



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

WAS
RSE



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-76179

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO** " DERIVADOS DE TER^T-BUTIL-(7-METIL-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-3-IL)-AMINA

PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN, SU USO PARA LA

PREPARACION DE UN MEDICAMENTO PARA LA INHIBICION DE NO-SINTASA Y COMPOSICIONES FARMACEU-

TICAS QUE LOS CONTIENEN."

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K³¹/404

71. **SOLICITANTE**

GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO

AACHEN, ALEMANIA

74. **APODERADO**

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P.#10.784

CODIGO 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

- 6 OCT. 2000

55



SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCIÓN



00 76179

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GmbH, Sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ALEMANIA

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078, Aachen, Rep. Fed de Alemania.

Ciudad AACHEN

Teléfono 00959824024002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 5 Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Bernd Sundermann, Dr. Corinna Maul, Dr. Hagen-Heinrich Hennies, Dr. Johannes Schneider y Dr. Matthias Gerlach.

Identificación Oppenhoffallee 83-85 D-52066 Aachen, Oppenhoffallee 83-85

Dirección D-52066 Aachen; Eicherscheid 56 D-52152 Simmerath; Rolands-

trasse 40 D-52223 Stolberg y Pfarrgasse 1 D-63636 Brachtal

Ciudad Aachen, Simmerath, Stolberg y otra Teléfono 00959824024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención DERIVADOS DE TERC-BUTIL-(7-METIL-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-3-IL)-AMINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION, MEDICAMENTOS QUE LOS

CONTIENEN, SU USO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO PARA LA INHIBICION DE NO-SINTASA Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN."

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País DE (32) Fecha 08-10-00 (31) No. Solicitud 199 48 434.1

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4042

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud poster	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

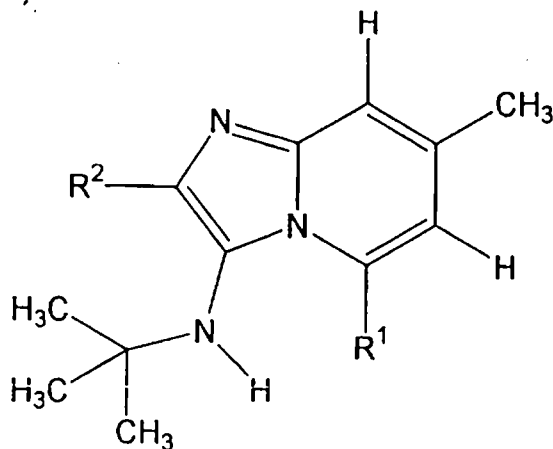
SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLORESA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

La invención se refiere a derivados de ter.-butil-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina de la estructura general I



I

un procedimiento para su preparación, medicamentos que los contienen, uso de los derivados de ter.-butil-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina de la invención para la preparación de un medicamento para la inhibición de NO-sintasa y para el tratamiento, entre otros, de migraña, así como composiciones farmacéuticas que contienen derivados de ter.-butil-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 60,922
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PASO	Vr. PASO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2622184	6,420,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

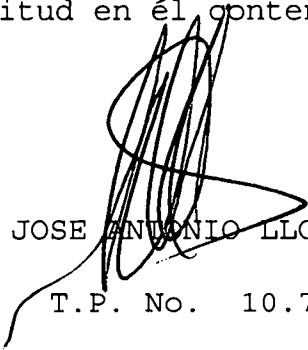
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684. .En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



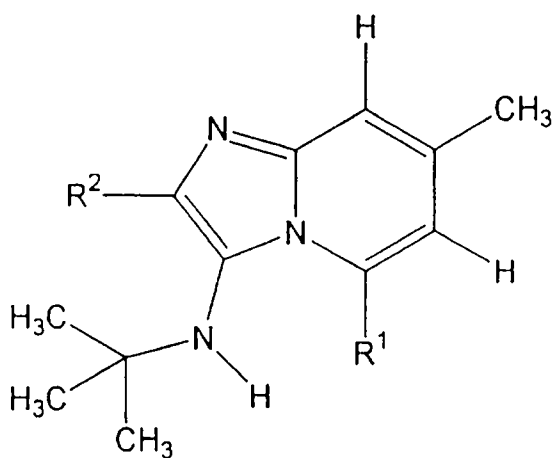
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a derivados de ter.-butil-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina de la estructura general I



I

un procedimiento para su preparación, medicamentos que los contienen, uso de los derivados de ter.-butil-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina de la invención para la preparación de un medicamento para la inhibición de NO-sintasa y para el tratamiento, entre otros, de migraña, así como composiciones farmacéuticas que contienen derivados de ter.-butil-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

La presente invención se refiere a derivados de ter.butil-(7-metil-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-amina, un procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen este compuesto, la utilización de los derivados de ter.butil-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina según la invención para la preparación de un medicamento para la inhibición de la NO-sintasa y para el tratamiento de migrañas, así como composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de ter.butil(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amina.

El monóxido de nitrógeno (NO) regula numerosos procesos fisiológicos, entre otros la neurotransmisión, relajación y proliferación de la musculatura lisa, la adhesión y agregación de trombocitos así como la lesión de tejidos e inflamaciones. Debido a la gran cantidad de funciones de señal se relaciona el NO con una serie de enfermedades (ver por ejemplo L.J. Ignarro, Angew.Chem. (1999), 111, 2002-2013 y F. Murad, Angew. Chem. Int. Ed. (1999), 111, 1976-1989). La enzima responsable de la formación fisiológica de NO, la NO-sintasa (NOS), desempeña un papel importante en el influenciamiento terapéutico de estas enfermedades. Hasta ahora se han identificado tres formas isómeras de la NO-sintasa, a saber, las dos formas constitutivas nNOS y eNOS así como la forma inducible iNOS, (A. J. Hobbs A. Higgs, S. Moncada, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, 191-220, I.C. Green, P.E.

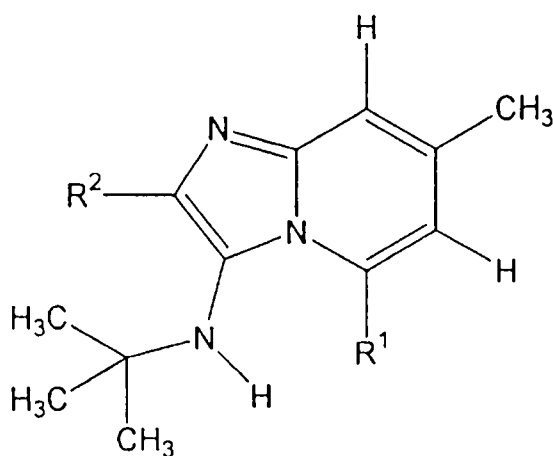
Chabrier, DDT (1999), 4, 47-49; P. -E. Chabrier et al., Cell. Mol. Life Sci. (1999), 55, 1029-1035).

La inhibición de la NO-sintasa abre nuevas posibilidades de terapia para diversas enfermedades relacionadas con NO (A.J.Hobbs et.al, Annu. Rev Pharmacol, Toxicol. (1999), 39, 191-220; I.C. Green, P.E.Chabrier, DDT (1999), 4, 47-49; P.E. Chabrier et. al., Cell. Mol. Life Sci. (1999), 55, 1029-1035), por ejemplo migraña (L.L.Thomsen, J.Olesen, Clinical Neuroscience (1998), 5, 28-33; L. H. Lassen et.al., The Lancet (1997), 349, 401-402), shock séptico, enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Huntington, inflamaciones, dolores inflamatorios, isquemia cerebral, diabetes, meningitis, y arteriosclerosis. Además la inhibición de NOS puede tener efecto sobre la curación de heridas, tumores y angiogénesis así como producir una inmunidad no específica contra microorganismos (A.J.Hobbs et.al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, 191-220).

Los fármacos hasta ahora conocidos que inhiben la NO-sintasa, además de L-NMMA y L-NAME, es decir análogos de la L-arginina, a partir de las cuales se forman in vivo y bajo la influencia de NOS NO y citrulina, son entre otros S-metil-L-citrulina, aminoguanidina, S-metilisourea, 7-nitroindazol y 2-mercaptoetilguanidina (A.J.Hobbs et.al., Annu. Rev. Pharmacol, Toxicol. (1999), 39, 191-220).

La presente invención tiene la finalidad de proponer novedosos y eficaces inhibidores de NOS.

