxietilenoxi, grupo dimetilaminoetilenoxi, grupo dietilaminoetilenoxi, grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, grupo azepanilo, grupo pirazolilo, grupo 2-oxoimidazolidinilo, grupo dietilamino, grupo metoxi o grupo N-metilpirazolilo.

En la presente invención, "átomos de halógeno" son átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente invención, R^1 preferentemente es un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^2 preferentemente es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} , alqueno C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} o alquino C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} . Más preferentemente, R^{12} es un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} , alqueno C_{2-6} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} o alquino C_{2-6} sustituido opcionalmente con 1 a 6 R^{12} . R^2 es todavía más preferentemente un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo o grupo 2-(4-morfolinil)etilo.

En la presente invención, R^3 preferentemente es un átomo de hidrógeno o grupo metilo. Más preferentemente, R^3 es grupo metilo.

En la presente invención, R^4 preferentemente es un átomo de hidrógeno, grupo metilo, átomo de flúor o átomo de cloro. Más preferentemente, R^4 es un átomo de flúor.

En la presente invención, R^5 preferentemente es un átomo de hidrógeno, grupo metilo o átomo de flúor. Más preferentemente, R^5 es un átomo de hidrógeno o átomo de flúor.

En la presente invención, R^6 preferentemente es un átomo de hidrógeno, grupo metilo o átomo de flúor. Más preferentemente, R^6 es un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^7 preferentemente es un átomo de hidrógeno o grupo metilo. Más preferentemente, R^7 es un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R^8 preferentemente es un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , carbociclo C_{5-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con un alcoxi C_{1-3} o alquilo C_{1-3} sustituido con NR^9R^{10} . Más preferentemente, R^8 es un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo fenilo o grupo metoxietilo o un grupo etilo sustituido con NR^9R^{10} .

En la presente invención, R^9 y R^{10} preferentemente son metilo, etilo, isopropilo o fenilo.

En la presente invención, R^{11} preferentemente es un átomo de flúor, grupo hidroxilo, grupo dimetilamino, grupo pirrolidinilo, grupo N-metilpirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo fenoxi, grupo fenilo, grupo fenilo sustituido con átomos de flúor, grupo tetrahidropiranilo, grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, grupo tiofenilo, grupo diisopropilamino, grupo metil(fenil)amino, grupo piperazinilo, grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo, grupo morfolinilo, grupo 1,1-dioxotiomorfolinilo, grupo imidazolilo, grupo piridilo, grupo 2-metoxietilenoxi, grupo dimetilaminoetilenoxi, grupo dietilaminoetilenoxi, grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, grupo azepanilo, grupo pirazolilo, grupo 2-oxoimidazolidinilo, grupo dietilamino, grupo metoxi o grupo N-metilpirazolilo.

En la presente invención, R^{12} preferentemente es un átomo de flúor, grupo hidroxilo, grupo dimetilamino, grupo pirrolidinilo, grupo N-metilpirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo fenoxi, grupo fenilo, grupo fenilo sustituido con átomos de flúor, grupo tetrahidropiranilo, grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, grupo tiofenilo, grupo diisopropilamino, grupo metil(fenil)amino, grupo piperazinilo, grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo, grupo morfolinilo, grupo 1,1-dioxotiomorfolinilo, grupo imidazolilo, grupo piridilo, grupo 2-metoxietilenoxi, grupo dimetilaminoetilenoxi, grupo dietilaminoetilenoxi, grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, grupo azepanilo, grupo pirazolilo, grupo 2-oxoimidazolidinilo, grupo dietilamino, grupo metoxi o grupo N-metilpirazolilo.

En la presente invención, R^{4-a} preferentemente es un átomo de hidrógeno, grupo metilo, átomo de flúor o átomo de cloro. Más preferentemente R^{4-a} es un átomo de flúor.

En la presente invención R^{5-a} preferentemente es un átomo de hidrógeno, grupo metilo o átomo de flúor. Más preferentemente R^{5-a} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

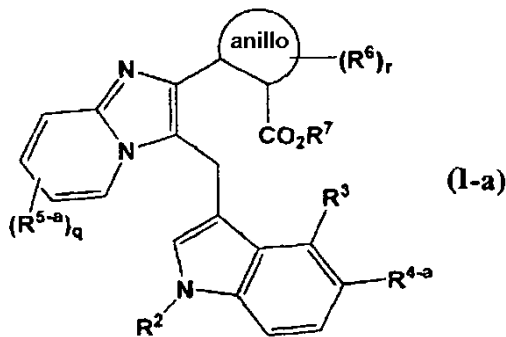
En la presente invención, resultan preferidos el anillo benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina o isoquinolina a modo del anillo representado por:



y resulta especialmente preferido el anillo benceno o naftaleno.

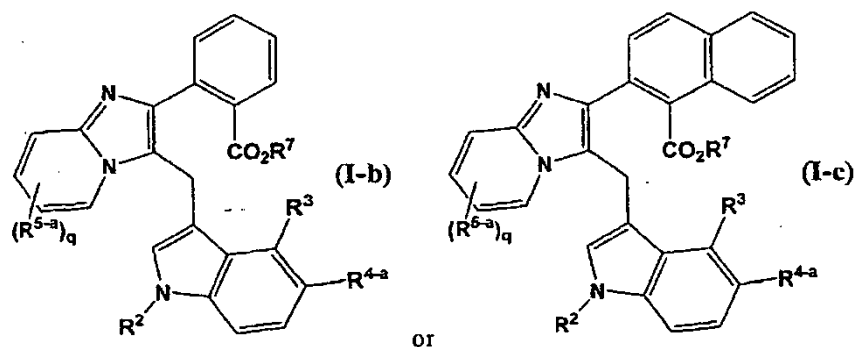
En la presente invención, un compuesto representado por:

5



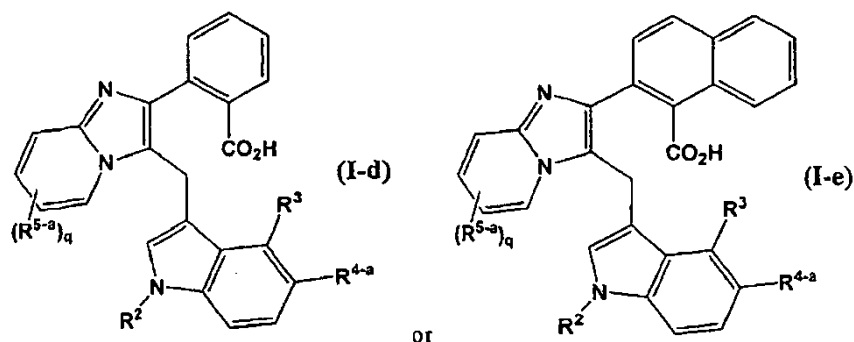
en el que todos los símbolos presentan los significados indicados en [2], anteriormente,

10 una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, resulta preferido a modo del compuesto representado por la fórmula (I), y un compuesto representado por:



15 en el que todos los símbolos presentan los significados indicados en [2], anteriormente,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo resulta más preferido, y un compuesto representado por:



20

en el que todos los símbolos presentan los significados indicados en [2], anteriormente,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo resulta todavía más preferido.

25

Resulta más preferido ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico, ácido 2-{3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]-6-metilimidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico, ácido 2-{3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico, ácido 2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico, ácido 2-{6-fluoro-3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico, ácido 2-{3-[(5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico, ácido 2-[3-{(4-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,

30

- ácido 2-(3-[[4-metil-1-(2-propanil)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-propil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-etil-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 5 ácido 2-(3-[[1-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 10 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(pirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(1-metilpirrolidín-2-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(piperidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-(2-fenoxietil)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[3(R)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 15 ácido 2-(3-[[1-[3(S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(2,3-dihidro-1-benzofurán-5-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 20 ácido 2-(3-[[4-metil-1-(piperidín-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(3-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(dipropán-2-ilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(piperazín-1-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(2-oxopirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 25 ácido 2-(3-[[1-[2-(1,1-dioxidotiometil)-4-il]etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(3,4-dihidroisoquinolín-2(1H)-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(diethylamino)etoxi]etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 30 ácido 2-(3-[[4-metil-1-(4-metilpent-3-en-1-il)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(azepán-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-[metil(fenil)amino]etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 35 ácido 2-(3-[[1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(piridín-4-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(tiofén-3-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(tiofén-2-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 40 ácido 2-(3-[[4-metil-1-(3-metilbut-3-en-1-il)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[2-(2-oxoimidazolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(but-3-en-1-il)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[3(Z)-pent-3-en-1-il]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[3-(piridín-2-il)propil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 45 ácido 2-(3-[[1-(3,4-dihidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(3,4-dihidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-[2-(diethylamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(4-fluorobutil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 50 ácido 2-(3-[[1-(4-hidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(3-fluoropropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-(tetrahydro-2H-pirán-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[3-(piridín-3-il)propil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[4-metil-1-[3-(piridín-4-il)propil]-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 55 ácido 2-(3-[[1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico,
 ácido 2-(3-[[1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico, o
 ácido 2-(3-[[1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico, o una sal de
 60 los mismos, un N-óxido de los mismos o un solvato de los mismos.

A menos que se indique específicamente lo contrario, todos los isómeros se encuentran comprendidos en la presente invención. Por ejemplo, alquilo incluye los alquilos de cadena lineal o los de cadena ramificada. Además, todos los isómeros, debido a la presencia de uno o más carbonos asimétricos, etc. (configuraciones R, S, α y β, 65 enantiómeros y diastereómeros), compuestos ópticamente activos que presentan rotación óptica (formas D, L, d y l), compuestos polares mediante separación cromatográfica (compuesto más polar y compuesto menos polar),

compuestos de equilibrio, isómeros rotacionales, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica se encuentran comprendidos en la presente invención.

Según la presente invención, a menos que se indique lo contrario y tal como resultará evidente para el experto en la materia, el símbolo:



indica que se encuentra unido a la cara opuesta de la hoja (es decir, configuración α); el símbolo:



indica que se encuentra unido a la cara frontal de la hoja (es decir, configuración β); el símbolo:



indica que es una configuración α , una configuración β o una mezcla opcional de las mismas, y el símbolo:



indica que es una mezcla opcional de configuración α y configuración β .

[Sal]

El compuesto representado por la fórmula (I) se convierte en una sal mediante métodos conocidos.

A modo de sal resulta preferida una sal farmacéuticamente aceptable.

Resultan preferidas las sales solubles en agua.

Entre los ejemplos de sales se incluyen las sales de metal alcalino, las sales de metal alcalino-térreo, las sales amónicas, las sales de amina o las sales de adición de ácido, o similares.

Entre los ejemplos de sales de metal alcalino se incluyen las sales de potasio y de sodio, y similares.

Entre los ejemplos de sales de metal alcalino-térreo se incluyen las sales de calcio y de magnesio, y similares.

Entre los ejemplos de sales amónicas se incluyen tetrametil-amonio y similares.

Entre los ejemplos de sales de amina se incluyen trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina y similares.

Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se incluyen sales de ácido inorgánico tales como sales hidrocloreuro, sales hidrobromuro, sales hidroyoduro, sales sulfato, sales fosfato y sales nitrato, o sales de ácido orgánico, tales como sales acetato, sales lactato, sales tartrato, sales benzoato, sales citrato, sales metanosulfonato, sales etanosulfonato, sales trifluoroacetato, sales bencenosulfonato, sales toluenosulfonato, sales isetionato, sales glucuronato y sales gluconato.

El compuesto de la presente invención también puede prepararse en un N-óxido mediante cualquier método. El N-óxido es el compuesto en el que se ha oxidado el átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I).

El compuesto representado por la fórmula (I) y la sal del mismo también pueden convertirse en solvatos.

Un solvato preferentemente es no tóxico y soluble en agua. Entre los ejemplos de solvatos adecuados se incluyen solvatos que utilizan agua o un solvente alcohol, tal como etanol o similar.

[Profármaco]

Un profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto que es convertido por enzimas, ácidos gástricos o similares en el cuerpo en el compuesto representado por la fórmula (I). Entre los ejemplos de profármacos del compuesto representado por la fórmula (I) se incluyen compuestos en los que un grupo carboxilo en

la fórmula (I) resulta esterificado o amidado (tales como aquellos en los que un carboxilo en el compuesto representado por la fórmula (I) ha sido esterificado con etilo, esterificado con isopropilo, esterificado con fenilo, esterificado con carboximetilo, esterificado con dimetilaminometilo, esterificado con pivaloiloximetilo, esterificado con etoxicarbonilo, esterificado con ftalidilo, esterificado con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolén-4-il)metilo, esterificado con ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidado), y compuestos en los que un grupo carboxilo en la fórmula (I) ha sido sustituido por un grupo hidroximetilo, y similares.