Se ha verificado en forma imprevisible que las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas con 3-butil-(terciario) amina de la estructura general I



I

en la cual

R¹ representa H, o C₁₋₄-alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R² representa C₁₋₈-alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C₃₋₈-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C₁₋₈-alquil-C₃₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-

heterociclilo, C₁₋₈-alquil-arilo o C₁₋₈-alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido, en forma de sus bases o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, constituyen inhibidores de NOS muy eficaces.

Estos compuestos son novedosos, con excepción de la imidazo[1,2-a]piridina sustituida con 3-ter.butil-amina de la estructura general I, en que R¹ representa metilo y R² representa fenilo, y que ha sido descrita por H.Bienymé y K. Bouzid, Angew. Chem (1998), 110, 2349-2352, pero sin indicar algún efecto inhibidor de NOS (o algún otro efecto farmacológico o terapéutico). Por lo tanto, este último compuesto también es objeto de la presente invención en lo que se refiere a su uso en un medicamento y particularmente para la preparación de un medicamento para la inhibición de la NO-sintasa y para el tratamiento de migraña, shock séptico, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, inflamaciones, dolores inflamatorios, isquemia cerebral, diabetes, meningitis,

arteriosclerosis, y/o curación de heridas, así como una composición farmacéutica que las contiene.

La expresión "C₁₋₈-alquilo" comprende en el sentido de la presente invención radicales hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, ramificados o de cadena recta, no sustituidos o mono o polisustituidos de 1 a 8 átomos de carbono, es decir C₁₋₈-alcanilos, C₂₋₈-alquenilos, C₂₋₈-alquiniolos. Los alquenilos tienen al menos una doble ligadura C-C y los alquiniolos tienen al menos una triple ligadura C-C. Preferiblemente, el radical alquilo está elegido del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-octilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C CH, -C C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, octenilo y octinilo.

La expresión "C₁₋₄-alcanilo" comprende dentro del alcance de la presente invención radicales hidrocarburos acíclicos saturados de 1 a 4 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, no sustituidos o mono o polisustituidos. Preferiblemente, C₁₋₄-alcanilo comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, butilo secundario o butilo terciario. Con particular preferencia C₁₋₄-alcanilo representa metilo.

La expresión "C₃₋₈-cicloalquilo" representa dentro del alcance de la presente invención hidrocarburos cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono, saturados o insaturados, no sustituidos o mono o polisustituidos. Preferiblemente C₃₋₈-cicloalquilo está elegido del grupo que comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Con particular preferencia cicloalquilo representa ciclohexilo.

La expresión "heterociclilo" representa un radical orgánico cíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos en el ciclo, que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en donde estos heteroátomos pueden ser iguales o distintos entre sí, siendo el radical cíclico saturado o insaturado pero no aromático, y pudiendo ser no sustituido o mono o polisustituido. El heterociclo también puede ser parte de un sistema bi, o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente el radical heterociclilo está elegido del grupo que comprende tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y la ligadura al compuesto de la estructura general I (o III), puede tener lugar a través de cualquier átomo del ciclo del radical heterociclilo.

La expresión "arilo" significa en el sentido de la presente invención hidrocarburos aromáticos, entre otros fenilos, naftilos y antracenilos. Los radicales arilo también

pueden estar condensados con otros sistemas cíclicos saturados (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada radical arilo puede ser no sustituido o mono o polisustituido y los sustituyentes arilo pueden ser iguales o distintos entre sí y hallarse en cualquier posición del radical arilo. Preferiblemente, el radical arilo está elegido del grupo que comprende fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Los radicales arilo particularmente preferidos en el alcance de la presente invención son fenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 2,3-dihidroxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo y 1-naftilo.

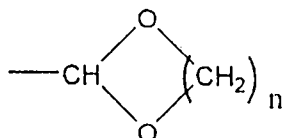
La expresión "heteroarilo" representa un radical aromático cíclico de 5, 6 ó 7 átomos en el ciclo que contiene al menos 1, y en caso dado también 2, 3, 4 ó 4 heteroátomos iguales o distintos entre sí y el heterociclo puede ser no sustituido o mono o polisustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo los sustituyentes heteroarilo pueden ser iguales o distintos entre sí y hallarse en cualquier posición posible del radical heteroarilo. El heterociclo también puede ser parte de un sistema bi- o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente, el radical heteroarilo está elegido del grupo que comprende pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indonilo, indazolilo, purinilo, pirimidinilo, indolizininilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo,

fenazinilo, fenotiacinilo, realizándose la ligadura a los compuestos de la estructura general I (o III) a través de cualquier elemento del ciclo del radical heteroarilo. Los radicales heteroarilo particularmente preferidos en el alcance de la presente invención son piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 5-hidroximetilen-furan-2-il, 5-nitro-furan-2-ilo, 5-[1,3]-dioxolan-furan-2-ilo, 5-carboxi-furan-2-ilo, tien-2-il-(2-tiofeno), tien-3-ilo(3-tiofeno) y 5-carboxi-2-tiofen (5-carboxi-tien-2-ilo).

Las expresiones "C₁₋₈-alquil-C₃₋₈-cicloalquilo", "C₁₋₈-alquil-heterociclilo", "C₁₋₈-alquil-arilo" o "C₁₋₈-alquil-heteroarilo" significan en el alcance de la presente invención que C₁₋₈-alquilo y cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo tienen los significados arriba definidos, y que el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está ligado a través de un radical C₁₋₈-alquilo al compuesto de la estructura general I (o III).

En relación con las definiciones "alquilo", "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo" se entiende bajo la definición de "sustituido" en el sentido de la presente invención la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquil-OH, N(alquilo)₂, N(alquil-arilo)₂, N(alquil-heteroarilo)₂, N(heterociclilo)₂, N(alquil-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo,

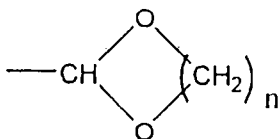
S-alquil-arilo, S-alquil-heteroarilo, S-heterociclilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-heterociclilo, O-alquil-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-alquilo, C(=S)C₁₋₆-alquilo, C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)C₁₋₆-alquil-arilo



con $n = 1, 2$ ó 3 , C(=S)C₁₋₆-alquil-arilo, C(=O)heteroarilo, C(=S)heteroarilo, C(=O)heterociclilo, C(=S)heterociclilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO₂-alquil-arilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquil-arilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(heterociclilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, entendiéndose bajo la denominación "radicales polisustituidos" aquellos radicales que están varias veces sustituidos en el mismo o en átomos distintos, por ejemplo bi o trisustituidos, por ejemplo trisustituidos en el mismo átomo de carbono como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃ o en puntos distintos como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La polisustitución puede tener lugar con sustituyentes iguales o distintos. Son particularmente preferidos en el alcance de la presente invención los

radicales en que "alquilo" significa metilo, etilo, CH_2OH o CF_3 .

Con relación a las definiciones "arilo", "heterociclilo", "heteroarilo" y "alquil-arilo" así como "cicloalquilo" se entienden en el alcance de la presente invención bajo mono o polisustituidos la mono o polisustitución, por ejemplo bi, tri o tetrasustitución de uno o varios átomos de hidrógeno de sistema cíclico por F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquil-arilo, NH-alquil-heteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquil-OH, $\text{N}(\text{alquilo})_2$, $\text{N}(\text{alquil-arilo})_2$, $\text{N}(\text{alquil-heteroarilo})_2$, $\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $\text{N}(\text{alquil-OH})_2$, NO, NO_2 , SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquil-arilo, S-alquil-heteroarilo, S-heterociclilo, S-alquil-OH, S-alquil-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-heterociclilo, O-alquil-OH, CHO, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{C}(=\text{O})$ arilo, $\text{C}(=\text{S})$ arilo, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -alquil-arilo



con $n = 1, 2 \text{ ó } 3$, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$ -alquil-arilo, $\text{C}(=\text{O})$ heteroarilo, $\text{C}(=\text{S})$ heteroarilo, $\text{C}(=\text{O})$ heterociclilo, $\text{C}(=\text{S})$ heterociclilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, CO_2 -alquil-arilo, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -alquilo, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -arilo, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -heterociclilo, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquil-}$

arilo)₂, C(=O)N(alquil-heteroarilo)₂, C(=O)N(heterociclilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, S(O)-arilo, SO₂-arilo, CF₃, =O, =S, alquilo, en uno o eventualmente en varios átomos (y en donde un sustituyente eventualmente a su vez puede estar sustituido). La polisustitución puede realizarse con sustituyentes iguales o distintos entre sí. Para "arilo" los sustituyentes preferidos son F, CF₃, -OH y -O-CH₃. Para "heteroarilo" los sustituyentes particularmente preferidos son -OH, -O-CH₃, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂H, -CO₂etilo y -[1,3]dioxolano. Para "cicloalquilo" los sustituyentes particularmente preferidos son CO₂H y CO₂etilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables en el alcance de la presente invención son aquellas sales de los compuestos de la presente invención según la estructura general I, que al ser utilizados como fármacos son fisiológicamente tolerables particularmente al ser aplicados en mamíferos y/o seres humanos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden estar formadas, por ejemplo, con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Preferiblemente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención según la estructura general I se forman con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico o aspártico.

Las sales formadas son, entre otras, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, oxalatos, succinatos, tartratos, fumaratos, citratos y glutamatos. También son preferidos los solvatos y particularmente los hidratos de los compuestos de la presente invención, que pueden obtenerse por ejemplo por cristalización en solución acuosa.

Cuando los compuestos de la presente invención de la estructura general I tienen al menos un centro de asimetría pueden hallarse en forma de sus racematos, los enantiómeros puros y/o diastereómeros en forma de mezcla de estos enantiómeros o diastereómeros, tanto la sustancia en sí como también las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Las mezclas pueden existir en cualquier relación de mezcla posible de los estereoisómeros. Los compuestos quirales de la estructura general I preferiblemente se encuentran como compuestos enantioméricos puros.

Los compuestos preferidos de la presente invención son las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas con 3-ter-butil-amina de la estructura general I, en donde R^1 representa H o metilo, en forma de sus bases o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Bajo estos compuestos preferidos son particularmente preferidos aquellos en que R^2 representan arilo o heteroarilo, particularmente fenilo, 1-naftilo, furilo, tienilo o

piridinilo. Estos radicales preferiblemente son no sustituidos o mono o bisustituidos con -F, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂H o -[1,3]-dioxolano y en el caso de la bisustitución ésta puede tener lugar con sustituyentes iguales o distintos entre sí. También estos compuestos de la presente invención pueden hallarse en forma de sus bases o sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos particularmente preferidos son sustancias de la estructura general I, en forma de sus bases o sales farmacéuticamente aceptables, elegidas del grupo que comprende:

ter.-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

3-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

3-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

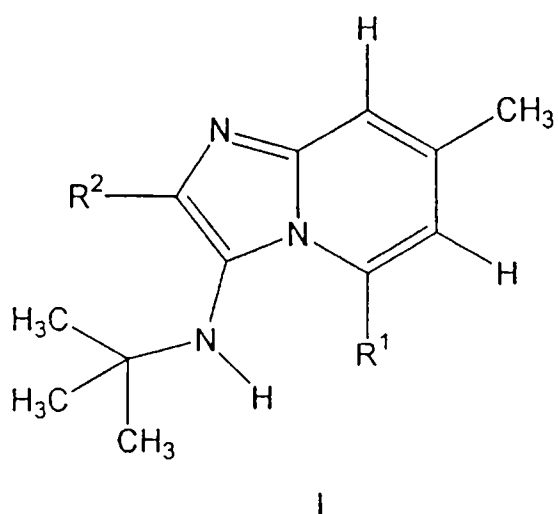
ter.-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil[5,7-dimetil-2(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,
[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol,
ter.-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,
ácido 5-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-carbónico,
ter.-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ácido 5-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-tiofen-2-carbónico,
ter.-butil-(7-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

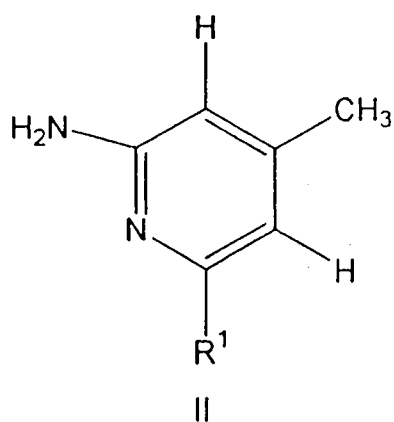
Otros compuestos preferidos de la estructura general I en forma de sus bases o sus sales farmacéuticamente aceptables están elegidos del grupo que comprende:

ter.-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la estructura general I



que se caracteriza porque una aminopiridina de la estructura general II



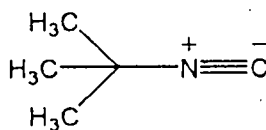
en la cual

R^1 representa H o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, se hace reaccionar con un aldehído de la estructura general III

en la cual

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido; heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido, C_{1-8} -alquil- C_{3-8} -cicloalquilo, C_{1-8} -alquil-heterociclilo, C_{1-8} -alquil-arilo, o C_{1-8} -alquil-heteroarilo, en los cuales el comprobante alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido, con la condición que R^2 es distinto de fenilo cuando R^1 representa metilo

y con un ter-butil-isonitrilo de la estructura IV,



IV

Preferiblemente el procedimiento de la presente invención se lleva a cabo en presencia de un ácido inorgánico o un ácido orgánico de Lewis o protónico, particularmente en presencia de ácido perclórico, que se utiliza preferiblemente en forma de solución acuosa al 20%.

Preferiblemente la reacción de tres componentes según la presente invención se lleva a cabo en un procedimiento conjunto en el cual cada aminopiridina de la estructura general II se hace reaccionar con cada aldehído de la estructura general III y el isonitrilo IV, en forma simultánea.

El procedimiento de la invención también puede llevarse a cabo en forma semiautomatizada o totalmente automatizada como síntesis en paralelo de un grupo de compuestos de la presente invención de la estructura general I.

El procedimiento de la invención puede llevarse a cabo en ausencia de solventes. Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo en un solvente orgánico, especialmente diclorometano o acetonitrilo. La temperatura y el tiempo de reacción se eligen preferiblemente de manera que se logre una reacción lo más completa posible de los eductos. Preferiblemente la temperatura de reacción es de 0°C a 80°C, particularmente de 10°C a 35°C. El tiempo de reacción generalmente es entre 5 minutos y 24 horas.

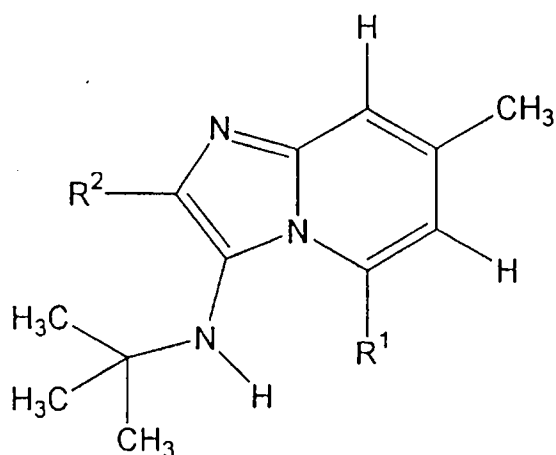
Las aminopiridinas de la estructura general II, los aldehídos de la estructura general III y el ter.-butilisonitrilo de la estructura IV utilizados en el procedimiento de la presente invención pueden obtenerse comercialmente (de las empresas Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japón) o pueden prepararse convencionalmente por procedimientos conocidos.

Los compuestos de la presente invención de la estructura general I pueden aislarse como base libres o como sal. La base libre del compuesto de la presente invención de la estructura general I se obtiene generalmente después de la reacción por el procedimiento de la invención arriba descrito y procesamiento convencional subsiguiente. La base libre así obtenida o formada in situ sin aislación puede luego salificarse por reacción con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico o aspártico, para dar la sal correspondiente. Estas sales son, entre otras, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, formiatos, acetatos, oxalatos, succinatos, tartratos, fumaratos, citratos y glutamatos. La formación particularmente preferida del clorhidrato también puede

obtenerse agregando a la base disuelta en un solvente orgánico adecuado, tal como por ejemplo butano-2-ona (metiletilcetona) cloruro de trimetilsililo (TMSCl).

En cuanto los compuestos de la estructura general I en el procedimiento de la presente invención se obtienen como racematos o mezclas de sus diversos enantiómeros y/o diastereómeros, estas mezclas pueden desdoblarse por procedimientos conocidos en la técnica. Los métodos adecuados son, entre otros, procedimientos cromatográficos de separación, particularmente cromatografía en fase líquida bajo presión normal o incrementada, preferiblemente MPLC y HPLC, así como procedimientos de cristalización fraccionada. Particularmente algunos enantiómeros pueden separarse entre sí, por ejemplo, mediante HPLC en fase quiral o mediante cristalización con sales diastereómeras formadas con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canfo-sulfónico.