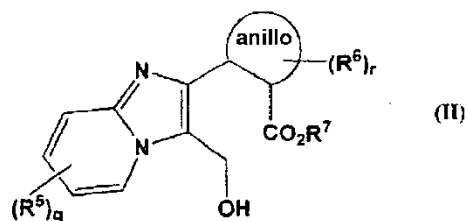
Dichos compuestos pueden prepararse mediante métodos conocidos. Un profármaco del compuesto representado por la fórmula (I) puede ser un hidrato o un no hidrato.

Además, el compuesto representado por la fórmula (I) puede marcarse con un isótopo (por ejemplo ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I , etc.).

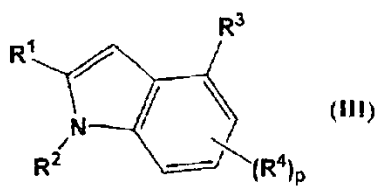
[Método para preparar el compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante métodos conocidos, tal como mediante los métodos mostrados a continuación o métodos similares, o mediante los métodos descritos en los ejemplos. Puede utilizarse un compuesto de material de partida en forma de una sal. En el caso de que un compuesto de material de partida presente un grupo funcional reactivo (un grupo carboxilo o similar), este grupo funcional reactivo puede protegerse según resulte necesario con un grupo protector adecuado, que seguidamente puede eliminarse tras completarse la reacción. En el caso de que se utilice un compuesto de material de partida en forma de una sal, se utiliza uno descrito como sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I).

El compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse sometiendo el compuesto representado por la fórmula (II):



en la que todos los símbolos presentan los mismos significados que en [1], anteriormente, y el compuesto representado por la fórmula (III):



en la que todos los símbolos presentan los mismos significados que en [1], anteriormente, a una reacción de formación de enlace carbono-carbono.

Una reacción de formación de enlace carbono-carbono entre el compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (III) puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciéndolos reaccionar a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 250°C en presencia de un ácido (un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico o similar; un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similar, o una mezcla de los mismos (ácido bromhídrico/ácido acético o similar), en un solvente (un solvente orgánico, tal como dioxano, dimetilformamida, ácido acético o similar, o agua, o un solvente mixto de los anteriores (ácido acético/agua o similar) o sin un solvente.

A modo del grupo protector de carboxilo se ejemplifican grupo metilo, grupo etilo, grupo alilo, grupo terc-butilo, grupo tricloroetilo, grupo bencilo (Bn), grupo fenacilo, grupo p-metoxibencilo, grupo tritilo, grupo 2-clorotritilo o un portador de fase sólida acoplado con dichas estructuras, y otros.

Además de los grupos protectores anteriormente indicados para el grupo carboxilo, no existe ninguna limitación particular con la condición de que puedan eliminarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden utilizarse los grupos protectores indicados en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

El método de desprotección para el grupo protector del grupo carboxi es bien conocido. Son ejemplos de dicha

desprotección:

- (1) la hidrólisis alcalina,
- (2) desprotección bajo condiciones ácidas,
- (3) desprotección mediante hidrogenolisis,
- (4) desprotección de grupos sililo,
- (5) desprotección utilizando un metal,
- (6) desprotección utilizando un complejo metálico.

10 A continuación en la presente memoria se proporcionan detalles a título ilustrativo de dichos métodos de desprotección.

15 (1) La desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150° utilizando un hidróxido alcalino (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalino-térreo (por ejemplo hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos, en un solvente orgánico (por ejemplo metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.).

20 (2) La desprotección bajo condiciones ácidas se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C con un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.) o un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (por ejemplo ácido bromhídrico/ácido acético) en un solvente orgánico (por ejemplo diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.) en presencia o en
25 ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol.

30 (3) La desprotección mediante hidrogenolisis se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C en un solvente [éteres (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, etc.), bencenos (por ejemplo benceno, tolueno, etc.), cetonas (por ejemplo acetona, metil-etil-cetona, etc.), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo, etc.), amidas (por ejemplo N,N-dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más solventes de los mismos] en presencia de un catalizador (por ejemplo paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, Ni de Raney, etc.) bajo presión normal o una presión incrementada en un flujo de hidrógeno o en presencia de formato amónico.

35 (4) La desprotección del grupo sililo se lleva a cabo en un solvente orgánico miscible en agua (por ejemplo tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.) utilizando fluoruro de tetrabutyl-amonio a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 40°C.

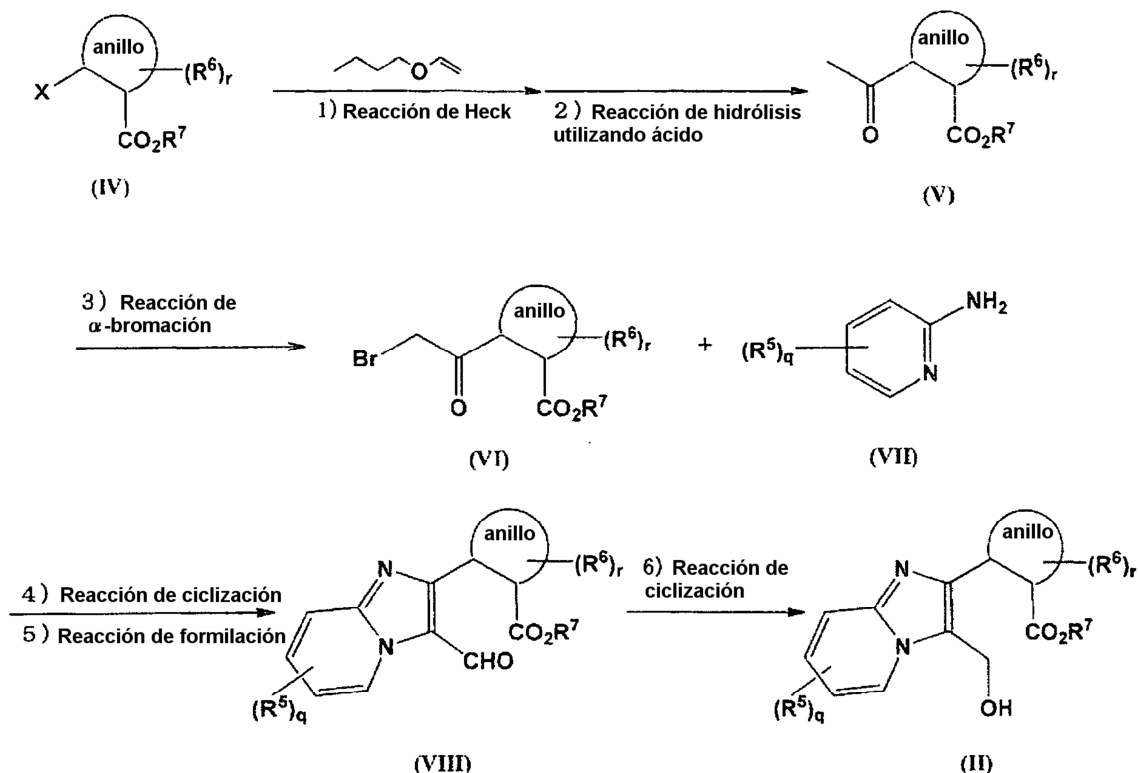
40 (5) La desprotección utilizando un metal se lleva a cabo en un solvente ácido (por ejemplo ácido acético, un tampón de pH entre 4,2 y 7,2, o una mezcla de un solvente del mismo y un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano) en presencia de cinc en polvo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 40°C, aplicando simultáneamente ondas ultrasónicas en caso necesario.

45 (6) La desprotección utilizando un complejo metálico se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 40°C en un solvente orgánico (por ejemplo diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o una mezcla de los mismos en presencia de un reactivo de captura (por ejemplo hidruro de tributyl-estaño, trietilsilano, dimedona, morfina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico, etc.) y/o una sal de ácido orgánico (por ejemplo 2-etilhexanoato sódico, 2-etilhexanoato potásico, etc.) y en presencia o en ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo trifenilfosfina, etc.) utilizando un complejo metálico [por ejemplo tetrakis-trifenilfosfina-paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I)].

55 Por ejemplo, tal como anteriormente, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante un método descrito por T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

60 El compuesto representado por la fórmula (II) puede prepararse mediante el método mostrado en la fórmula 1 de procedimiento de reacción. En la fórmula 1 de procedimiento de reacción, X representa un átomo de halógeno o sulfonato (por ejemplo mesilato, tosilato, trifluorometanosulfonato o similares) y los otros símbolos presentan los significados proporcionados en [1], anteriormente.

Fórmula 1 de procedimiento de reacción



5 La reacción de Heck, la reacción de hidrólisis con ácido, la reacción de α -bromación, la reacción de ciclización, la reacción de formilación y la reacción de ciclización en la fórmula 1 de procedimiento de reacción puede llevarse a cabo bajo las condiciones indicadas en los Ejemplos de la descripción, o bajo condiciones conocidas.

10 En la fórmula 1 de procedimiento de reacción, los compuestos representados por las fórmulas (IV) y (VII) para la utilización como material de partida son bien conocidos o pueden producirse fácilmente mediante la utilización de un método conocido, por ejemplo el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)".

15 El compuesto representado por la fórmula (III) es bien conocido o puede producirse fácilmente mediante la utilización de un método conocido, por ejemplo el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)".

20 Aparte de los compuestos mostrados anteriormente de ejemplo de compuesto de la presente invención descrito mediante la fórmula (I), pueden producirse mediante los ejemplos descritos en la descripción, el método conocido, por ejemplo el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)", o un método de combinación de los mismos.

25 La reacción de calentamiento en cada reacción de la presente invención puede llevarse a cabo utilizando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas, aunque resultará evidente para el experto en la materia.

En cada reacción de la presente invención puede utilizarse un reactivo apropiadamente transportado en un portador sólido de polímeros (por ejemplo poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.).

30 En cada reacción en la descripción, pueden producirse productos de reacción mediante técnicas de purificación generales, por ejemplo mediante destilación bajo presión atmosférica o reducida, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, mediante cromatografía en capa fina, mediante resina de intercambio iónico, mediante resina secuestradora o mediante cromatografía de columna utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, o mediante lavado o mediante recristalización. La purificación puede llevarse a cabo después de cada reacción o tras una serie de reacciones.

[Toxicidad]

El compuesto de la presente invención presenta una toxicidad suficientemente baja y se ha confirmado que resulta suficientemente seguro para la utilización como fármaco medicinal.

[Aplicación en fármacos medicinales]

Debido a que el compuesto de la presente invención muestra actividad inhibidora de quimasa, resulta útil como agente para prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa, tales como las enfermedades de la piel, las enfermedades circulatorias, las enfermedades del sistema digestivo, las enfermedades respiratorias, las enfermedades renales, las enfermedades oculares, las enfermedades hepáticas, la adhesión de órganos debido a cirugía o similares.

Más particularmente, entre los ejemplos de enfermedades de la piel se incluyen dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica, escleroderma, escleroderma sistémica, queloides, cicatrices hipertróficas, urticaria, soriasis y similares. Entre los ejemplos de enfermedades circulatorias se incluyen hipertensión, hipertensión pulmonar, cardiomiopatía, miocarditis, restenosis tras angioplastia coronaria transluminal percutánea y/o tratamiento de trombolisis, estenosis tras el implante de vasos sanguíneos artificiales y/o vasos sanguíneos trasplantados, insuficiencia cardíaca (tal como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica), arritmia, angina (tal como angina inestable), síndrome coronario agudo, infarto de miocardio (tal como infarto de miocardio agudo), enfermedad arterial coronaria, arterioesclerosis (tal como arterioesclerosis obliterans), trastornos circulatorios periféricos, enfermedades cerebrovasculares, angiitis, aneurisma, angiopatía con fístula arteriovenosa durante la diálisis sanguínea y similares. Entre los ejemplos de enfermedades del sistema digestivo se incluyen úlceras pépticas (tal como úlceras de estómago, úlceras duodenales, úlceras del intestino delgado y úlceras digestivas causadas por analgésicos antiflogísticos no esteroideos), enfermedad intestinal inflamatoria (tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y similares. Entre los ejemplos de enfermedades respiratorias se incluyen asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, neumonía intersticial idiopática, fibrosis pulmonar (tal como fibrosis pulmonar idiopática) y similares. Entre los ejemplos de enfermedades renales se incluyen nefropatía diabética y nefropatía no diabética, nefropatía de IgA, nefritis glomerular y similares. Entre los ejemplos de enfermedades oculares se incluyen miopía, ojo seco, trastorno epitelial corneal, blefaritis marginal, conjuntivitis alérgica y similares. Entre los ejemplos de enfermedades hepáticas se incluyen cirrosis hepática, fibrosis hepática, enfermedad hepática grasa no alcohólica (tal como esteatohepatitis no alcohólica), esteatohepatitis alcohólica y similares. Entre los ejemplos de adhesión de órganos debida a cirugía se incluyen la adhesión de órganos abdominales tras la cirugía abdominal, la adhesión tras la cirugía por glaucoma (tal como la trabeculotomía), la adhesión tras procedimientos de craneotomía (tal como la descompresión externa), la adhesión tras la cirugía cardíaca y similares.