También constituye objeto de la presente invención un medicamento que contiene al menos un compuesto de la estructura general I en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable



I

en la cual

R^1 representa H, o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} -alquil- C_{3-8} -alquilo, C_{1-8} -alquil-heterociclilo, C_{1-8} -alquil-arilo o C_{1-8} -alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es

no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido.

Preferiblemente el medicamento contiene el compuesto de la presente invención de la estructura general I en forma de su clorhidrato. Con particular preferencia el medicamento de la presente invención contiene un compuesto en forma de su base, o una sal farmacéuticamente aceptable, particularmente en forma de su clorhidrato, que está elegida del grupo que comprende:

ter.-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

3-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

3-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

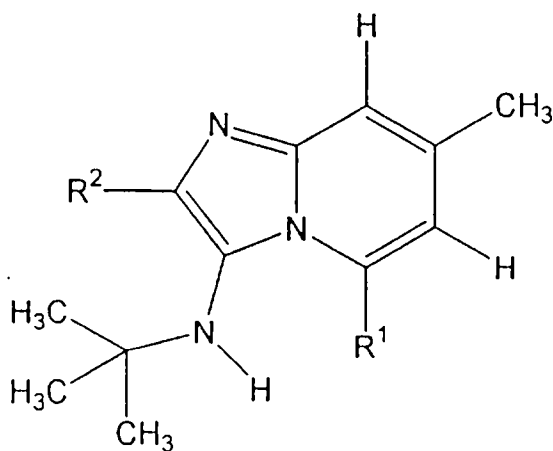
ter.-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil[5,7-dimetil-2(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol,

ter.-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo
[1,2-a]piridin-3-il]-amina,
ácido 5-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-
2-il)-furan-2-carbónico,
ter.-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ácido 5-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-
il)-tiofen-2-carbónico,
ter.-butil-(7-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.
ter.-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-
il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un
compuesto de la presente invención de la estructura general I



I

en la cual

R^1 representa H, o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} -alquil- C_{3-8} -alquilo, C_{1-8} -alquil-heterociclilo, C_{1-8} -alquil-arilo o C_{1-8} -alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable, incluso posibles estereoisómeros o mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros, particularmente en forma de su clorhidrato para la preparación de un medicamento para la inhibición de la NO-sintasa. Los compuestos de la presente invención de la estructura general I han resultado imprevisiblemente eficaces inhibidores de NOS.

Se prefiere particularmente el uso según la presente invención de un compuesto de la fórmula general I en forma de su base o sal farmacéuticamente aceptable, elegida del grupo que comprende

ter.-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

3-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

3-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil[5,7-dimetil-2(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol,

ter.-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

ácido 5-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-carbónico,

ter.-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ácido 5-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-tiofen-2-carbónico,
ter.-butil-(7-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.
ter.-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

Las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas con 3-ter.-butilamina de la estructura general I según la presente invención pueden utilizarse en forma de su base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, particularmente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña. Estos compuestos están elegidos preferiblemente del grupo que comprende:

ter.-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,
3-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,
3-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,
ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil[5,7-dimetil-2(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,
[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol,
ter.-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,
ácido 5-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-carbónico,
ter.-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ácido 5-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-tiofen-2-carbónico,
ter.-butil-(7-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.
ter.-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

Además los compuestos de la presente invención de la estructura general I también son adecuados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de shock séptico, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, inflamaciones, dolores inflamatorios, isquemia cerebral, diabetes, meningitis, arteriosclerosis y/o para curación de heridas.

Además constituyen un objeto de la presente invención las preparaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la estructura general I arriba definida, en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o varios excipientes farmacéuticos.

Los medicamentos y preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden hallarse y administrarse como formas medicamentosas líquidas, semisólidas o sólidas y en forma, por ejemplo, de soluciones inyectables, gotas, jugos, jarabes, sprays, suspensiones, granulados, tabletas, pellas, parches, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles y contienen además de al menos un compuesto de la presente invención de la estructura general I y de acuerdo a la forma galénica, excipientes farmacéuticos como por ejemplo vehículos, cargas, solventes, diluyentes, tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregadores, lubricantes, y/o aglutinantes. Los excipientes pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafina, ceras, gomas naturales y sintéticas farmacéuticamente

aceptables, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato sódico, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados y polioxipropilenados, ésteres de ácidos grasos y sorbitano, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, ioduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La elección de los excipientes así como la cantidad de los mismos a utilizar depende de si la aplicación del medicamento se realiza por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, recal o local por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grajeas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes, y para la aplicación parenteral, tópica, inhalativa, son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente

reconstituibles y sprays. Los compuestos de la presente invención de la estructura general I en un depósito en forma disuelta un emplasto eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración en la piel, son preparaciones adecuadas de aplicación percutánea. Las formas de aplicación oral o percutánea pueden liberar los compuestos de la presente invención de la estructura general I en forma retardada.

La preparación de los medicamentos y preparación farmacéuticas según la invención se lleva a cabo con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos conocidos en el estado de la técnica de formulaciones farmacéuticas, como se describen por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editorial A.R. Gennaro, Edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), particularmente en Parte 8, Capítulo 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una formulación sólida tal como una tableta, la sustancia activa del medicamento, es decir un compuesto de la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser mezclada con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, un componente habitual de tabletas, tal como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, goma y diluyentes farmacéuticos, como por ejemplo agua, para obtener una preformulación sólida que contiene un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo. Bajo distribución homogénea se entiende aquí que la sustancia activa está distribuida homogéneamente en la totalidad de la composición de preformulación, de manera que ésta puede ser subdividida sin otras precauciones en forma de dosis unitarias de la misma eficacia tales como tabletas, píldoras o cápsulas. La composición de preformulación sólida se subdivide luego en dosis unitarias. Las tabletas o píldoras del medicamento o de la composición según la presente invención también pueden estar recubiertas o compuestas de otra manera para obtener una forma de dosis con liberación retardada. Los recubrimientos adecuados son, entre otros, ácidos polímeros y mezclas de ácidos polímeros con materiales como por ejemplo goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

La cantidad de sustancia activa a administrar a los pacientes varía de acuerdo al peso, edad e historia clínica del paciente, así como del tipo de aplicación, indicación y severidad de la enfermedad. Generalmente se administran 0,1 a 5000 mg/kg, particularmente 1 a 500 mg/kg, y preferiblemente 2 a 250 mg/kg de peso del paciente, de al menos un compuesto de la presente invención de la estructura general I.

A continuación se describen los ensayos utilizados para determinar la inhibición de NOS por los compuestos de la presente invención de la estructura general I.

Ensayo de NOS

Generalidades

Este ensayo permite la determinación de la inhibición porcentual de NO-sintasa mediante una sustancia activa por medición de la actividad de NOS bajo la acción de la sustancia activa. Para ésto la NO-sintasa se mezcla conjuntamente con arginina radiactivamente marcada y la sustancia activa bajo condiciones determinadas. Una vez interrumpida la reacción de formación de NO en un instante predeterminado se determina en forma directa o indirecta la cantidad de arginina que no ha reaccionado. La comparación de esta cantidad con la cantidad de arginina remanente en un ensayo sin agregado de sustancia activa y bajo las mismas condiciones en una mezcla de NOS y arginina da la inhibición porcentual de NO-sintasa por la sustancia activa ensayada. Este ensayo puede llevarse a cabo de la siguiente manera:

- (a) Incubación de la NO-sintasa con arginina marcada como sustrato en un recipiente de reacción,
- (b) Separación de la arginina marcada de la citrulina marcada eventualmente resultante como producto de la reacción enzimática, en un instante en que aumenta la concentración de citrulina,
- (c) Medición de la cantidad de arginina separada en cada caso.

La separación se lleva a cabo a través de una membrana de placa de filtro.

Este ensayo de NOS es particularmente adecuado para una

exploración de alto rendimiento ("High Throughput Screening") (HTS) sobre placas de microtitulación (MTP).

Ensayo HTS-NOS - Procedimiento General

En este ensayo de NOS de exploración de alto rendimiento HTS se utiliza arginina radioactiva como sustrato. El volumen de ensayo puede elegirse de acuerdo al tipo de la placa de microtitulación (MTP) en el intervalo entre 25 μ l y 250 μ l. En función de la fuente de enzima utilizada se agregan cofactores y coenzimas. La incubación de las preparaciones en esta placa de microtitulación según la etapa (a) se lleva a cabo a temperatura ambiente y de acuerdo a la actividad de la enzima utilizada es de 5 a 60 minutos. Al final de la etapa de incubación (a) se coloca la placa en un cosechador de células equipado con una MTP con fondo filtrante realizado con una membrana de intercambio catiónico (MTP-filtrante). Todas las preparaciones de la placa de microtitulación de ensayo se pasan a esta MTP-filtrante y se succionan a través de una placa filtrante intercambiadora catiónica que es un papel de filtro cargado con grupos fosfato. La MTP-filtrante se lava luego con solución tampón o agua. Con ayuda de esta técnica el sustrato arginina remanente se liga al intercambiador catiónico mientras que la citrulina radioactiva formada enzimáticamente es eliminada cuantitativamente por lavado. Después de secar la MTP-filtrante y agregado de líquido de escintilación puede determinarse la arginina ligada en el

contador de escintilación. Una reacción NOS no inhibida se manifiesta como una menor radioactividad. Una reacción enzimática inhibida significa que la arginina radioactiva no ha reaccionado o sea que sobre el filtro se encuentra una elevada radioactividad.

Materiales utilizados

- Arginina, L-[2,3,4-³H]monoclorhidrato. N° de orden NET-1123, origen NEN
- CaCl₂ anhidro, N° de orden 2388.1000, origen Merck KGaA
- 1,4-ditiotreitol (DTT), N° de orden 708984, origen ROCHE
- Dihidrato de Na₂EDTA, N° de orden 03680, origen FLUKA
- HEPES, N° de orden H-3375, origen SIGMA
- NADPH, Sal tetrasódica, N° de orden 1585363, origen ROCHE
- TRIS, N° de orden 93349, origen FLUKA

Tampón de preparación de enzima: Tris-HCl 50 mM con EDTA 1 mM.

El pH del tampón se regula a 7,4 a una temperatura de 4°C.

Tampón de incubación :

HEPES 50 mM con EDTA 1 mM,
CaCl₂ 1,25 mM y ditiotreitol 1 mM
El pH del tampón se regula a 7,4 a una temperatura de 25°C.

Medio de lavado:

H₂O

Preparación de la enzima

Como tejido inicial se utilizan cerebelos de ratas. Los animales fueron anestesiados y sacrificados, se preparó el

tejido cerebral, el cerebelo, por cada cerebelo de rata se agregó 1 ml de tampón de preparación de enzima a 4°C y se disgregó con un homogeneizador Polytron durante 1 min a 6000 revoluciones/minuto. Luego se centrifugó a 4°C durante 15 min a 20 000 g y se decantó a continuación el remanente congelándose por porciones a -80°C (precipitado desechado).

Preparación de incubación

Se utilizaron MTP de 96 cavidades con una capacidad por cavidad de 250 l

Secuencia de pipeteado: Ver tabla 1:

Tabla 1:

Sustancia	Molaridad E.P.**	l	*Proteína E.P.**
Tampón de incubación	-	100	-
Sustancia de ensayo	Variable: preferiblemente 10 ⁻⁵ M	Variable: preferiblemente 20 l	-
NADPH	0,5 Mm	20	-
Enzima (ver Ejemplo 3)	-	Variable: Volumen máximo de la solución enzimática = 50 l	Variable: Cantidad máxima utilizable de proteína = 100 g
Sustrato [³ H]	Variable: preferiblemente 50 nM	Variable: preferiblemente 10 l	-
Volumen final		máximo 250 l	

* Determinación de proteína según O.H. Lowry y colaboradores,
J.Biol.Chem. 193, 265 (1951)

** E.P.= en la preparación.

Después de pipeteado se colocó una tapa sobre la MTP de ensayo. Se incubó a 25°C (Temperatura ambiente) durante 5 a 60

min. de acuerdo a la cantidad y actividad de la enzima utilizada. Luego se transfirió el contenido de la MTP de ensayo con ayuda de un cosechador de células de 96 cavidades a una MTP intercambiadora catiónica de 96 cavidades (MTP-filtrante) y se filtró por succión. Luego se efectuó un único lavado con 200 ml de H₂O (a partir de una cubeta).

A continuación se secó la placa en estufa durante 1 hora a 60°C. Luego se selló el fondo de la MTP-filtrante en forma exacta por la parte inferior con un sello inferior. A continuación se agregaron 35 l de escintilador por cavidad. Después la parte superior de la placa se selló con un sello superior. Después de 1 hora de espera se midió la placa en el contador β.

En la operación HTS se reunieron en el medio de incubación, NADPH y solución de enzima antes de comenzar la etapa de pipeteado para no tener que perder tiempo en tres pipeteados separados.

Los resultados de compuestos de los Ejemplos en el ensayo NOS están resumidos en la Tabla 3.

Ensayo de Citrulina

Este ensayo se llevó a cabo en la forma descrita por D.S.Bredt y S.H.Snyder (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990), 87, 682-685). Los resultados de los compuestos de los ejemplos en el ensayo de citrulina están resumidos en la Tabla 4.

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos no limitativos.

Los compuestos de la presente invención fueron preparados por la siguiente especificación general de síntesis:

Especificación general de trabajo 1 (EGT 1)

Un tubito de vidrio de fondo redondo (diámetro 16 mm, longitud 125 mm) con rosca fue equipado con un agitador y cerrado con una tapa de rosca con diafragma. El tubo fue colocado en un bloque reactor a una temperatura de 15°C. Se agregaron por pipeteado y sucesivamente los siguientes reactivos:

- 1.) 1 ml de solución 0,1M de aminopiridina II + HClO₄ al 20% en diclorometano.
- 2.) 0,5 ml de una solución 0,3 M de aldehído III en diclorometano
- 3.) 0,575 ml de una solución 0,2 M de ter.-butil-isonitrilo en diclorometano.

La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 12 horas. Luego se filtró la solución de reacción. El tubo fue enjuagado dos veces con sendas porciones de 1 ml de diclorometano y 200 l de agua.

La mezcla de reacción se adicionó de 3 ml de una solución de NaCl al 10% y 1,5 ml de diclorometano y se mezcló a fondo. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa fue extraída nuevamente con 1,5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre 2,4 g de MgSO₄ (granulado). El solvente fue eliminado en una centrífuga al vacío.

Los productos químicos y elementos utilizados se obtuvieron comercialmente. Cada sustancia fue analizada con ESI-MS y/o NMR.

Las sustancias de los Ejemplos 1 a 17 preparadas según EGT1 fueron ensayadas en forma automática en el ensayo NOS de exploración de alto rendimiento. Los resultados están resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo N°	Compuesto	Ensayo HTS-NOS % Inhibición (10 m)	Masa calculada	Masa hallada
1	ter-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	63	280,37	281,3
2	ter-butil-[2-(2,3-dimetoxifenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina	61	353,46	354,2
3	ter-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	67	231,34	232,2
4	3-(3-ter-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol	64	309,41	310,3
5	ter-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	68	299,46	300,3
6	3-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol	59	295,38	296,3
7	ter-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	60	283,37	284,2
8	ter-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	67	329,44	330,4
9	ter-butil-[5,7-dimetil-2-(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]-3-il]-amina	59	328,37	329,4
10	[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol	52	299,37	300,3
11	ter-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina	62	341.41	342,4
12	ácido 5-(3-ter-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-carbónico	56	327,38	328,3
13	ter-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	57	269,34	270,4

14	ter-butil-(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	67	280,37	281,3
15	ter-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	52	285,43	286,4
16	ter-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina	65	217,31	218,2
17	ácido 5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-tiofen-2-carbónico	61	329,42	330,3

Como ensayo comparativo se ensayó 7-nitroindazol en el ensayo NOS con una inhibición (10 M) de 50%

Especificación general de trabajo 2 (EG T2)

(Equivalentes significan equivalentes de cantidad de sustancia con relación al ter.-butil-isonitril IV utilizado):

En un recipiente de reacción se suspendieron o disolvieron primeramente 1,15 equivalentes de aminopiridina II en diclorometano (2 ml por mmol de isonitrilo IV utilizado). Luego se agregaron sucesivamente 1,5 equivalentes de aldehído III, 1 equivalente de ter.-butil-isonitrilo y finalmente solución acuosa de ácido perclórico (20% en masa, 0,098 ml por mmol de isonitrilo IV utilizado) y se agitó la preparación durante 20 horas a temperatura ambiente.