El compuesto de la presente invención presenta una actividad inhibidora de quimasa sin precedentes y el riesgo del efecto secundario de hepatotoxicidad es muy bajo y el compuesto presenta una excelente estabilidad metabólica. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención resulta ser un fármaco medicinal útil para la utilización clínica.

En general, los fármacos medicinales resultan más preferidos en el caso de que el efecto sobre una enfermedad de los fármacos medicinales sea más elevado pero los efectos secundarios no sean graves. Un fármaco es más seguro en el caso de que la diferencia (proporción) entre la dosis que muestra un efecto sobre la enfermedad (eficacia) y la dosis a la que aparecen efectos secundarios sea mayor y se esperan fármacos médicos de este tipo.

Además, la mayoría de enfermedades mediadas por quimasa son enfermedades crónicas y se desea encontrar un fármaco con el que la carga sobre el hígado sea reducida debido a que el fármaco debe administrarse durante un periodo prolongado para tratar, en particular, la dermatitis atópica, la colitis ulcerosa, las úlceras pépticas, las enfermedades hepáticas grasas no alcohólicas y la fibrosis pulmonar, o similares. Es decir, se espera un compuesto con un riesgo de hepatotoxicidad bajo. El riesgo de hepatotoxicidad puede evaluarse a partir de la función mitocondrial, metabolitos reactivos y líneas celulares de cáncer hepático humano (abreviado como HepG2) o similares.

De entre los fármacos medicinales comúnmente conocidos, en los fármacos medicinales en los que la hepatotoxicidad es un problema, una proporción de actividades principales (IC_{50}) y, por ejemplo, toxicidad de células HepG2 (IC_{50}) (IC_{50} (toxicidad de células HepG2)/ IC_{50} (actividad principal del fármaco)) es de entre 0,06 y 2.000, de manera que los compuestos en los que dicha proporción es de aproximadamente 2.000 se espera que sean compuestos con un bajo riesgo de hepatotoxicidad.

Es decir, en la presente invención, la proporción de toxicidad de células HepG2 (IC_{50}) a actividad inhibidora de quimasa (IC_{50}) (IC_{50} (toxicidad de células HepG2)/ IC_{50} (actividad inhibidora de quimasa)) preferentemente es de 2.000x o superior, o más preferentemente de 3.500x o superior con el fin de conseguir un fármaco medicinal que resulta clínicamente útil contra enfermedades mediadas por quimasa.

En las enfermedades mediadas por quimasa, en particular en la dermatitis atópica, la colitis ulcerosa, las úlceras

pépticas, la enfermedad hepática grasa no alcohólica, la fibrosis pulmonar y similares, el objetivo es curar por completo la enfermedad o suprimir el avance de la misma. Por lo tanto, la actividad inhibidora de quimasa debería evaluarse según el nivel de IC₉₀ como referencia del efecto máximo con el fin de garantizar el efecto máximo de curación de la enfermedad o de supresión del avance de la enfermedad.

De esta manera, para el compuesto de la presente invención, se calculó la IC₉₀ además del valor de IC₅₀ de actividad inhibidora normal del enzima.

Además, debería evaluarse la toxicidad para las células HepG2 en términos de IC₁₀ de manera que pueda evaluarse el riesgo de seguridad para el hígado con mayor sensibilidad con el fin de descubrir los fármacos que reducen la carga sobre el hígado.

De esta manera, se calculó el valor de IC₁₀ además del valor normal IC₅₀ de toxicidad celular del compuesto de la presente invención.

El compuesto de la presente invención también resulta útil como agente para prevenir y/o tratar la hiperuricemia.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de fármaco acompañante en combinación con otro fármaco con el fin de:

- 1) complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto,
- 2) mejorar la farmacocinética y absorción o reducir la dosis del compuesto, y/o
- 3) reducir los efectos secundarios del compuesto.

En el caso de que el compuesto de la presente invención se utilice como fármaco acompañante con otro fármaco, los dos pueden unirse en una preparación y administrarse en forma de un fármaco de combinación, o pueden administrarse como preparación separada. En el caso de que se administren como preparaciones separadas, pueden administrarse simultáneamente o con un desfase entre administraciones. En el caso de que exista un desfase de tiempo, el compuesto de la presente invención puede administrarse en primer lugar y administrarse el otro fármaco después, o el otro fármaco puede administrarse en primer lugar y el compuesto de la presente invención administrarse después. Los métodos de administración pueden ser iguales o diferentes.

La enfermedad sobre la que dicho fármaco acompañante presenta un efecto preventivo y/o terapéutico no se encuentra particularmente limitada, y puede ser cualquier enfermedad para la que se complemente y/o potencie el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención.

Entre los otros medicamentos con el propósito de suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica se incluyen, por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los fármacos esteroideos, los fármacos inmunosupresores, las prostaglandinas, los fármacos antialérgicos, los inhibidores de la liberación de mediadores, los antagonistas de receptores de leucotrieno, los agonistas de opioide (tales como los agonistas de opioide κ), los inhibidores de fosfodiesterasa, las formulaciones de forskolina, los inhibidores de óxido nítrico sintasa, los agonistas de receptores de canabinoide de tipo 2, las formulaciones señuelo, tales como NF- κ B y los inhibidores de quimasa, etc.

Entre los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos se incluyen sazapirina, salicilato sódico, aspirina, preparación de aspirina, tales como formulaciones de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetil-isopropilazuleno, bufexamac, felbinac, diclofenac, tolmetina sódica, clinoril, fenbufeno, nabumetona, piroglumetacina, indometacina farnesilo, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenac sódico, mofezolac, etodolac, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetilo, cetoprofeno, fenoprofeno calcio, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, furokutaferina, cetofenirubutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpirokishikamu, napageln, eprizola, hidrocloreto de tiaramida, hidrocloreto de tinoridina, emorfazona, sulpirina, migrenina, saridon, sedes G, amipilo-N, sorbon, fármaco pirina para el resfriado común, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, fármaco de combinación de simetride y fármaco no pirina para el resfriado común, etc.

Entre los ejemplos de fármacos esteroideos como medicina externa se incluyen propionato de clobetasol, diacetato de diflorazona, fluocinónido, furoato de mometasona, dipropionato de betametasona, butirato-propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesónido, valerato de diflucortolona, amcinónido, halcinónido, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato-propionato de hidrocortisona, propionato de depredona, valerato-acetato de prednisolona, acetónido de fluocinolona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasol, prednisolona, dipropionato de beclometasona y fludrocortida.

Entre los ejemplos de fármacos esteroideos como fármaco interno o fármaco para inyección se incluyen acetato de

- 5 cortisona, hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona sódica, succinato de hidrocortisona sódica, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato de prednisolona sódica, butilacetato de prednisolona, fosfato de prednisolona sódica, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, triamcinolona, diacetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato de dexametasona sódica, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona y betametasona, etc.
- 10 Entre los ejemplos de fármacos esteroideos como fármaco para inhalación se incluyen dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesónido, flunisólido, triamcinolona, ST-126P, ciclesónido, palmitato de dexametasona, furancarbonato de mometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona y succinato de metilprednisolona sódica, etc.
- 15 Entre los ejemplos de fármacos inmunosupresores se incluyen protópico, tacrolimus (FK-506), metotrexato, ciclosporina, neoral, ascomicina, leflunómido, bucilamina y salazosulfapiridina, etc.
- 20 Entre los ejemplos de prostaglandinas (en adelante abreviadas como PG) se incluyen agonistas y antagonistas, etc. de receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP, CRTH2), receptores de PGF (FP), receptores de PGI (IP), receptores de TX (TP), etc.
- 25 Entre los ejemplos de fármacos antialérgicos se incluyen amlexanox, hidrocloruro de azelastina, israpafant, ibudilast, imitroast sódico, ebastina, hidrocloruro de epinastina, difumarato de emedastina, oxatómido, hidrocloruro de ozagrel, hidrocloruro de olapatadina, cromoglicato, cromoglicato sódico, fumarato de ketotifeno, seratroast, hidrocloruro de cetirizina, tosilato de suplatast, tazanolast, terfenadina, hidrato de domitrobán calcio, tranilast, nedocromil, fexofenadina, hidrocloruro de fexofenadina, pemirolast potásico, mequitazina, ramatrobán, repirinast y loratadina, etc.
- 30 Entre los ejemplos de inhibidores de la liberación de mediadores se incluyen tranilast, cromoglicato sódico, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast y pemirolast potásico, etc.
- 35 Entre los ejemplos de antagonistas de receptores de leucotrieno se incluyen hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284 y ONO-4057, etc.
- 40 Entre los ejemplos de antihistamínicos se incluyen fumarato de ketotifeno, mequitazina, hidrocloruro de azelastina, oxatómido, terfenadina, difumarato de emedastina, hidrocloruro de epinastina, astemizol, ebastina, hidrocloruro de cetirizina, bepostatina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, hidrocloruro de olapatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina y acrivastina, etc.
- 45 Entre los ejemplos de agonistas de opioide se incluyen codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxycodona, oximorfona, propoxifeno, etc. Entre los ejemplos de agonistas de receptor κ se incluyen TRK-820, nalfurafina y U50488H, etc.
- Entre los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa como inhibidor de la fosfodiesterasa 4 se incluyen rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396 e IC-485, etc. Entre los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa como inhibidor de la fosfodiesterasa 5 se incluyen sildenafil, etc.
- 50 Entre los ejemplos de formulaciones de forskolina se incluyen hidrocloruro de daropato de colforsina y forslean, etc.
- Entre los ejemplos de inhibidores de óxido nítrico sintasa se incluyen metil-éster de N^G -nitro-L-arginina (L-NAME), N^G -monometil-L-arginina (L-NMMA) y N^G -nitro-L-arginina (L-NNA), etc.
- 55 Entre los ejemplos de estimuladores de receptores del canabinoide-2 se incluyen S-777469, S-444823, los compuestos indicados en el documento nº WO 02/010135 y los compuestos indicados en el documento nº WO 03/064389, etc.
- Entre los ejemplos de formulaciones señuelo se incluyen NF- κ B, etc.
- 60 Entre los ejemplos de inhibidores de quimasa se incluyen TPC-806 y SUN13834, etc.
- Entre los otros medicamentos con el propósito de suplementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la colitis ulcerosa se incluyen, por ejemplo, fármacos esteroideos, fármacos inmunosupresores, formulaciones de ácido salicílico, inhibidores de quimasa y los otros fármacos.
- 65 Entre los ejemplos de fármacos esteroideos se incluyen fármacos esteroideos indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente

invención sobre la dermatitis atópica.

Entre los ejemplos de fármacos inmunosupresores se incluyen los fármacos inmunosupresores indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica.

Entre los ejemplos de formulaciones de ácido aminosalicílico se incluyen pentasa, salazosulfapiridina y mesalazina, etc.

Entre los ejemplos de inhibidores de quimasa se incluyen inhibidores de quimasa indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica.

Entre los ejemplos de los otros fármacos se incluyen talidomida, remicade, infliximab y los otros antagonistas de TNF- α y antagonistas de la interleuquina-6 (en adelante abreviada como IL-6) tales como anticuerpo anti-receptor de IL-6, etc.

Entre los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la insuficiencia cardiaca se incluyen, por ejemplo, diuréticos, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, fármacos antiarrítmicos, preparaciones digitálicas, inhibidores de quimasa, inhibidores de la renina, antagonistas del calcio, beta-bloqueantes, ácido nítrico, fármacos antialdosterona, fármacos cardiotónicos, fármacos antiplaquetarios y fármacos anticoagulantes, etc.

Entre los ejemplos de diuréticos se incluyen hidroclorotiazida, triclormetiazida, bencilhidroclorotiazida, indapamida, clortalidona, mefrusida, meticrane, tripamida, furosemida, torasemida, ácido etacrínico, bumetanida, piretanida, azosemida y triamtereno, etc.

Entre los ejemplos de inhibidores del enzima conversor de la angiotensina se incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, cilazapril, benazepril, lisinopril y perindopril, etc.

Entre los ejemplos de antagonistas de receptores de la angiotensina II se incluyen candesartán, losartán, olmesartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, candesartán, cilxetilo, losartán potasio, olmesartán medoxomilo, losartán potasio, losartán potasio hidroclorotiazida, blopress plus, diovan HCT, valsartán HCTZ, CS-866CMB, VAA489, CS-8663, CS-866AZ, candesartán, amlodipina, temisartán, HCTZ, TAK-491, TAK-536, TAK-591 y KT3-671, etc.