Para el procesamiento se agregaron solución saturada de cloruro de sodio (aproximadamente 5 ml por mmol de isonitrilo IV utilizado) y diclorometano (aproximadamente 4 ml por mmol de isonitrilo IV utilizado), se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica otras dos veces con diclorometano (aproximadamente 2 ml cada vez por mmol de isonitrilo IV

utilizado). Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas sucesivamente con solución tampón (pH 10; aproximadamente 2 ml por cada mmol de isonitrilo IV utilizado) y solución saturada de cloruro de sodio (aproximadamente 2 ml por cada mmol de isonitrilo IV utilizado) se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron en evaporador rotatorio al vacío y se eliminaron los restos del solvente bajo vacío de bomba de aceite.

El producto bruto obtenido fue llevado ya sea directamente a una precipitación de clorhidrato (disolución de la base en bruto en aproximadamente 10 ml de 2-butanona por gramo de base, agregado de 0,5 mol-equivalentes de agua, seguido por 1,1 mol-equivalentes de clorotrimetilsilano (TMSCl) y agitación durante la noche) o se calienta con hexano (aproximadamente 10 ml por cada mmol de isonitrilo utilizado) bajo agitación a reflujo. Si el producto en bruto no se disolvía totalmente se decantó en caliente. Una vez enfriada la solución en hexano se separó por filtración un sólido eventualmente obtenido y se secó bajo vacío de bomba de aceite. El filtrado obtenido fue concentrado en evaporador rotatorio y el residuo fue nuevamente secado bajo vacío de bomba de aceite. De esta manera se obtuvieron diversas fracciones:

- 0: Sin tratamiento con hexano
- 2: Sólidos precipitados de la solución en hexano al enfriar
- 4: Residuo de la solución en hexano evaporado a sequedad.

De las fracciones obtenidas en cada caso se identificaron por cromatografía en capa delgada y/o espectroscopía NMR las fracciones de producto. De una parte de las fracciones de producto se precipitó finalmente un clorhidrato por el procedimiento arriba descrito con TMSCl.

Los compuestos de los ejemplos 18 a 20 obtenidos fueron ensayados para inhibición de NOS en el ensayo de citrulina. Los resultados están resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo N°	Compuesto	Preparación	Rendimiento	Fracción de producto	Ensayo citrulina
		mmol isonitrilo	g. Fracción de producto		IC ₅₀ (m)
18	clorhidrato de ter- butil-(2-furan-2-il- 5,7-dimetil-imidazo [1,2-a]piridin-3-il)- amina	18,8	4,64	0	2,8
19	clorhidrato de ter- butil-(7-metil-2-fenil- imidazo[1,2-a]piridin- 3-il)-amina	54,1	9,06	2	2,4
20	clorhidrato de ter- butil-(2,5,7-trimetil- imidazo[1,2-a]piridin- 3-il)-amina	48,1	10,5	2 y 4	9,2

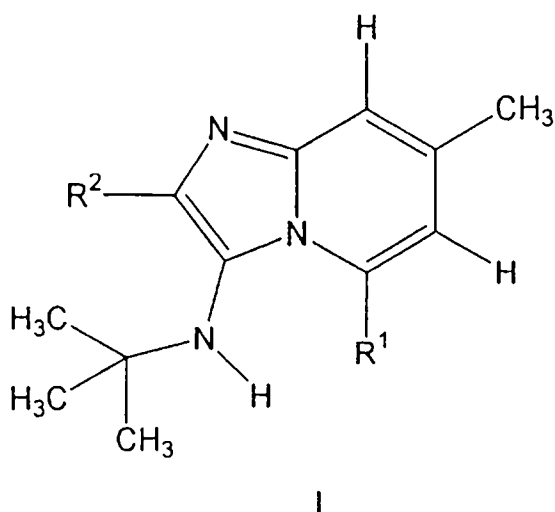
Como ejemplo comparativo se ensayó en el ensayo de citrulina el inhibidor de NOS 7-nitroindazol, conocido en el estado de la técnica con un valor de IC₅₀ de 5,23 M.

Formulación farmacéutica de un medicamento según la invención.

1 g de clorhidrato de ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina fue disuelto en un litro de agua para inyecciones a temperatura ambiente y luego ajustado por agregado de cloruro de sodio a condiciones isotónicas.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Compuesto de la estructura general I



en la cual

R^1 representa H, o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} -alquil- C_{3-8} -alquilo, C_{1-8} -alquil-heterociclilo, C_{1-8} -alquil-arilo o C_{1-8} -alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o

polisustituido, el componente heterociclico es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable con la excepción del compuesto de la estructura general I, en donde R^1 = metilo y R^2 = fenilo.

2.- Compuesto según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^1 representa H o metilo, en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

3.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ò 2, CARACTERIZADO porque R^2 representa arilo o heteroarilo, en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

4.- Compuesto según la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque R^2 representa 1-naftilo, fenilo, furilo, tienilo o piridinilo estando no sustituido o mono o polisustituido, en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

5.- Compuesto según la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque R^2 representa 1-naftilo, fenilo, furilo, tienilo o piridinilo no sustituido, o mono o bisustituido con -F, -CF₃, -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NO₂, -CO₂H y/o -[1,3]-dioxolano, en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

6.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable,



particularmente en forma de su clorhidrato, CARACTERIZADO porque está elegido del grupo que comprende:

ter.-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

3-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

3-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil[5,7-dimetil-2(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol,

ter.-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

ácido 5-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-carbónico,

ter.-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

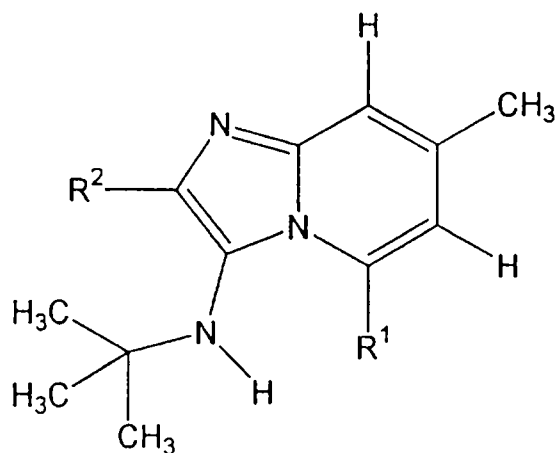
ácido 5-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-tiofen-2-carbónico,

ter.-butil-(7-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

ter.-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

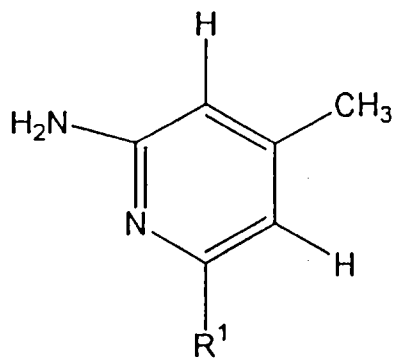
ter.-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter.-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

7.- Procedimiento de preparación de un compuesto de la estructura general I según una de las reivindicaciones 1 a 6,



I

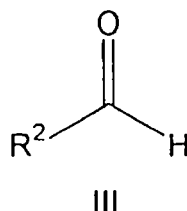
CARACTERIZADO porque una aminopiridina de la estructura general II



II

en la cual

R¹ representa H o C₁₋₄-alcanilo de cadena recta o ramificada no sustituido o mono o polisustituido, se hace reaccionar con un aldehído de la estructura general III

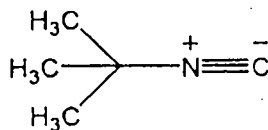


en la cual

R² representa C₁₋₈-alquilo de cadena recta o ramificada saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; C₃₋₈-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido; heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido, C₁₋₈-alquil-C₃₋₈-cicloalquilo, C₁₋₈-alquil-heterociclilo, C₁₋₈-alquil-arilo, o C₁₋₈-alquil-heteroarilo, en los cuales el comprobante alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido,

con la condición que R^2 es distinto de fenilo cuando R^1 representa metilo

y con un ter.-butil-isonitrilo de la estructura IV



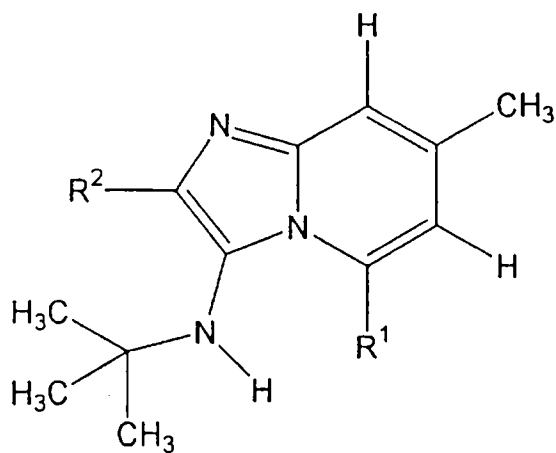
IV

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque se lleva a cabo en presencia de un ácido, particulamente ácido perclórico.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 u 8, CARACTERIZADO porque la reacción de la aminopiridina II con el aldehído III y el ter-butil-isonitrilo IV se lleva a cabo en un procedimiento, con agregado simultáneo de todos los reactivos.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9, CARACTERIZADO porque la base obtenida, de la estructura general I, se convierte en su clorhidrato por agregado de trimetilclorosilano.

11.- Medicamento que contiene al menos un compuesto de la estructura general I



I

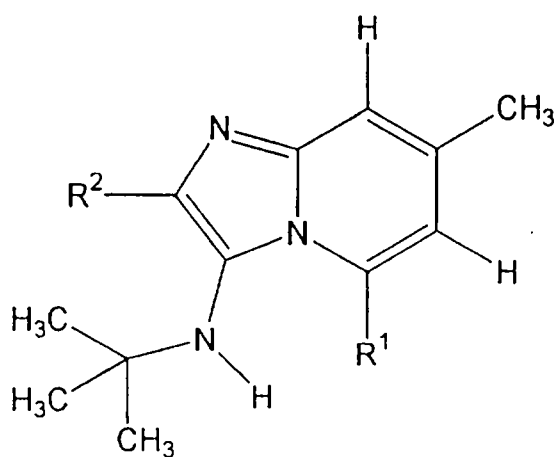
en la cual

R^1 representa H, o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} -alquil- C_{3-8} -alquilo, C_{1-8} -alquil-heterociclilo, C_{1-8} -alquil-arilo o C_{1-8} -alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o

polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

(12.) Uso de un compuesto de la estructura general I, *



I

en la cual

R^1 representa H, o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} -alquil- C_{3-8} -alquilo, C_{1-8} -alquil-heterociclilo, C_{1-8} -alquil-arilo o C_{1-8} -alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado

y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para la inhibición de la NO-sintasa.

13.-Uso según la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque el compuesto de la estructura I está elegido del grupo que comprende:

ter.-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

3-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

3-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil[5,7-dimetil-2(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,



[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol,

ter.-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

ácido 5-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-carbónico,

ter.-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ácido 5-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-tiofen-2-carbónico,

ter.-butil-(7-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

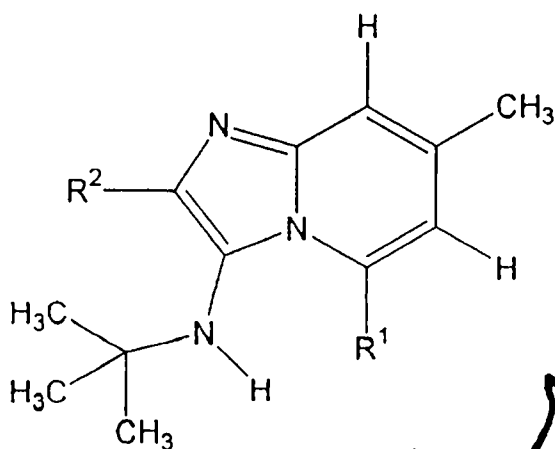
ter.-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

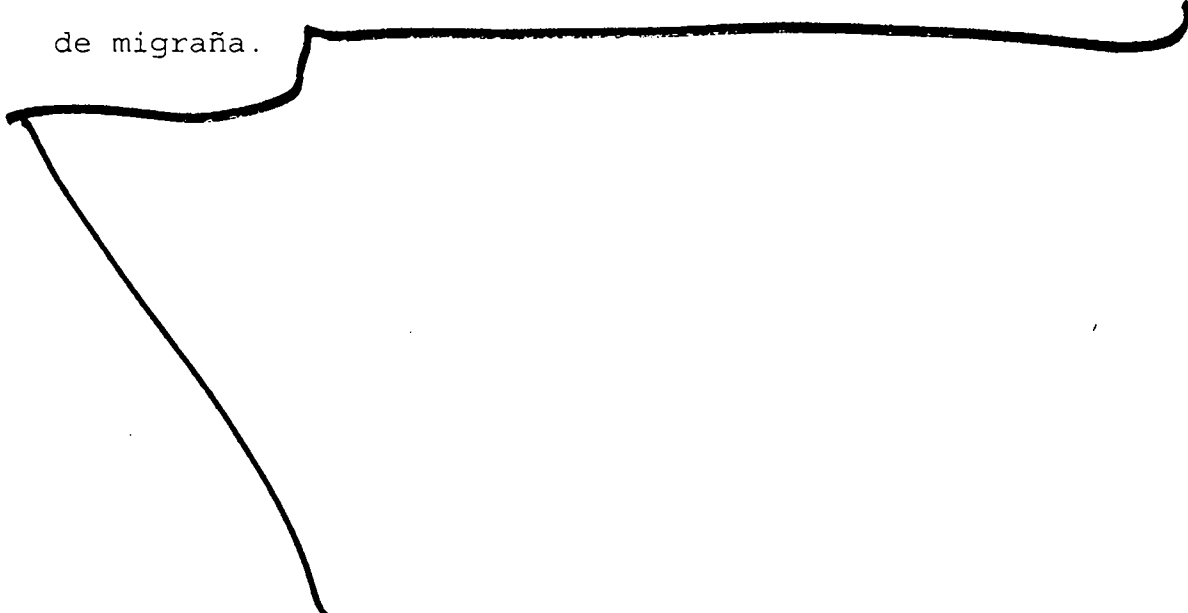
14.- Uso de un compuesto de la estructura general I,



en la cual

R¹ representa H, o C₁₋₄-alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R² representa C₁₋₈-alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C₃₋₈-cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C₁₋₈-alquil-C₃₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-heterociclilo, C₁₋₈-alquil-arilo o C₁₋₈-alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña.



15.- Uso según la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque el compuesto de la estructura general I está elegido del grupo que comprende:

ter.-butil-(7-metil-2-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

3-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

3-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

ter.-butil-(2-furan-2-il-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil-(7-metil-2-naftalen-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter.-butil[5,7-dimetil-2(5-nitro-furan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

[5-(3-ter-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-il]-metanol,

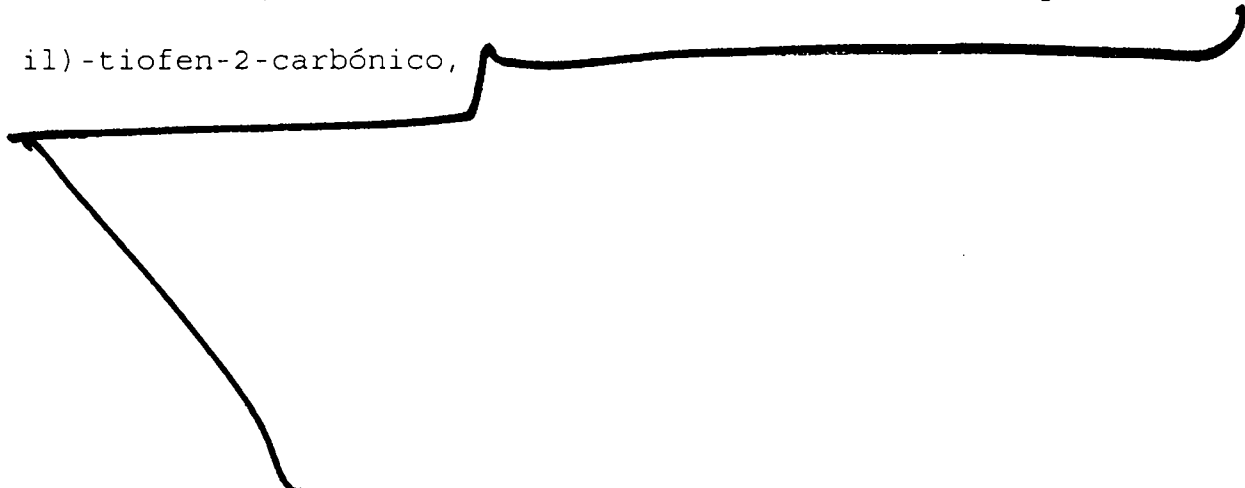
ter.-butil-[2-(5-[1,3]dioxolan-2-il-furan-2-il)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

ácido 5-(3-ter.-butilamino-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-furan-2-carbónico,

ter.-butil-(2-furan-2-il-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

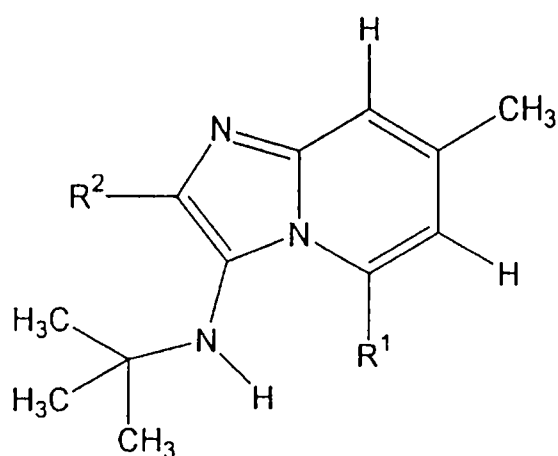
ter.-butil(7-metil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ácido 5-(3-ter.-butilamino-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-tiofen-2-carbónico,



ter.-butil-(7-metil-2-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.
 ter.-butil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
 ter.-butil-(2-ciclohexil-5,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
 ter.-butil-(2-ciclohexil-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
 ter.-butil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina.