Entre los ejemplos de fármacos antiarrítmicos se incluyen amiodarona, etc.

Entre los ejemplos de preparaciones digitálicas se incluyen digoxina, etc.

Entre los ejemplos de inhibidores de quimasa se incluyen los inhibidores de quimasa indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica.

Entre los ejemplos de inhibidores de la renina se incluyen aliskiren y fumarato de aliskiren, etc.

Entre los ejemplos de antagonistas del calcio se incluyen nifedipina, nicardipina, hidrocloruro de nicardipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, hidrocloruro de manidipina, benidipina, hidrocloruro de benidipina, barnidipina, amlodipina, besilato de amlodipina, efonidipina, hidrocloruro de efonidipina, felodipina, cilnidipina, aranidipina, azelnidipina, diltiazem, hidrocloruro de diltiazem, verapamilo, hidrocloruro de verapamilo, bepridilo e hidrocloruro de bepridilo, etc.

Entre los ejemplos de beta-bloqueantes se incluyen carvedilol, bisoprolol, metoprolol, propanolol, nadolol, nipradilol, tilisolol, pindolol, penbutolol, carteolol, bopindolol, atenolol, acebutolol y celiprolol, etc.

Entre los ejemplos de ácidos nítricos se incluyen nitroglicerina, nitrito de amilo y dinitrato de isosórbido, etc.

Entre los ejemplos de fármacos antialdosterona se incluyen espironolactona y eplerenona, etc.

Entre los ejemplos de fármacos cardiotónicos se incluyen pimobendán, denopamina, docarpamina y vesnarinona, etc.

Entre los ejemplos de fármacos antiplaquetarios se incluyen inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la tromboxano sintetasa, antagonistas de receptores del tromboxano, antagonistas de receptores de la adenosina difosfato, antagonistas de receptores de la serotonina, inhibidores de fosfodiesterasa, prostaglandinas y

antagonistas de receptores de glucoproteína IIb/IIIa, etc. Concretamente se incluyen, por ejemplo, aspirina, hidrocloreto de ticlopidina, sulfato de clopidogrel, prasugrel, CS-747, ticagrelor, AZD6140, elinogrel, PRT128, YM337, YM028, dipiridamol, cilostazol, beraprost sódico, hidrocloreto de sarpogrelato, oxagrel sódico, abciximab, tirofiban y eptifibatide.

5 Entre los ejemplos de fármacos anticoagulantes se incluyen heparina, tal como heparina sódica, dalteparina sódica, heparina cálcica, parnaparina sódica y reviparina sódica; heparinoides, tales como heparina de bajo peso molecular, por ejemplo danaparoina sódica, enoxaparina, nadroparina, bemiparina, reviparina y tinzaparina; inhibidores de trombina, tales como argatroban, ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudina (hirulog), lepirudina, hirudina, desirudina, SSR-182289A, SR-123781A, S-18326, AZD-0837, LB-30870, L-375378, MCC-977 y AT-1326, preparación de proteína C activada, tal como CTC-111, drotrecogina alfa activada, preparación de antitrombina III, mesilato de gabexato, mesilato de nafamostat, inhibidor de la ruta del factor tisular, tal como rNAPc2, Sunol-CH36, Ro-678698 y PHA-798, el fármaco anticoagulante de prescripción, por ejemplo inhibidores, activaron el factor X de coagulación sanguínea, tales como apixaban, rivaroxaban, edoxaban, BMS-561389, BAY-59-7939, YM150, LY-517717, KFA-1982, KFA-1829, DU-176b, fondaparinux, idraparinax; inhibidores activadores del factor IX de coagulación sanguínea, tales como TTP-889, aptámero IXa (RB006) y 224AE3; preparaciones de trombomodulina, tales como ART-123; inhibidores de carboxipeptidasa U (TAFI), tales como citrato sódico y AZD-9684; antagonistas de la vitamina K, tales como warfarina y warfarina potasio.

20 Entre los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la fibrosis pulmonar se incluyen, por ejemplo, los fármacos esteroides, los fármacos inmunosupresores y los fármacos antifibróticos, etc.

25 Entre los ejemplos de fármacos esteroides se incluyen los fármacos esteroides indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica.

30 Entre los ejemplos de fármacos inmunosupresores se incluyen los fármacos inmunosupresores indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica.

Entre los ejemplos de fármacos antifibróticos se incluyen pifenidona, pirespa e inhibidores de quimasa, tales como TPC-806 y SUN13834, etc.

35 Entre los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre el aneurisma se incluyen, por ejemplo, fármacos hipoglucémicos, fármacos antihipertensivos, fármacos mejoradores del perfil de lípidos y fármacos antiobesidad, etc.

40 Entre los fármacos hipoglucémicos se incluyen repaglinida, miglitol, exenatide, nateglinida, hidrato de mitiglinida calcio, hidrocloreto de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, balaglitazona, R-483, netoglitazona, nateglitazar, T-131, SUN-E7001, CLX-0921, metformina, buformina, miglitol, voglibosa, acarbose, insulintropina, liraglutide, CJC-1131, GLP-1, R-1583, LY-307161, rGLP-1 (betatropina), sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, LAF-237, P-32/98, P-93/01, TS-021, 815541, 825964, 823093, TA-6666 y MK-0431, etc.

45 Entre los ejemplos de fármacos antihipertensores se incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, cilazapril, benazepril, lisinopril, perindopril, candesartán, losartán, olmesartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, candesartán cilexetilo, losartán potasio, olmesartán medoxomilo, losartán potasio, losartán potasio hidrocloreto, blopress plus, diovan HCT, valsartán HCTZ, CS-866CMB, VAA489, CS-8663, CS-866AZ, candesartán amlodipina, telmisartán HCTZ, TAK-491, TAK-536, TAK-591, KT3-671, doxazosina, urapidilo, terazosina y prazosina, etc.

50 Entre los ejemplos de fármacos antiobesidad se incluyen rimonabant, mazindol, orlistat y sibutramina, etc.

Entre los ejemplos de fármacos mejoradores del perfil de lípidos se incluyen atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, lovastatina, ezetimiba, bezafibrato, clonofibrato, clofibrato de aluminio, fenofibrato, clofibrato, probucol y ácido eicosapentaenoico, etc.

55 Entre los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) se incluyen, por ejemplo, fármacos hipoglucémicos, fármacos antihipertensores, fármacos mejoradores del perfil de lípidos, fármacos antiobesidad, agentes hepatoprotectores, fármacos antioxidantes y fármacos antifibróticos, etc.

60 Entre los ejemplos de fármacos hipoglucémicos se incluyen los fármacos hipoglucémicos indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre el aneurisma.

65 Entre los ejemplos de fármacos antihipertensores se incluyen los fármacos antihipertensores indicados como los

otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre el aneurisma.

5 Entre los ejemplos de fármacos antiobesidad se incluyen los fármacos antiobesidad indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre el aneurisma.

10 Entre los ejemplos de fármacos mejoradores del perfil de lípidos se incluyen los fármacos mejoradores del perfil de lípidos indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre el aneurisma.

Entre los ejemplos hepatoprotectores se incluyen neominofágeno C, más potente, el ácido ursodesoxicólico y sho-saiko-to, etc.

15 Entre los ejemplos de fármacos antioxidantes se incluyen vitamina C, vitamina E, N-acetilcisteína, betaína y s-adenosilmetionina, etc.

20 Entre los ejemplos de fármacos antifibróticos se incluyen los fármacos antifibróticos indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la fibrosis pulmonar.

25 Entre los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la úlcera péptica inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos se incluyen, por ejemplo, las prostaglandinas, los antagonistas del receptor H2 y los inhibidores de la bomba de protones, etc.

Entre los ejemplos de prostaglandinas se incluyen misoprostol, citotec y cobiprostona, etc.

30 Entre los ejemplos de antagonistas del receptor H2 se incluyen cimetidina, tagamet, hidrocloreto de ranitidina, zantac, famotidina, gastar, nizatidina, acinon, hidrocloreto de acetato de roxatidina, altat, lafutidina, protecadina y stogar, etc.

35 Entre los ejemplos de los inhibidores de la bomba de protones se incluyen omepral, omeprazon, takepron, pariet, lansoprazol, omeprazol y rabeprazol, etc.

Entre los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la conjuntivitis alérgica se incluyen, por ejemplo, los fármacos antialérgicos y los fármacos esteroideos, etc.

40 Entre los ejemplos de fármacos antialérgicos se incluyen los fármacos antialérgicos indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica.

45 Entre los ejemplos de fármacos esteroideos se incluyen los fármacos esteroideos indicados como los otros medicamentos con el propósito de complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre la dermatitis atópica.

La proporción de masas del compuesto de la presente invención y los demás medicamentos no se encuentra específicamente limitada.

50 Puede administrarse cualquier combinación de dos o más tipos de otros medicamentos.

Además, entre los otros medicamentos para complementar y/o incrementar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención se incluyen no sólo los identificados hasta el momento sino también los que se identificarán basándose en el mecanismo anteriormente indicado.

60 Con el propósito anteriormente indicado, el compuesto de la presente invención, o una combinación del compuesto de la presente invención y otros medicamentos, puede administrarse normalmente por vía sistémica o local, habitualmente mediante administración oral o parenteral.

65 Las dosis que deben administrarse se determinan según, por ejemplo, la edad, el peso corporal, los síntomas, los efectos terapéuticos deseados, la vía de administración y la duración del tratamiento. Para el adulto humano, la dosis por persona generalmente es de entre 1 y 1.000 mg, mediante la administración oral, una a varias veces al día, y entre 0,1 y 100 mg, mediante administración parenteral (preferentemente gotas nasales, gotas oculares o pomadas), entre una y varias veces al día, o la administración continua durante 1 a 24 horas al día por una vena.

Tal como se ha indicado anteriormente, las dosis que deben utilizarse depende de diversas condiciones. Por lo tanto, existen casos en los que pueden utilizarse dosis inferiores o superiores a los intervalos indicados anteriormente.

5 Se administra el compuesto de la presente invención, o el agente de combinación del compuesto de la presente invención y los otros medicamentos, que se utiliza en forma de preparaciones sólidas para la utilización interna y preparaciones líquidas para la utilización interna para la administración oral, así como preparaciones para inyección, preparaciones externas, supositorios, gotas oculares, inhalaciones y similares para la administración parenteral.

10 Entre las preparaciones sólidas para la administración oral se incluyen tabletas, píldoras, cápsulas, polvos dispersables, gránulos y similares. Entre las cápsulas se incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas. Además, entre las tabletas se incluyen comprimidos sublinguales, parches orales, comprimidos de desintegración oral, etc.

15 Dicha preparación sólida para la utilización interna se prepara mediante un método de formulación utilizado comúnmente mediante la utilización de una o más sustancias activas sin modificación o en forma de una mezcla con un excipiente (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), un ligante (hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminato de metasilicato de magnesio, etc.), un agente desintegrante (glicolato de celulosa calcio, etc.), un lubricante (estearato de magnesio, etc.), un estabilizador y un solubilizador (ácido glutámico, ácido aspártico, etc.). En caso necesario, puede recubrirse con un agente de recubrimiento (sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.). Puede recubrirse con dos o más capas. Además, se encuentran comprendidas en el alcance de la invención cápsulas realizadas en un material absorbible, tal como gelatina.

25 Entre las formas líquidas para la administración oral se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En dichas formas, una o más de los compuestos activos puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en uno o más diluyentes utilizados comúnmente en la técnica (tales como agua, etanol o una mezcla de los mismos). Además, dichas formas líquidas pueden comprender además algunos aditivos, tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, aroma, conservante o agente tamponador.

30 En la administración parenteral, entre las formulaciones para la utilización externa se incluyen, por ejemplo, pomada, gel, crema, pasta, parche, linimento, agente aerosolizado, inhalación, spray, aerosoles, gotas oculares y espray nasal, etc. Incluyen uno o más de los compuestos activos y pueden prepararse mediante un método conocido o habitual.

35 El agente aerosolizado, inhalación y espray pueden comprender además de un diluyente, un estabilizador, tal como bisulfito sódico y un tampón de isotonización, tal como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico. El procedimiento de preparación de los esprays se describe en detalle en, por ejemplo, las patentes US nº 2.868.691 y nº 3.095.355.

40 Entre las inyecciones para la administración parenteral se incluyen las formas acuosas estériles, suspensiones, emulsiones y sólidas que se disuelven o se suspenden en uno o más solventes para la inyección inmediatamente antes de la utilización. En las inyecciones, pueden disolverse, suspenderse o emulsionarse en uno o más solventes uno o más de los compuestos activos. Los solventes pueden incluir agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol, por ejemplo etanol, o una mezcla de los mismos.

45 Las inyecciones pueden comprender algunos aditivos, tales como agentes estabilizadores, solubilizadores (tales como ácido glutámico, ácido aspártico o polisorbato-80 (marca registrada)), agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agente calmante, agentes tamponadores y conservante. Pueden esterilizarse en una etapa final o pueden prepararse mediante una manipulación aséptica. También pueden prepararse como formas sólidas estériles, por ejemplo productos liofilizados, que pueden disolverse en agua estéril o en algún otro diluyente o diluyentes estériles para la inyección inmediatamente antes de la utilización.

50 Entre las otras composiciones para la administración parenteral se incluyen supositorios para la administración intrarrectal y pesarios para la administración vaginal que comprende una o más de las sustancias activas y pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

55 Además, se proporcionan como referencia los documentos descritos mediante la descripción de la presente invención.

Ejemplos

60 La presente invención se explica a continuación basándose en ejemplos, aunque la presente invención no se encuentra limitada a los mismos.

65 Los solventes proporcionados entre paréntesis referentes a la separación cromatográfica y la CCF indican, cada uno, el solvente de elución o el solvente de resolución utilizado, y la proporción se expresó en volumen.

Los solventes entre paréntesis en la RMN muestran los solventes utilizados para las mediciones.

La nomenclatura utilizada en la descripción de la presente invención se basa en ACD/nombre (marca comercial registrada) (versión 6.00, fabricada por Advanced Chemistry Development Inc.).

Ejemplo 1: 2-acetil-1-naftoato de metilo

Bajo una atmósfera de argón se añadieron éter butil-vinílico (6,4 ml), acetato de paladio (II) (0,17 g), trifenilfosfina (0,39 g) y trietilamina (1,7 ml) a una solución de 2-trifluorometanometanosulfonilo-1-naftoato de metilo (3,34 g) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró con Celite (marca comercial) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió con tetrahidrofurano (200 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (200 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante diez minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada. El extracto obtenido se concentró tras el secado con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=75:25), proporcionando el compuesto del título (2,15 g), presentando los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,36 (hexano:acetato de etilo=3:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,70 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,52-7,68 (m, 2H), 7,85-8,06 (m, 4H).

Ejemplo 2: 2-(bromoacetil)-1-naftoato de metilo

Se añadió diisopropiletilamina (0,10 ml) y tribromuro de feniltrimetilamonio (747 mg) a una solución del compuesto preparada en el Ejemplo 1 (454 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=75:25), proporcionando el compuesto del título (325 mg), presentando los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,40 (hexano:acetato de etilo=3:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 4,07 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,57-7,70 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 7,97-8,10 (m, 2H).

Ejemplo 3: 2-imidazo[1,2-a]piridín-2-il-1-naftoato de metilo

Se añadió 2-aminopiridina (184 mg) a una solución del compuesto preparada en el Ejemplo 2 (321 mg) en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a 80°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada. El extracto obtenido se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=50:50), proporcionando el compuesto del título (145 mg), con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,37 (hexano:acetato de etilo=1:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 4,01 (s, 3H), 6,73-6,87 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 1H), 7,44-7,60 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,79-7,91 (m, 3H), 7,91-8,04 (m, 2H), 8,08-8,22 (m, 1H).

Ejemplo 4: 2-(3-formilimidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 3 (172 mg) se añadió a oxiclورو de fósforo (1,7 ml) y la mezcla de reacción suspendida se agitó a temperatura ambiente. Se añadió dimetilformamida (0,046 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 5,5 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada. El extracto obtenido se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (196 mg) con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,37 (hexano:acetato de etilo=1:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,82 (s, 3H), 7,11-7,22 (m, 1H), 7,52-7,68 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,78-7,87 (m, 1H), 7,91-8,00 (m, 1H), 8,01-8,13 (m, 2H), 9,58-9,71 (m, 1H), 9,95 (s, 1H).

Ejemplo 5: 2-[3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 4 (195 mg) se añadió a tetrahidrofurano (1,5 ml) y se suspendió. Se añadió

una solución de borohidruro sódico (34 mg) en agua (0,4 ml) a la mezcla de reacción en un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se agrupó la capa orgánica obtenida y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, secuencialmente. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=25:75), proporcionando el compuesto del título (186 mg) con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,27 (hexano:acetato de etilo=1:3);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,65 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,86 (d, 2H), 6,81-6,97 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,51-7,69 (m, 4H), 7,82-7,95 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,25-8,38 (m, 1H).

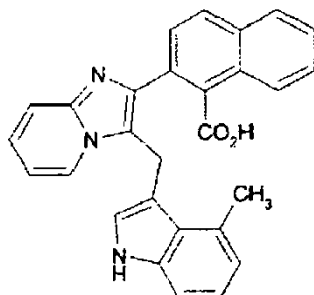
Ejemplo 6: 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoato de metilo

Se añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 5 (47 mg) y 4-metilindol (20 mg) a agua (0,25 ml) y se suspendió, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (0,024 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó a 95°C durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=25:75), proporcionando el compuesto del título (36 mg) con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,46 (hexano:acetato de etilo=1:3);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,82 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,34-6,50 (m, 1H), 6,65-6,78 (m, 1H), 6,87-7,00 (m, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,79-7,89 (m, 3H), 7,92-8,06 (m, 2H).

Ejemplo 7: ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico



Una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (0,4 ml) se añadió a una solución del compuesto preparad en el Ejemplo 6 (36 mg) en etanol (2 ml). La mezcla de reacción se irradió con un microondas y se agitó a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (0,4 ml). La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada. El extracto obtenido se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. Se obtuvo el compuesto de la presente invención (32 mg), con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,32 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,68 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,03-7,28 (m, 2H), 7,49-7,73 (m, 4H), 7,74-7,86 (m, 1H), 7,93-8,15 (m, 3H), 8,24-8,42 (m, 1H), 10,8 (s, 1H).

Ejemplo 8: 2-acetilbenzoato de metilo

Se añadió yoduro de metilo (66,85 g) y carbonato potásico (118,40 g) a una solución de ácido 2-acetilbenzoico (70,29 g) en dimetilformamida (500 ml) en un baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se filtró con Celite (marca comercial) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico al residuo obtenido y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. Se obtuvo el compuesto del título (72,24 g) con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,40 (hexano:acetato de etilo=3:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,54 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,45-7,61 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H).

Ejemplo 9 2-[3-(hidroximetil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridín-2-il]benzoato de metilo

5 Mediante una serie de reacciones del Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 5 utilizando 5-metil-2-aminopiridina en lugar de 2-aminopiridina y utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 8 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,13 (hexano:acetato de etilo=2:3);

10 RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,38 (s, 3H), 2,72 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,77 (d, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,37-7,61 (m, 4H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

Ejemplo 10: 1,4-dimetil-1H-indol

15 Se añadió yoduro de metilo (28,44 g) y carbonato de cesio (82,26 g) a una solución de 4-metilindol (22,08 g) en dimetilformamida (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró con Celite (marca comercial) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico al residuo obtenido y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada y se concentró bajo presión reducida tras el secado con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=100:0→85:15), proporcionando el compuesto del título (20,83 g), con los datos físicos siguientes:

25 CCF: Rf=0,79 (hexano:acetato de etilo=4:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,09-7,20 (m, 2H).

Ejemplo 11: ácido 2-[3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]-6-metilimidazo[1,2-a]piridín-2-il]benzoico

30 Mediante una serie de reacciones del Ejemplo 6→Ejemplo 7, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 10 en lugar de 4-metilindol y utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 9 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

35 CCF: Rf=0,22 (cloruro de metileno:metanol=10:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,89-7,05 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,18-7,35 (m, 3H), 7,42-7,61 (m, 2H), 7,89 (s, 1H).

Ejemplo 12: 2-[3-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]benzoato de metilo

Mediante una serie de reacciones del Ejemplo 2→Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 5, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 8 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, con los datos físicos siguientes:

45 CCF: Rf=0,45 (hexano:acetato de etilo=1:4);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,67 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,65-6,76 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 1H), 7,07-7,22 (m, 3H), 7,34-7,47 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 1H), 7,77-7,88 (m, 2H).

Ejemplo 13: ácido 2-[3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il]benzoico

Mediante una serie de reacciones del Ejemplo 6→Ejemplo 7, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 12 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5 y utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 10 en lugar de 4-metilindol, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

55 CCF: Rf=0,22 (acetato de etilo:metanol=4:1);

60 RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,62-4,85 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,86-6,97 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,34-7,56 (m, 4H), 7,69-7,79 (m, 1H), 7,89-8,00 (m, 1H), 8,28-8,37 (m, 1H).

Ejemplo 14: 1-etil-4-metil-1H-indol

Mediante un procedimiento igual a la reacción del Ejemplo 10, utilizando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el compuesto del título, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,48 (hexano:acetato de etilo=29:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,46 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 6,48-6,52 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,20 (d, 1H).

Ejemplo 15: ácido 2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico

Mediante una serie de reacciones del Ejemplo 6→Ejemplo 7, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 14 en lugar de 4-metilindol y utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 12 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,31 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,10 (t, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,92 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,97 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,31-7,56 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

Ejemplo 16: ácido 2-{6-fluoro-3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico

Mediante una serie de reacciones del Ejemplo 3→Ejemplo 4→Ejemplo 5→Ejemplo 6→Ejemplo 7, utilizando 5-fluoro-2-aminopiridina en lugar de 2-aminopiridina, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes.

CCF: Rf=0,43 (cloruro de metileno:metanol=10:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,69 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,35-7,49 (m, 1H), 7,53-7,67 (m, 3H), 7,69-7,81 (m, 1H), 7,91-8,06 (m, 3H), 8,41-8,50 (m, 1H), 10,7 (d, 1H).

Ejemplo 17: 7-cloro-5-fluoro-4-metil-1H-indol

Bajo una atmósfera de argón, se disolvió 4-cloro-2-fluoro-5-nitrotolueno (1,9 g) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -50°C. Se introdujo en la mezcla de reacción bromuro de vinil-magnesio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 40 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a -20°C durante 40 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución salina saturada. El extracto obtenido se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=95:5→91:9), proporcionando el compuesto del título (1,09 g), con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,50 (hexano:acetato de etilo=5:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,42 (d, 3H), 6,58 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 8,30 (br s, 1H).

Ejemplo 18: 5-fluoro-4-metil-1H-indol

El compuesto preparado en el Ejemplo 17 (500 mg) se disolvió con etanol (9 ml). Se añadió trietilamina (0,46 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó a temperatura ambiente. Bajo una atmósfera de argón se añadió Pd-C al 10% (al 50% húmedo, 50 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno a partir de la atmósfera de argón y se agitó durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se filtró con Celite (marca comercial) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=98:2→91:9), proporcionando el compuesto del título (355 mg), con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,37 (hexano:acetato de etilo=5:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,46 (d, 3H), 6,48-6,59 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H).

Ejemplo 19: ácido 2-{3-[(5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 6→Ejemplo 7, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 18 en lugar de 4-metilindol y utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 12 en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,56 (cloruro de metileno:metanol=10:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,66 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,29-7,38 (m,

1H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H).

Ejemplo 20: sal hidrocloreto de ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico

5 El compuesto preparado en el Ejemplo 7 (190 mg) se disolvió con ácido clorhídrico 4 N/1,4-dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió con metanol y se concentró nuevamente bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

10 CCF: Rf=0,38 (cloruro de metileno:metanol=6:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,65 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,29-7,49 (m, 1H), 7,59-7,78 (m, 3H), 7,78-8,23 (m, 5H), 8,44-8,67 (m, 1H), 10,8 (d, 1H).

15 Ejemplo 21: sal sódica de ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico

Una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (11,6 ml) se añadió a una solución del compuesto preparada en el Ejemplo 7 (5,0 g) en etanol (100 ml)/agua (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida tras enfriarla hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) y etanol (10 ml) al residuo obtenido y la mezcla de reacción se sometió a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró el cristal precipitado. El cristal obtenido se secó a 100°C bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

25 CCF: Rf=0,50 (cloruro de metileno:metanol:ácido acético=9:1:0,1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,66 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,73-6,81 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,33-7,50 (m, 3H), 7,55-7,69 (m, 2H), 7,73-7,83 (m, 1H), 7,99-8,17 (m, 2H), 10,6 (s, 1H).

30 Ejemplo 22: sal sódica de ácido 2-{3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico

Mediante un procedimiento igual a la reacción del Ejemplo 21, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 13, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

35 CCF: Rf=0,57 (cloruro de metileno:metanol:ácido acético=9:1:0,1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,65 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,66-6,83 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,05-7,23 (m, 4H), 7,28 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

40 Ejemplo 23-(1)-(4)

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 10→Ejemplo 7→Ejemplo 20, utilizando los haluros de alquilo correspondientes en lugar de yoduro de metilo, se obtuvieron los compuestos de la presente invención, con los datos físicos siguientes (a este respecto, se obtuvo el Ejemplo 23-(4) mediante el mismo procedimiento que la serie de reacciones del Ejemplo 10→Ejemplo 7).

Ejemplo 23-(1): sal hidrocloreto de ácido 2-{3-[(4-metil-1-(2-propanil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico

50 CCF: Rf=0,35 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,10 (d, 6H), 2,68 (s, 3H), 4,31-4,60 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,84-7,02 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,24-7,41 (m, 1H), 7,48-7,73 (m, 4H), 7,86-8,12 (m, 3H), 8,25 (d, 1H).

55 Ejemplo 23-(2): sal hidrocloreto de ácido 2-{3-[(4-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico

CCF: Rf=0,40 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

60 RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 0,58 (t, 3H), 1,34-1,58 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22-7,35 (m, 1H), 7,49-7,72 (m, 4H), 7,87-8,09 (m, 3H), 8,19 (d, 1H).

Ejemplo 23-(3): sal hidrocloreto de ácido**2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico**

CCF: Rf=0,51 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,06 (t, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,91-7,02 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,34-7,47 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,62-7,75 (m, 2H), 7,81-7,95 (m, 1H), 7,96-8,16 (m, 4H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 23-(4): ácido**2-[3-{(4-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,52 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,12-2,27 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,20-3,35 (m, 4H), 4,01 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,23-7,36 (m, 1H), 7,47-7,73 (m, 4H), 7,88-7,98 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Ejemplo 24: ácido 2-{3-[(5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 6→Ejemplo 7, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 18 en lugar de 4-metilindol, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,69 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,56 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,77-6,91 (m, 2H), 7,02-7,13 (m, 1H), 7,18-7,30 (m, 1H), 7,45-7,66 (m, 4H), 7,79-7,94 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 10,8 (s, 1H).

Ejemplo 25:**2-[3-{(4-metil-1-[2-(tetrahidro-2H-pirán-2-iloxi)etil]-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoato de metilo**

Mediante un procedimiento igual al de la reacción del Ejemplo 10, utilizando 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirán en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el compuesto del título, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,33 (hexano:acetato de etilo=1:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,17-1,63 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,27-3,38 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 2H), 3,83-3,94 (m, 4H), 4,02-4,21 (m, 2H), 4,32-4,40 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,72 (td, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,09-7,24 (m, 3H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,62-7,71 (m, 2H), 7,78-7,91 (m, 3H), 7,96-8,05 (m, 1H).

Ejemplo 26: 2-(3-{[1-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 25 (390 mg) se disolvió en ácido acético (12 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N tras enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada. El extracto obtenido se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo=80:20→50:50→0:100, acetato de etilo:metanol=95:5→90:10), proporcionando el compuesto del título (320 mg), con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,22 (hexano:acetato de etilo=1:4);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,49 (s, 3H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,74-4,81 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,74 (td, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 7,08-7,24 (m, 3H), 7,45-7,59 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,79-7,91 (m, 3H), 7,94-8,02 (m, 1H).

Ejemplo 27: sal hidrocloreto de ácido**2-(3-{[1-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico**

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 7→Ejemplo 20, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 26, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,23 (cloroformo:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,62 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,90-7,01 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,36-7,49 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,64-7,78 (m, 2H), 7,87-8,17 (m, 5H), 8,63 (d, 1H).

Ejemplo 28:

2-[3-({1-[3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoato de metilo

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 16 mg) a una solución del compuesto preparada en el Ejemplo 6 (150 mg) en dimetilformamida (3,4 ml) sobre un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante unos cuantos minutos. Se añadió epibromohidrina (35 µl) a la mezcla de reacción sobre el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (=0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y ésta se acidificó. Se lavó la capa acuosa con cloruro de metileno y se basificó con solución acuosa de hidróxido sódico 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (130 mg), con los datos físico siguientes:

CCF: Rf=0,45 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,01 (dd, 1H), 2,08-2,16 (m, 7H), 2,80 (s, 3H), 3,25 (br, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,45-7,59 (m, 2H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,77-7,91 (m, 3H), 8,00 (d, 1H).

Ejemplo 29: sal sódica de ácido

2-[3-({1-[3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 7→Ejemplo 21, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 28, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,32 (acetato de etilo:ácido acético:agua=3:1:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1,93-2,06 (m, 8H), 2,66 (s, 3H), 3,60-3,81 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,16-5,28 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,87-6,97 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 2H), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,72-7,83 (m, 1H), 8,02-8,18 (m, 2H).

Ejemplo 30: 2-(3-({1-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoato de metilo

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 16 mg) a una solución del compuesto preparada en el Ejemplo 6 (150 mg) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante unos cuantos minutos. Se añadió glicidol (0,1 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó a 80°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución salina saturada. El extracto obtenido se concentró bajo presión reducida tras secar con sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (columna:columna principal L, columna de inyección S (fabricada por Yamazen Co.), acetato de etilo:metanol=100:0→90:10), proporcionando el compuesto del título (68 mg), con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,45 (acetato de etilo);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,80 (s, 3H), 3,29 (dd, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,06-7,24 (m, 3H), 7,45-7,59 (m, 2H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,80-7,91 (m, 3H), 7,96 (d, 1H).

Ejemplo 31: sal hidrocloreto de ácido

2-(3-({1-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 7→Ejemplo 20, utilizando el compuesto preparado en el Ejemplo 30, se obtuvo el compuesto de la presente invención, con los datos físicos siguientes:

CCF: Rf=0,36 (cloruro de metileno:metanol=9:1);

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2,63 (s, 3H), 3,07-3,27 (m, 2H), 3,51-3,63 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,21-7,38 (m, 1H), 7,55-8,19 (m, 8H), 8,39-8,56 (m, 1H).

Ejemplo 32(1)-(47)

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 10→Ejemplo 7, utilizando los haluros de alquilo correspondientes en lugar de yoduro de metilo, se obtuvieron los compuestos de la presente invención, con los datos físicos siguientes.

Ejemplo 32-(1): ácido**2-[3-({1-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,39 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,39 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,95-3,00 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,05-7,06 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83-7,89 (m, 3H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 32-(2): ácido**2-[3-({1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,24 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,81-1,92 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,63-6,67 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,74-7,82 (m, 3H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 32-(3): ácido**2-[3-({4-metil-1-[2-(pirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,50 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,79-1,90 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,82-3,00 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 2H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(4): ácido**2-[3-({4-metil-1-[2-(1-metilpirrolidín-2-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,23 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,19-1,28 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,83-2,88 (m, 1H), 3,87-3,91 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(5): ácido**2-[3-({4-metil-1-[2-(piperidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,53 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,54-1,66 (m, 2H), 1,72-1,85 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,97-3,12 (m, 4H), 3,37-3,46 (m, 2H), 4,28-4,41 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,84-6,93 (m, 1H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 32-(6): ácido 2-[3-({4-metil-1-(2-fenoxietil)-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,70 (cloroformo:metanol:ácido acético=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,65 (s, 3H), 4,12-4,18 (m, 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,63-6,71 (m, 4H), 6,85-6,95 (m, 4H), 7,13 (dd, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 32-(7): ácido**2-[3-({1-[(3R)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,50 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,81-1,87 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,88-4,06 (m, 2H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(8): ácido**2-[3-{{1-[2-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,50 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,81-1,87 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,88-4,06 (m, 2H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,47-7,59 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(9): ácido**2-[3-{{1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,50 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,64 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,81-6,87 (m, 3H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,03-8,05 (m, 2H).

Ejemplo 32-(10): ácido**2-[3-{{1-[2-(4-metil-1-[2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)etil]-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,49 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 0,99-1,10 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 1H), 1,36-1,39 (dd, 2H), 1,43-1,48 (dt, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,65-3,69 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,86 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 32-(11): ácido**3-[3-{{1-[2-(2,3-dihidro-1-benzofurán-5-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,54 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,64 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H).

Ejemplo 32-(12): ácido 2-[3-{{1-[2-(4-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,53 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,80-1,87 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,87 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 3H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,48-7,60 (m, 4H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 32-(13): ácido**2-[3-{{1-[4-metil-1-(piperidín-4-ilmetil)-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,53 (cloroformo:etanol:agua=3:7:4);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 0,99-1,11 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,40-2,50 (d, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,91-2,94 (m, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,07-8,08 (m, 2H).

Ejemplo 32-(14): ácido 2-[3-{{1-[1-(3-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,23 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,63-1,69 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H).

Ejemplo 32-(15): ácido**2-[3-{{1-[2-(dipropán-2-ilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,35 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 0,68 (d, 12H), 2,71 (s, 3H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,15-3,62 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,73

(s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 4H), 7,92-8,02 (m, 3H), 8,17 (d, 1H).

Ejemplo 32-(16): ácido

2-[3-({4-metil-1-[2-(piperazín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,44 (cloroformo:etanol:agua=3:7:4);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,31-2,33 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,62-2,69 (m, 7H), 3,97 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,86-7,91 (m, 2H), 8,05-8,07 (m, 2H).

Ejemplo 32-(17): ácido

2-[3-({4-metil-1-[2-(2-oxopirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,44 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,48-1,55 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 4H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 32-(18): ácido

2-[3-({1-[2-(1,1-dioxidotiormofolín-4-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,26 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,63 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,71-2,78 (m, 8H), 3,95 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,86 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 32-(19): ácido

2-[3-({1-[2-(3,4-dihidroisoquinolín-2(1H)-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,43 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,55-2,57 (m, 4H), 2,62-2,66 (m, 5H), 3,46 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,70-6,73 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,08 (d, 1H).

Ejemplo 32-(20): ácido

2-[3-({1-[2-(dietilamino)etoxi]etil}-4-metil-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,15 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 0,85 (t, 6H), 2,41 (q, 4H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 4H), 7,87 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H).

Ejemplo 32-(21): ácido

2-[3-({4-metil-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,36 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,62-2,66 (m, 5H), 3,62 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,87 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,08 (d, 1H).

Ejemplo 32-(22): ácido

2-[3-({1-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,08 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,13 (s, 6H), 2,32 (t, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,87-7,91 (m, 2H), 8,07-8,10 (m, 2H).

Ejemplo 32-(23): ácido**2-[3-{{[4-metil-1-(4-metilpent-3-en-1-il)-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,69 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,30 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,19 (dt, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,90 (t, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,87-7,91 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(24): ácido**2-[3-{{[1-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,66 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,67 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,77-6,83 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 7,06-7,14 (m, 3H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Ejemplo 32-(25): ácido**2-[3-{{[4-metil-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,61 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,63 (s, 3H), 4,24-4,32 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 5,89-5,90 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 4H), 7,89-7,94 (m, 2H), 8,01-8,03 (m, 2H).

Ejemplo 32-(26): ácido**2-[3-{{[1-[2-(azepán-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,67 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,35-1,41 (m, 8H), 2,44-2,50 (m, 4H), 2,63-2,66 (m, 5H), 3,92 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 4H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 32-(27): ácido**2-[3-{{[4-metil-1-[2-[metil(fenil)amino]etil]-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,66 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,48 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,45 (d, 2H), 6,53-6,57 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,83 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H).

Ejemplo 32-(28): ácido**2-[3-{{[1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,52 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,63 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,73-6,75 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 4H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H).

Ejemplo 32-(29): ácido**2-[3-{{[4-metil-1-[2-(piridín-4-il)etil]-1H-indol-3-il]metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,60 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,61 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,22-8,24 (m, 3H).

Ejemplo 32-(30): ácido**2-[3-({1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,63 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,64 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 32-(31): ácido**2-[3-({4-metil-1-[2-(tiofén-3-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,67 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,64 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,86 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,04-8,07 (m, 2H).

Ejemplo 32-(32): ácido**2-[3-({4-metil-1-[2-(tiofén-2-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,68 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,64 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,86 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H).

Ejemplo 32-(33): ácido**2-[3-({4-metil-1-(3-metilbut-3-en-1-il)-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,64 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,53 (s, 3H), 2,22 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,97 (t, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 4H), 7,89 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(34): ácido**2-[3-({4-metil-1-[2-(2-oxoimidazolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,57 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,65 (s, 3H), 2,88-2,90 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 4H), 7,89-7,93 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 32-(35): ácido 2-[3-({1-(but-3-en-1-il)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,63 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,23-2,29 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,77-4,85 (m, 2H), 5,50-5,61 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 4H), 7,87-7,92 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(36): ácido**2-[3-({4-metil-1-[(3Z)-pent-3-en-1-il]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,67 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,29 (d, 3H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 4,7 (s, 2H), 5,12-5,17 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 4H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(37): ácido**2-[3-({4-metil-1-[3-(piridín-2-il)propil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,60 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,91-1,98 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,49-7,60 (m, 5H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 32-(38): ácido

2-(3-([1-(3,4-dihidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

CCF: Rf=0,49 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,46-1,55 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,10-3,33 (m, 3H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H).

Ejemplo 32-(39): ácido

2-[3-([1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il]metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico

CCF: Rf=0,43 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,00 (t, 6H), 2,68-3,00 (m, 9H), 4,08-4,10 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,04-7,05 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,19 (d, 1H).

Ejemplo 32-(40): ácido 2-(3-([1-(4-fluorobutil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

CCF: Rf=0,50 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,35-1,46 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 4,15-4,18 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(41): ácido

2-(3-([4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indol-3-il]metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

CCF: Rf=0,47 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,71-1,78 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 32-(42): ácido 2-(3-([1-(4-hidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

CCF: Rf=0,24 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,18-1,27 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H).

Ejemplo 32-(43): ácido 2-(3-([1-(3-fluoropropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

CCF: Rf=0,58 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,81-1,93 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,10-4,13 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H).

Ejemplo 32-(44): ácido

2-(3-([4-metil-1-(tetrahidro-2H-pirán-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

CCF: Rf=0,61 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,26-1,33 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,65-3,90 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Ejemplo 32-(45): ácido**2-[3-{{4-metil-1-[3-(piridín-3-il)propil]-1H-indol-3-il}metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,62 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,80-1,88 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,49-7,60 (m, 4H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,32 (d, 1H).

Ejemplo 32-(46): ácido**2-[3-{{4-metil-1-[3-(piridín-4-il)propil]-1H-indol-3-il}metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,62 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,81-1,88 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 4H), 7,86-7,90 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,32 (d, 2H).

Ejemplo 32-(47): ácido**2-[3-{{1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico**

CCF: Rf=0,52 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 1,95-2,02 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,87-7,91 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Ejemplo 33-(1)-(4)

Mediante la serie de reacciones del Ejemplo 30→Ejemplo 7, utilizando los derivados epóxido correspondientes en lugar de glicidol, se obtuvieron los compuestos de la presente invención, con los datos físicos siguientes.

Ejemplo 33-(1): ácido 2-(3-{{1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico

CCF: Rf=0,49 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 0,86 (d, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 33-(2): ácido**2-(3-{{1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico**

CCF: Rf=0,51 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 2,64 (s, 3H), 3,06-3,09 (m, 5H), 3,72-3,82 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,45-7,58 (m, 4H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,06-8,10 (m, 2H).

Ejemplo 33-(3): ácido**2-(3-{{1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico**

CCF: Rf=0,49 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (DMSO-D₆): δ 0,93 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 4H), 7,88-7,93 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Ejemplo 33-(4): ácido**2-(3-{{1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil}imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico**

CCF: Rf=0,59 (cloroformo:metanol:amonio acuoso=79:20:1);

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,68 (s, 3H), 3,51-3,67 (m, 2H), 3,73-3,90 (m, 1H), 3,95-4,09 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,61-6,70 (m, 4H), 6,77-7,17 (m, 8H), 7,33-8,03 (m, 6H).

Ejemplos de experimento farmacológico**Ejemplo 1 de experimento farmacológico: medición de la actividad inhibidora de enzima quimasa humano**

5 Se almacenó quimasa humana pura (en adelante denominada quimasa, East Coast Biologics) en un congelador a -20°C y se diluyó con agua destilada inmediatamente antes de la utilización. Se preparó N-succinil-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilida (en adelante denominado sustrato peptídico, Sigma Aldrich) con dimetilsulfóxido (en adelante denominado DMSO) como solución 50 mmoles/l y se almacenó en un congelador a -20°C. Se prepararon el compuesto de la presente invención y los compuestos comparativos con DMSO como
 10 soluciones 10 mmoles/l y se almacenaron en un congelador a -20°C. El día de las mediciones se diluyeron las soluciones del compuesto de la presente invención y el compuesto comparativo en etapas con DMSO al 50% hasta 10 veces la concentración la concentración diana final y se prepararon las soluciones. Se añadieron soluciones de 10 µl de los compuestos de la presente invención y los compuestos comparativos y 80 µl de solución de un sustrato peptídico (concentración final: 2,5 mmoles/l) diluido con tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mmoles/l, NaCl 150 mmoles/l, 50 unidades/ml de heparina (pH 7,6)) a una microplaca de 96 pocillos, y se incubaron durante 10 minutos a 37°C. Se añadieron 10 µl de quimasa hasta una concentración final de 0,1 µg/l para iniciar la actividad enzimática. Se realizó un seguimiento de la absorbancia a 405 nm durante 5 minutos a intervalos de 30 segundos y se midió la velocidad de la reacción ($\Delta m D.O./minuto$). Se añadieron 10 µl de DMSO al 50% al pocillo de control y el pocillo de blanco en lugar de las soluciones del compuesto de la presente invención y el compuesto comparativo. Además, se
 20 añadieron 10 µl de agua destilada al pocillo de blanco en lugar de quimasa. Dado 100% el valor de la velocidad de reacción del pocillo de control menos la velocidad de reacción del pocillo de blanco, se calcularon las velocidades de reacción de los pocillos que contenían el compuesto de la presente invención y los compuestos comparativos como porcentajes. La concentración del compuesto de la presente invención y la concentración del compuesto comparativo a la que 50% y 90% de la actividad enzimática resulta inhibida se muestran como el valor de IC_{50} y el valor de IC_{90} .

Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 1, se demuestra que el compuesto de la presente invención presenta una actividad inhibidora de la quimasa humana extremadamente potente en comparación con la actividad inhibidora de la quimasa humana del compuesto del Ejemplo 2 indicada en el documento de patente nº 1, ácido (4-[3-(4-metil-benzo[b]tiofén-3-ilmetil)-imidazo[1,2-a]piridín-2-il]sulfanil]butanoico (compuesto comparativo nº 2)),
 30 compuesto nº 18, ácido (2-([1-(1-naftilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]tio)benzoico (compuesto comparativo nº 3)) y compuesto nº 26, ácido (2-([1-(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]-1H-bencimidazol-2-il]tio)benzoico (compuesto comparativo nº 4)) descrito en el documento de patente nº 2, y el compuesto de la Tabla 1 descrito en el documento de patente nº 3, ácido (4-(1-((4-metilbenzotiofén-3-il)metil)bencimidazol-2-iltio)butanoico (compuesto comparativo nº 1).

[Tabla 1]

	Actividad inhibidora de quimasa humana	
	IC_{50} (µM)	IC_{90} (µM)
Ejemplo 7	0,001	0,063
Ejemplo 11	0,023	0,27
Ejemplo 13	0,028	0,20
Ejemplo 15	0,030	0,24
Ejemplo 16	0,001	0,006
Ejemplo 19	0,011	0,12
Ejemplo 23-(4)	0,002	0,008
Compuesto comparativo nº 1	0,11	0,84
Compuesto comparativo nº 2	0,34	2,8
Compuesto comparativo nº 3	0,13	1,6
Compuesto comparativo nº 4	0,075	0,79

Ejemplo 2 de experimento farmacológico: medición de la toxicidad celular utilizando líneas celulares de cáncer hepático humano HepG2

Se sembraron células HepG2 en una placa de 96 pocillos recubierta con colágeno hasta una densidad celular de 15.000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche a 37°C en un recipiente de cultivo con 5% de CO_2 , 95% de
 45 aire. A continuación se expusieron las células al compuesto de la presente invención y a los compuestos comparativos durante 24 horas. Se disolvieron el compuesto de la presente invención y los compuestos comparativos en DMSO y después se diluyeron 100 veces con líquido de cultivo que comprendía L-glutamina, aminoácidos no esenciales y suero de feto bovino al 1%, los cuales se añadieron a medio esencial mínimo (MEM). Las concentraciones de tratamiento del compuesto de la presente invención y de los compuestos comparativos eran
 50 0, 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 µmoles/l. Tras 24 horas de exposición, se midió la concentración de ATP en las células con un kit de ensayo luminiscente Celltiter Glo (Promega) y se evaluaron los efectos de toxicidad celular del compuesto de la presente invención y de los compuestos comparativos. Las células se disolvieron con el tampón de

ensayo en el kit de medición y se midió la concentración del ATP liberado de las células basándose en la actividad del enzima luciferina-luciferasa. Se midió la emisión de luz con un lector de placas SpectraMax (Molecular Device). Los efectos de toxicidad celular del compuesto de la presente invención y de los compuestos comparativos se representan como las concentraciones (IC₁₀ e IC₅₀) que suprimían 10% y 50% de la emisión de luz. Es decir, se calculó el valor de IC₁₀ como la concentración que producía toxicidad en 10% de las células HepG2 y se calculó el valor de IC₅₀ como la concentración que producía toxicidad en 50% de las células.

Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 2, la proporción entre la toxicidad de las células HepG2 (mostrada en la Tabla 2) y la actividad inhibidora de la quimasa humana (mostrada en la Tabla 1) utilizando el compuesto de la presente invención (IC₅₀(toxicidad para las células HepG2)/IC₅₀(actividad inhibidora de la quimasa humana)), IC₁₀(toxicidad para las células HepG2)/(IC₉₀ (actividad inhibidora de la quimasa humana)) era mucho mayor que utilizando los compuestos comparativos. De esta manera, el compuesto de la presente invención puede ser un fármaco que reduzca en gran medida el riesgo de hepatotoxicidad al utilizarlo como agente para prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por la quimasa.

[Tabla 2]

	Toxicidad celular en líneas celulares de cáncer hepático humano HepG2		Proporción entre la toxicidad para células HepG2 (Tabla 2) y la actividad inhibidora de quimasa humana (Tabla 1)	
	IC ₅₀ (μM)	IC ₁₀ (μM)	IC ₅₀ (datos de toxicidad celular)/IC ₅₀ (datos de actividad inhibidora de quimasa)	IC ₁₀ (datos de toxicidad celular)/IC ₉₀ (datos de actividad inhibidora de quimasa)
Ejemplo 7	132	58	132.000	921
Ejemplo 11	>400	248	17.391	919
Ejemplo 13	424	135	15.143	675
Ejemplo 15	267	115	8.900	479
Ejemplo 16	131	29	131.000	4.833
Ejemplo 19	247	70	22.455	583
Ejemplo 23-(4)	173	79	86.500	9.875
Ejemplo comparativo 1	81	45	736	54
Ejemplo comparativo 2	219	66	644	24
Ejemplo comparativo 3	40	29	308	18
Ejemplo comparativo 4	84	53	1.120	67

Ejemplo 3 de experimento farmacológico: experimento de estabilidad utilizando microsomas hepáticos humanos

Se diluyeron 5 μl del compuesto de la presente invención y de cada compuesto comparativo (solución de DMSO 10 mmoles/l) con 195 μl de solución acuosa de acetonitrilo al 50% con el fin de preparar soluciones de 250 μmoles/l del compuesto de la presente invención y del compuesto comparativo. Se añadieron 245 μl de 0,5 mg/ml de microsomas hepáticos humanos (0,1 moles/l de solución de tampón fosfato, pH 7,4) que contenía cofactor NADPH (solución A de sistema de regeneración de NADPH (BD Bioscience) y solución B de sistema de regeneración de NADPH (BD Bioscience), cada una diluida 10 veces y 50 veces con 0,1 moles/l de tampón fosfato de pH 7,4 (NADP + 2,6 mmoles/l)) a un recipiente de reacción que había sido previamente calentado a 37°C en un baño de agua y se preincubó durante 5 minutos, seguido de la adición de 5 μl de solución del compuesto de la presente invención y del compuesto comparativo para iniciar una reacción (concentración final: 5 μmoles/l). Inmediatamente después del inicio se recogieron 20 μl y se añadieron 20 μl a 180 μl de acetonitrilo que contenía E.I. (estándar interno (warfarina)) para terminar la reacción. Se añadieron 180 μl de solución acuosa de acetonitrilo al 50% a dichos 20 μl en una placa con un filtro de exclusión de proteínas, se agitaron y se filtraron mediante succión. El filtrado se utilizó como una muestra estándar. Tras incubar la solución de reacción durante 15 minutos, se recogieron 20 μl de una solución de microsomas hepáticos y se añadieron a 180 μl de acetonitrilo que contenía E.I. (estándar interno (warfarina)) con el fin de terminar la reacción. Se añadieron 180 μl de solución acuosa de acetonitrilo al 50% a dichos 20 μl en una placa con un filtro de exclusión de proteínas, se agitaron y se filtraron mediante succión. El filtrado se utilizó como muestra de reacción. Se calculó la proporción de supervivencia (%) mediante la inyección de 5 μl de solución de muestra en un CL-EM/EM (Thermo Scientific Discovery Max), dividiendo la proporción del área del pico de la muestra de reacción (el compuesto de la presente invención y el compuesto comparativo/E.I.) por la proporción de área del pico de la muestra estándar, y multiplicando por 100.

Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 3, el compuesto de la presente invención presentaba una estabilidad uniformemente elevada con respecto a los microsomas hepáticos humanos, indicando una estabilidad metabólica extremadamente elevada.

[Tabla 3]

	Estabilidad con respecto a Ms hepáticos humanos (%)
Ejemplo 7	93
Ejemplo 11	86
Ejemplo 13	93
Ejemplo 15	87
Ejemplo 16	88
Ejemplo 19	100
Ejemplo 23-(4)	100

5 Ejemplo de formulación

Ejemplo de formulación 1

10 Se mezclaron los componentes siguientes en un método convencional y se troquelaron para obtener 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico	100 g
Carboximetilcelulosa calcio (agente desintegrante)	20 g
Estearato de magnesio (agente lubricante)	10 g
Celulosa microcristalina	870 g

Ejemplo de formulación 2

15 Se mezclaron los componentes siguientes en un método convencional, seguido de la filtración con un filtro de eliminación del polvo. El filtrado resultante en una cantidad de 5 ml se cargó en una ampolla y la mezcla resultante se esterilizó por calor con un autoclave, obteniendo 10.000 ampollas que contenían 20 mg de principio activo en cada ampolla.

ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico	200 g
Manitol	20 g
Agua destilada	50 l

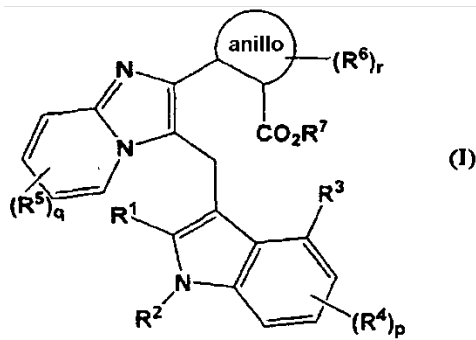
20

Aplicabilidad industrial

25 El compuesto de la presente invención presenta actividad inhibidora de quimasa y resulta eficaz para prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa, tales como las enfermedades de la piel, las enfermedades circulatorias, las enfermedades del sistema digestivo, las enfermedades respiratorias, las enfermedades hepáticas, las enfermedades oculares, o similares.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I):



en la que



representa un anillo de benceno o un anillo de naftaleno o un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros;

R^1 representa un átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo difluorometilo, átomo de flúor o átomo de cloro;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{11} , alquenilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{11} , o alquinilo C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{11} ;

R^{11} representa:

(i) un átomo de halógeno,

(ii) OR^8 ,

en la que R^8 es (1) un átomo de hidrógeno, (2) grupo alquilo C_{1-3} , (3) grupo haloalquilo C_{1-3} , (4) un carbociclo C_{5-6} , (5) un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de nitrógeno, 1 átomo de oxígeno y/o 1 átomo de azufre opcionalmente oxidado, o (6) grupo alquilo C_{1-3} sustituido con un grupo hidroxilo, grupo alcoxi C_{1-3} o NR^9R^{10} , en la que R^9 y R^{10} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-3} o grupo fenilo,

(iii) NR^9R^{10} , en el que R^9 y R^{10} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo fenilo,

(iv) un carbociclo C_{5-6} sustituido opcionalmente con por lo menos uno seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo metilo, o

(v) un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 a 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 2 átomos de azufre opcionalmente oxidados, sustituidos opcionalmente con por lo menos un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, un grupo oxo y un grupo metilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-2} , un grupo haloalquilo C_{1-2} o un átomo de halógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo haloalquilo C_{1-3} o un átomo de halógeno;

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo haloalquilo C_{1-3} o un átomo de halógeno;

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alilo, un grupo tricloroetilo, un grupo bencilo, un grupo fenacilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo tritilo o un grupo 2-clorotritilo;

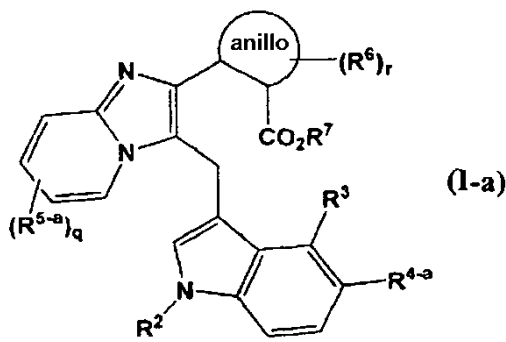
p es un numero entero de 1 a 3;

q es un número entero de 1 a 4; y
r es un número entero de 1 a 6;

- 5 pero cuando cada p, q y r representan números enteros de 2 o más, R^4 , R^5 y R^6 pueden ser, cada uno independientemente, iguales o diferentes,

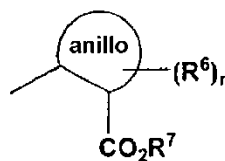
una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (I-a):

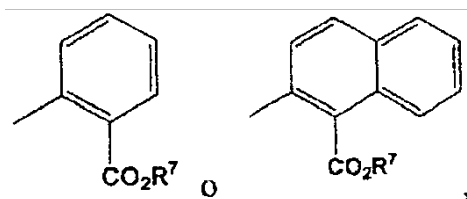


- 15 en la que R^{4-a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^{5-a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de flúor, y los otros símbolos presentan el mismo significado que en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:



- 20 es



- 25 en el que todos los símbolos presentan el mismo significado que en la reivindicación 1.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{12} , alqueno C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{12} , o alquino C_{2-10} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{12} , y R^{12} representa un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo dimetilamino, grupo pirrolidinilo, grupo N-metilpirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo fenoxi sustituido opcionalmente con átomos de halógeno, grupo fenilo sustituido opcionalmente con átomos de halógeno, grupo tetrahidropirranilo, grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, grupo tiofenilo, grupo diisopropilamino, grupo metil(fenil)amino, grupo piperadinilo, grupo 2-oxo-1-pirrolidinilo, grupo morfolinilo, grupo 1,1-dioxotiomorfolinilo, grupo imidazolilo, grupo piridilo, grupo 2-metoxietilenoxi, grupo dimetilaminoetilenoxi, grupo dietilaminoetilenoxi, grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, grupo azepanilo, grupo pirazolilo, grupo 2-oxoimidazolidinilo, grupo dietilamino, grupo metoxi o grupo N-metilpirazolilo.

5. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^2 representa un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 6 de R^{12} , grupo alqueno C_{2-6} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{12} , o grupo alquino C_{2-6} sustituido opcionalmente con 1 a 6 de R^{12} y R^{12} se define tal como en la reivindicación 4.

6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^7 es un átomo de hidrógeno.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) se selecciona de

entre el grupo que consiste en:

- (1) ácido 2-{3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 5 (2) ácido 2-{3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]-6-metilimidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- (3) ácido 2-{3-[(1,4-dimetil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- 10 (4) ácido 2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- (5) ácido 2-{6-fluoro-3-[(4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (6) ácido 2-{3-[(5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}benzoico,
- 15 (7) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (8) ácido 2-{3-[(4-metil-1-(2-propanil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (9) ácido 2-{3-[(4-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 20 (10) ácido 2-{3-[(1-etil-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (11) ácido 2-{3-[(5-fluoro-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 25 (12) ácido 2-{3-[(1-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (13) ácido 2-{3-[(1-[3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 30 (14) ácido 2-{3-[(1-(2,3-dihidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (15) ácido 2-{3-[(1-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (16) ácido 2-{3-[(1-[3-(dimetilamino)propil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 35 (17) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(pirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (18) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(1-metilpirrolidín-2-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 40 (19) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(piperidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (20) ácido 2-{3-[(4-metil-1-(2-fenoxietil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (21) ácido 2-{3-[(1-[(3R)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 45 (22) ácido 2-{3-[(1-[(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (23) ácido 2-{3-[(1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 50 (24) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-pirán-4-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (25) ácido 2-{3-[(1-[2-(2,3-dihidro-1-benzofurán-5-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 55 (26) ácido 2-{3-[(4-metil-1-(3-fenilpropil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (27) ácido 2-{3-[(4-metil-1-(piperidín-4-ilmetil)-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (28) ácido 2-{3-[(1-(3-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 60 (29) ácido 2-{3-[(1-[2-(dipropán-2-ilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- (30) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(piperazín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,
- 65 (31) ácido 2-{3-[(4-metil-1-[2-(2-oxopirrolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il)metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-naftoico,

- (32) ácido 2-[3-({1-[2-(1,1-dioxidiotiomorfólin-4-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 5 (33) ácido 2-[3-({1-[2-(3,4-dihidroisoquinolín-2(1H)-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (34) ácido 2-[3-({1-[2-(2-(dietilamino)etoxi)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 10 (35) ácido 2-[3-({4-metil-1-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (36) ácido 2-[3-({1-[2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (37) ácido 2-[3-({4-metil-1-(4-metilpent-3-en-1-il)-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 15 (38) ácido 2-[3-({1-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (39) ácido 2-[3-({4-metil-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (40) ácido 2-[3-({1-[2-(azepán-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 20 (41) ácido 2-[3-({4-metil-1-[2-[metil(fenil)amino]etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (42) ácido 2-[3-({1-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 25 (43) ácido 2-[3-({4-metil-1-[2-(piridín-4-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (44) ácido 2-[3-({1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (45) ácido 2-[3-({4-metil-1-[2-(tiofén-3-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 30 (46) ácido 2-[3-({4-metil-1-[2-(tiofén-2-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (47) ácido 2-[3-({4-metil-1-(3-metilbut-3-en-1-il)-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 35 (48) ácido 2-[3-({4-metil-1-[2-(2-oxoimidazolidín-1-il)etil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (49) ácido 2-[3-({1-(but-3-en-1-il)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (50) ácido 2-[3-({4-metil-1-[(3Z)-pent-3-en-1-il]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 40 (51) ácido 2-[3-({4-metil-1-[3-(piridín-2-il)propil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (52) ácido 2-[3-({1-(3,4-dihidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 45 (53) ácido 2-[3-({1-[2-(dietilamino)etil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (54) ácido 2-[3-({1-(4-fluorobutil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (55) ácido 2-[3-({4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 50 (56) ácido 2-[3-({1-(4-hidroxibutil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (57) ácido 2-[3-({1-(3-fluoropropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 55 (58) ácido 2-[3-({4-metil-1-(tetrahydro-2H-pirán-2-ilmetil)-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (59) ácido 2-[3-({4-metil-1-[3-(piridín-3-il)propil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (60) ácido 2-[3-({4-metil-1-[3-(piridín-4-il)propil]-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 60 (61) ácido 2-[3-({1-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- (62) ácido 2-[3-({1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,
- 65 (63) ácido 2-[3-({1-(2-hidroxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il}metil)imidazo[1,2-a]piridín-2-il]-1-naftoico,

(64) ácido 2-(3-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico, o

(65) ácido 2-(3-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-metil-1H-indol-3-il]metil]imidazo[1,2-a]piridín-2-il)-1-naftoico.

- 5 8. Composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo como principio activo.
- 10 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es un inhibidor de quimasa.
- 15 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es un agente para prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa.
- 20 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que las enfermedades mediadas por quimasa son la dermatitis atópica, la colitis ulcerosa, la insuficiencia cardíaca, la fibrosis pulmonar, el aneurisma, la esteatohepatitis no alcohólica, la úlcera péptica o la conjuntivitis alérgica.
- 25 12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo en combinación con por lo menos un tipo seleccionado de entre fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos esteroideos, inmunosupresores, prostaglandinas, fármacos antialérgicos, inhibidores de la liberación de mediadores, antagonistas de receptores de leucotrieno, antihistamínicos, agonistas de opioides, inhibidores de fosfodiesterasa, preparaciones de forskolina, inhibidores de óxido nítrico sintasa, estimulantes de receptores del canabinoide-2, preparaciones de seño, preparaciones de ácido aminosalicílico, diuréticos, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antagonistas de receptores de la angiotensina II, fármacos antiarrítmicos, preparaciones digitálicas, inhibidores de quimasa, inhibidores de renina, antagonistas del calcio, beta-bloqueantes, fármacos de nitrato, fármacos antialdosterona, estimulantes cardíacos, fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes, fármacos antifibróticos, fármacos antihiperoglucémicos, fármacos antihipertensores, mejoradores del perfil de lípidos, fármacos antiobesidad, fármacos complementarios del hígado y antioxidantes.
- 30 13. Compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo con el fin de prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa.
- 35 14. Utilización del compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo para la preparación de un agente destinado a prevenir y/o tratar las enfermedades mediadas por quimasa.