16.- Uso de un compuesto de la estructura general I



I

en la cual

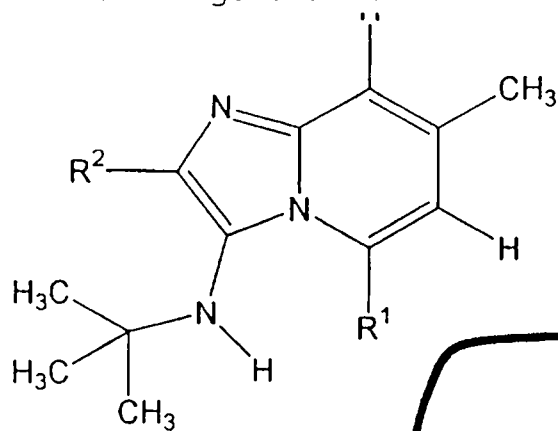
R^1 representa H, o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o

polisustituido; C₁₋₈-alquil-C₃₋₈-alquilo, C₁₋₈-alquil-heterociclilo, C₁₋₈-alquil-arilo o C₁₋₈-alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido, en la cual

en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de shock séptico, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, inflamaciones, dolores inflamatorios, isquemia cerebral, diabetes, meningitis, arteriosclerosis y/o curación de heridas.

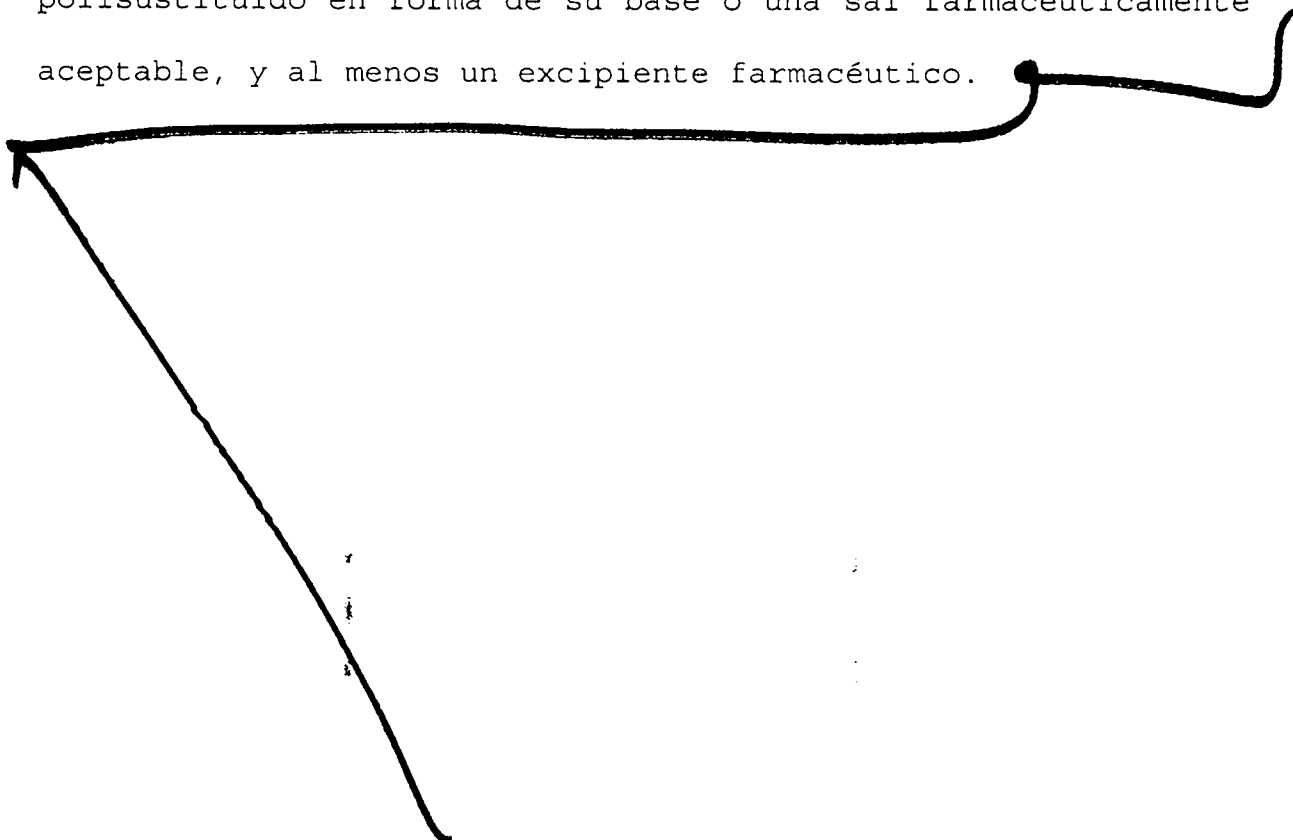
17.- Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la estructura general I



en la cual

R^1 representa H, o C_{1-4} -alcanilo de cadena recta o ramificada, no sustituido o mono o polisustituido, y

R^2 representa C_{1-8} -alquilo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, C_{3-8} -cicloalquilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o poli-sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido; arilo no sustituido o mono o polisustituido, heteroarilo no sustituido o mono o polisustituido; C_{1-8} -alquil- C_{3-8} -alquilo, C_{1-8} -alquil-heterociclilo, C_{1-8} -alquil-arilo o C_{1-8} -alquil-heteroarilo, en los cuales el componente alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado y no sustituido o mono o polisustituido, el componente cicloalquilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente heterociclilo es saturado o insaturado, no sustituido o mono o polisustituido, el componente arilo es no sustituido o mono o polisustituido y el componente heteroarilo es no sustituido o mono o polisustituido en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente farmacéutico.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|--------|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | (1) | [✓] |
| • Nombre e identificación del Inventor | (1) | [✓] |
| • Título o nombre de la Invención | (1) | [✓] |
| • Descripción | (6) | [✓] |
| • Reivindicaciones | (46) | [✓] |
| • Resumen | (5) | [✓] |
| • Comprobante de Pago | (2) | [✓] |

COMPLETA [✓]

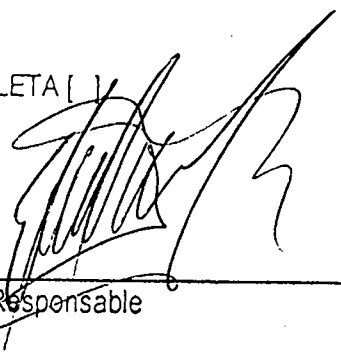
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | |
|--|-----|
| • Nombre e identificación del peticionario | [] |
| • Nombre e identificación del inventor o diseñador | [] |
| • Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse | [] |
| • Representación gráfica | [] |
| • Comprobante de pago | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Superintendencia de Industria y Comercio
Calle 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Bogotá D.C. - Colombia
Tel: 281 31 25 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



SUPERINTENDENCIA

Fecha: 9 de octubre del 2000 .

Revisado_____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

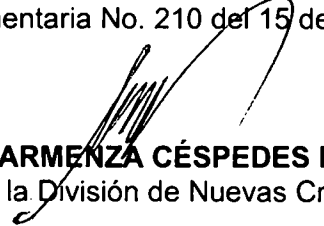
REFERENCIA:	Radicación No.	00-76179
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0564
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia