

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-58648

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPUESTOS DE IMIDAZO [1,2-a] PIRIDINA, COMPOSICIONES, USOS
Y MÉTODOS RELACIONADOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

COD 471/04; A61K 31/407;
B1/438; A61P 25/00.

71. SOLICITANTE FERRER INTERNACIONAL, S. A.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO CARLOS H. PALACIO EASTMAN

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

11-06-2007

AS: 103.814


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058648-00000-0000

Fecha: 2007-08-08 18:59:18

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASENACIONAL

Folios: 209

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: FERRER INTERNACIONAL, S.A.

Dirección: Gran Vía Carlos III, 94, E-08028,
Barcelona, España

Nacionalidad o Domicilio: España

Lugar de Constitución: España

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS H. PALACIO EASTMAN

Dirección: Carrera 7 # 71 - 21 Torre B - Piso 4
Bogotá, Colombia

Teléfono: 744-2200

Fax: 744-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 79.311.882 TP 62154

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Luis José FALCÓ, Albert PALOMER, Antonio GUGLIETTA.

Dirección: Gran Vía Corts Catalanes, 228, E-08004 Barcelona, España; Almería, 23, E-
08014 Barcelona, España; Magdalena Corcoll, 16, E-08750 Molins de Rei, España
(Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: España (Respectivamente).

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/055753Fecha 04-11-2005Publicación Internacional No. WO 2006/051063 A1Fecha 18-05-20066 Título (54): COMPUESTOS DE IMIDAZO [1,2-a] PIRIDINA, COMPOSICIONES, USOS Y MÉTODOS RELACIONADOS7 Clasificación Internacional (51): C07D 471/04; A61K 31/407, 31/438; A61P 25/00

8 Prioridad

SI ☒NO ☐(33) País de
Origen

EP

(32) Fecha

11-11-2004

(31) Número de Solicitud

04105698.7

9 Comprobante de pago No. 07-23.455Fecha 08-08-2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

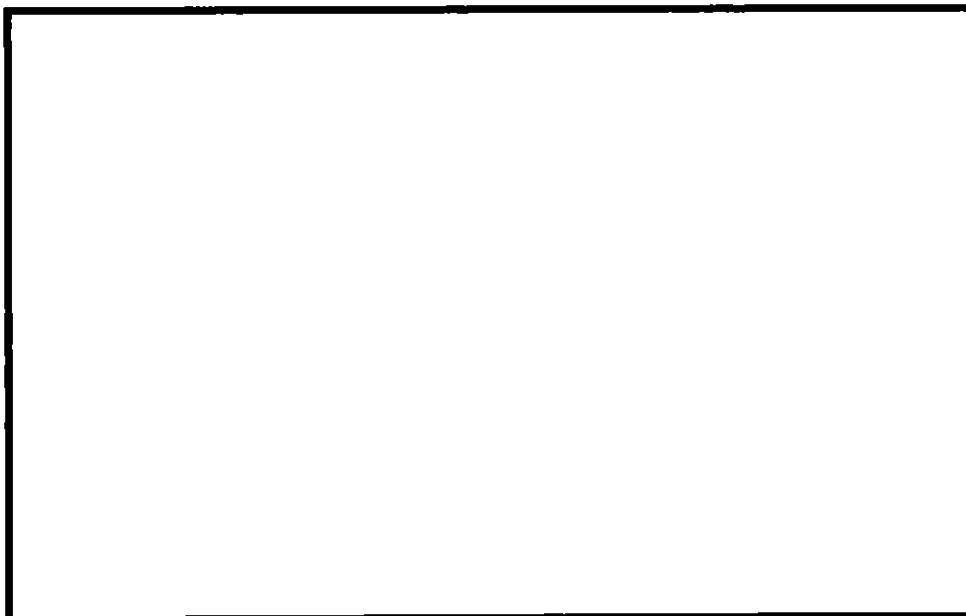
2

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaración Publicada bajo la Regla PCT 4.17
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS H. PALACIO EASTMAN

FIRMA: 

C.E. 79.311.882 de Bogotá T.P. 62154 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/EP2005/055753 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTES. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES FERRER INTERNACIONAL, S. A.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA.

APODERADO CARLOS H. PALACIO EASTMAN

TITULO COMPUESTOS DE IMIDAZO [1.2-a] PIRIDINA. COMPOSICIONES. USOS Y MÉTODOS
RELACIONADOS

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) LUIS JOSE FALCO, ALBERT PALOMER, ANTONIO GUGLIETTA.

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

W

AS. 103.814
74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 23,455
FECHA : MARZO 21 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058648-00000-0000

Fecha: 2007-03-08 16:59:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59310980	21/03/2007	16,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2004

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

31/12/04
Colombia

PODER

Yo (nosotros) FERRER INTERNACIONAL,S.A.

domicillado(s) en Gran Vía Carlos III nº 94
ES-08028-Barcelona, España

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en Barcelona (España)

hoy 6 de Octubre de 2004

Firma

Nombre Jorge Ramentol
Cargo Director General

POWER OF ATTORNEY

I (We)

domiciled in

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

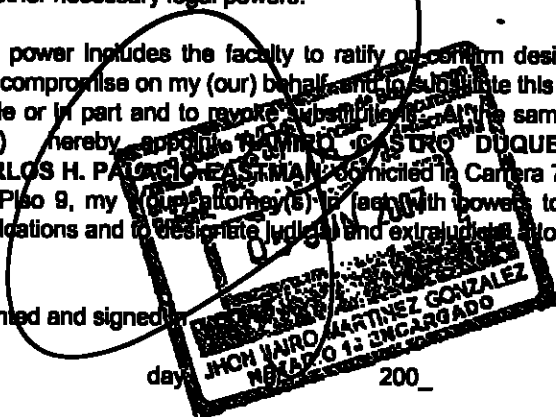
This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitute. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) to act with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed

this

Signature

Name
Title



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

On this _____ day of _____ of _____ personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Hoy treintadeciembre de dos mil cuatro personalmente compareció ante mí DON JORGE RAMENTOL MASSANA, mayor de edad, casado, vecino de Barcelona, calle Lleo XIII número 2, provisto DNI número 37 648 007, of a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es Secretario del Consejo de Administración y Director General de "FERRER INTERNACIONAL, S.A.", (cargo para el que fué designado por dicho Consejo el 08.02.02 elevado a público en escritura por mí autorizada el 21 de marzo de 2002, inscripción 91ª, del Registro Mercantil.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por la compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

State of _____ under date of _____

Estado de España con fecha 30-12-04.

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

y que quien confiere el presente poder es su representante. Gabriel Suau Rosselló Notario de Barcelona.

Public Notary (Seal)

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

On this _____ day of _____ personally appeared before me _____ who is (are) _____ and who (they) executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Hoy _____ de _____ de _____, compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

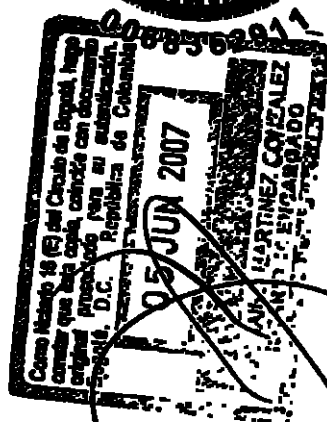
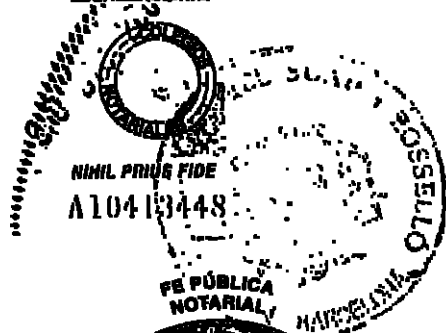
Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

0,15
e

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES





5Y0077984

10/2004

APOSTILLE

(o legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978, de 2 de octubre)

1. Pais ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Gabriel Suau Rosselló-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--

de D. Jorge Ramentol Massan, puesta en un poder, en repre-

sentación de Ferrer Internacional, S.A., libro indicador--

nº. 1582, de fecha 30 de diciembre de 2004.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

6. El 31 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLO FONT, Vicedecano.

8. Con el N° : -56533-

9. Sello/timbre:

10. Firma:

SELO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

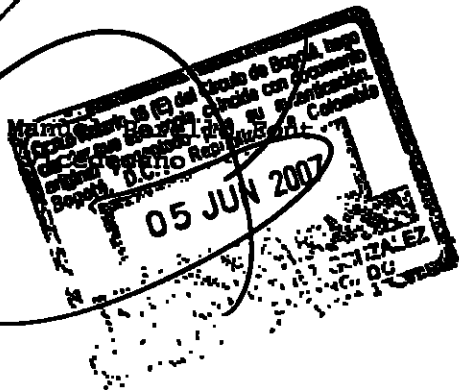


NDUL PRIUS FIRE
A42418404



0069219109

Juan



REPÚBLICA DE COLOMBIA



GAYIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Berlín

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	999	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARÍA 32									
Datos del inscrito									
Apellidos y nombres completos									
CASTRO DUQUE RAMIRO									
Documento de identificación (Clase y número)									
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ					Sexo (en Letras)				
					MASCULINO				
Datos de la defunción									
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.									
Fecha de la defunción									
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3
				Hora		04:10 PM			
				Número de certificado de defunción		A- 2094375			
Presunción de muerte									
Fecha de la sentencia									
Año									
Mes									
Día									
Documento presentado									
Autorización judicial		☐		Certificado Médico		☒		Nombre y cargo del funcionario	
						ANDRÉS DÍAZ CAMPOS		R.M. No. 79982662	
Datos del denunciante									
Apellidos y nombres completos									
EDGAR DAVID REGINO H.									
Documento de identificación (Clase y número)									
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA					Firma				
					[Firma]				
Primer testigo									
Apellidos y nombres completos									
Documento de identificación (Clase y número)									
					Firma				
					[Firma]				
Segundo testigo									
Apellidos y nombres completos									
Documento de identificación (Clase y número)									
					Firma				
					[Firma]				
Fecha de inscripción									
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	0
				Hora		02			
Notario									
BLANCA									
NOTARIO									
PARENTESCO									
PADRES: ALFONSO CASTRO									
MERCEDES DUQUE									

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

García Elíasz Moreño L.
Notario

COMO SECRETARIO DEL CÍRCULO DE LA NOTARÍA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICADO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número: 56220
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 03 NOV. 2004



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/051063 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/44 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/055753

(22) International Filing Date:
4 November 2005 (04.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04105698.7 11 November 2004 (11.11.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): FERRER
INTERNACIONAL S. A. [ES/ES]; Gran Via Carles III,
94, E-08028 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FALCÓ, José,
Luis [ES/ES]; Gran Via Carles Catalanes, 228, E-08004
Barcelona (ES). PALOMER, Albert [ES/ES]; Almería,
23, E-08014 Barcelona (ES). GUGLIETTA, Antonio
[IT/ES]; Magdalena Corcoll, 16, E-08750 Molins de Rei
(ES).

(74) Agent: BARLOCCI, Anna; Zea, Barlocchi & Markvard-
sen, C. Balma, 30, 1^a 1^a, E-08007 Barcelona (ES).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

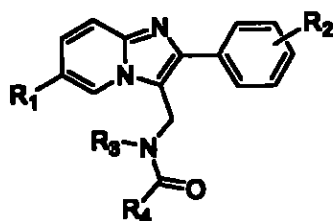
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE COMPOUNDS, COMPOSITIONS, USES AND METHODS RELATED THERETO



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel imidazo[1,2-a]pyridine com-
pounds of general formula (I) as well as pharmaceutically acceptable salts thereof;
wherein R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined in the claims. The compounds have specific
affinity for GABAA receptor and are therefore useful in the treatment and prevention
of diseases modulated by α_1 - and α_2 -GABA_A receptors.

WO 2006/051063 A1

**IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE COMPOUNDS, COMPOSITIONS, USES
AND METHODS RELATED THERETO**

5 Technical field

This invention is directed to agents with affinity for GABA_A receptor, specifically to imidazo[1,2-a]pyridine compounds.

10

Background of the invention

GABA_A receptor (γ -aminobutyric acid_A) is a pentameric protein which forms a membrane ion channel. GABA_A receptor is implicated in the regulation of sedation, anxiety, muscle tone, epileptogenic activity and memory functions. These actions are due to defined subunits of GABA_A receptor, particularly the α_1 - and α_2 -subunits.

20 Sedation is modulated by the α_1 -subunit. Zolpidem is characterized by a high affinity for the α_1 -receptors and its sedative and hypnotic action is mediated by these receptors in vivo. Similarly, the hypnotic action of zaleplon is also mediated by the α_1 -receptors.

25

The anxiolytic action of diazepam is mediated by the enhancement of GABAergic transmission in a population of neurons expressing the α_2 -receptors. This indicates that the α_2 -receptors are highly specific targets for the treatment of anxiety.

30

Muscle relaxation in diazepam is mainly mediated by α_2 -receptors, since these receptors exhibit a highly specific expression in spinal cord.

5 The anticonvulsant effect of diazepam is partly due to α_1 -receptors. In diazepam, a memory-impairing compound, anterograde amnesia is mediated by α_1 -receptors.

10 GABA_A receptor and its α_1 - and α_2 -subunits have been widely reviewed by H. Möhler et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 300, 2-8, 2002); H. Möhler et al. (Curr. Opin. Pharmacol., 1, 22-25, 2001); U. Rudolph et al. (Nature, 401, 796-800, 1999); and D.J. Nutt et al. (Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001).

15

Diazepam and other classical benzodiazepines are extensively used as anxiolytic agents, hypnotic agents, anticonvulsants and muscle relaxants. Their side effects include anterograde amnesia, decrease in motor activity and potentiation of ethanol effects.

20

In this context, the compounds of this invention are ligands of α_1 - and α_2 -GABA_A receptor for their clinical application in sleep disorders, preferably insomnia, anxiety and epilepsy.

25

Insomnia is a highly prevalent disease. Its chronicity affects 10% of the population and 30% when transitory insomnia is computed as well. Insomnia describes the trouble in falling asleep, staying asleep or waking up too early, experiencing a non-refreshing sleep, and is

30

associated with next-day hangover effects such as weariness, lack of energy, low concentration and irritability. The social and health impact of this complaint is important and results in evident
5 socioeconomic repercussions.

Pharmacological therapy in the management of insomnia firstly included barbiturates and chloral hydrate, but these drugs elicit numerous known adverse effects, for
10 example, overdose toxicity, metabolic induction, and enhanced dependence and tolerance. In addition, they affect the architecture of sleep by decreasing above all the duration and the number of REM sleep stages. Later, benzodiazepines meant an important therapeutic
15 advance because of their lower toxicity, but they still showed serious problems of dependence, muscle relaxation, amnesia and rebound insomnia following discontinuation of medication.

20 The latest known therapeutic approach has been the introduction of non-benzodiazepine hypnotics, such as pyrrolo[3,4-b]pyrazines (zopiclone), imidazo[1,2-a]pyridines (zolpidem) and, finally, pyrazolo[1,5-a]pyrimidines (zaleplon). Later, two new pyrazolo[1,5-a]
25 pyrimidines, indiplon and ocinaplon, have entered into development, the latter with rather anxiolytic action. All these compounds show a rapid sleep induction and have less next-day hangover effects, lower potential for abuse and lower risk of rebound insomnia than
30 benzodiazepines. The mechanism of action of these compounds is the allosteric activation of GABA_A receptor

through its binding to benzodiazepine binding site (C. F. P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). While benzodiazepines are unspecific ligands at GABA_A receptor binding site, zolpidem and zaleplon show a greater selectivity for α_1 -subunit. Notwithstanding that, these drugs still affect the architecture of sleep and may induce dependence in long-term treatments.

10 Zolpidem is disclosed in US 4382938. Some other related hypnotic imidazo[1,2-a]pyridines have been disclosed in FR 2593818, US 4650796 and EP 172096. In US 4626538 (zaleplon), US 4654347, US 6399621 (indiplon) and EP 129847 (ocinaplon) hypnotic pyrazolo[1,5-a]pyrimidines
15 are disclosed. The use of N-[[(ethyl-4-phenyl)-2-imidazo[1,2-a]pyridinyl-3]methyl-N,3-dimethyl-butanamide, a compound previously disclosed in EP 172096, has been claimed in the manufacturing of anesthetic medicaments in EP 430738.

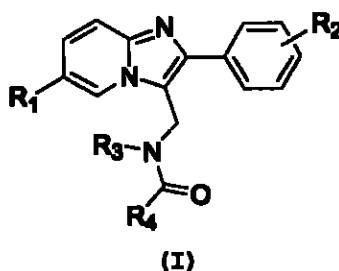
20 Research for new active compounds in the management of insomnia answers an underlying health need, because even recently introduced hypnotics still affect the architecture of sleep and may induce dependence in
25 long-term treatments.

It is therefore desirable to focus on the development of new hypnotic agents with a lower risk of side effects.

Thus, the present invention is directed to new imidazo[1,2-a]pyridine compounds which are active versus GABA_A and, particularly, versus its α_1 - and α_2 -subunits. Consequently, the compounds of this invention are useful in the treatment and prevention of all those diseases mediated by GABA_A receptor α_1 - and α_2 -subunits. Non-limitative examples of such diseases are sleep disorders, preferably insomnia, anxiety and epilepsy. Non-limitative examples of the relevant indications of the compounds of this invention are all those diseases or conditions, such as insomnia or anesthesia, in which an induction of sleep, an induction of sedation or an induction of muscle relaxation are needed.

Detailed description of the invention

The present invention relates to novel imidazo[1,2-a]pyridine compounds of general formula (I):



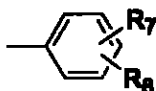
as well as pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein

R₁ and R₂ are independently selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched alkyl(C₁-

C₆), alkenyl(C₂-C₆), alkynyl(C₂-C₆), haloalkyl(C₁-C₆), -O-alkyl(C₁-C₆), fluoro, chloro and bromo;

R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched alkyl(C₁-C₆), cycloalkyl(C₃-C₆),
 5 cycloalkyl(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkenyl(C₂-C₆),
 alkenyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkynyl(C₂-C₆), alkynyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆);

R₄ is selected from the group consisting of hydrogen, haloalkyl(C₂-C₆), cycloalkyl(C₃-C₅), cycloalkyl(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkynyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₆)-
 10 O-alkyl(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₆)-NH-alkyl(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₆)-N(dialkyl(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



15

phenylalkyl(C₂-C₆), phenylalkenyl(C₂-C₆), naphthyl, monosubstituted naphthyl, disubstituted naphthyl, naphthylalkyl(C₁-C₆), naphthylalkenyl(C₂-C₆), furyl, substituted furyl, benzofuryl, substituted benzofuryl,
 20 pyrrolyl, substituted pyrrolyl, isoxazolyl, substituted isoxazolyl, benzoisoxazolyl, substituted benzoisoxazolyl, imidazolyl, substituted imidazolyl, benzimidazolyl, substituted benzimidazolyl, indolyl, substituted indolyl, pyrazolyl, substituted pyrazolyl,
 25 thienyl, substituted thienyl, benzothienyl, substituted benzothienyl, thiazolyl, substituted thiazolyl, benzothiazolyl, substituted benzothiazolyl, quinolinyl, substituted quinolinyl, isoquinolinyl, substituted isoquinolinyl, pyridyl, substituted pyridyl, pyrazinyl,
 30 substituted pyrazinyl, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazinyl, substituted 6-oxo-1,4,5,6-

16

tetrahydropyridazinyl, thiadiazolyl, substituted
thiadiazolyl, isothiazolyl, substituted isothiazolyl,
thienylmethyl, 2-oxochromenyl, substituted 2-
oxochromenyl, 2-(furan-2-yl)vinyl, oxazolyl,
5 substituted oxazolyl, and benzisoxazolyl;

R₅ and R₆ are independently selected from the group
consisting of hydrogen, linear or branched alkyl(C₁-
C₆), phenylalkyl(C₁-C₆), haloalkyl(C₁-C₆), cycloalkyl(C₃-
C₆), cycloalkyl(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkenyl(C₂-C₆) and
10 alkynyl(C₂-C₆), alkenyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkynyl(C₂-
C₆)alkyl(C₁-C₆), phenyl, substituted phenyl, heteroaryl,
substituted heteroaryl; and

R₇ and R₈ are independently selected from the group
consisting of linear or branched alkyl(C₂-C₆),
15 cycloalkyl(C₃-C₆), alkenyl(C₂-C₆), alkynyl(C₂-C₆), -OH, -
O-alkyl(C₁-C₆), -SH, -S-alkyl(C₁-C₆), halo-alkyl(C₁-C₆),
ω,ω,ω-trifluoroalkyl(C₁-C₆), -NHalkyl(C₁-C₆), -
Ndialkyl(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alkyl(C₁-C₆), -
COalkyl(C₁-C₆), -COOalkyl(C₁-C₆), -CO-NHalkyl(C₁-C₆), -
20 CONDialkyl(C₁-C₆), phenyl, substituted phenyl,
heteroaryl and substituted heteroaryl.

The term "pharmaceutically acceptable salt" used herein
encompasses any salt formed from organic and inorganic
25 acids, such as hydrobromic, hydrochloric, phosphoric,
nitric, sulfuric, acetic, adipic, aspartic,
benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic,
formic, fumaric, glutamic, lactic, maleic, malic,
malonic, mandelic, methanesulfonic, 1,5-
30 naphthalendisulfonic, oxalic, pivalic, propionic, p-
toluenesulfonic, succinic, tartaric acids and the like.

12

The term "substituted" used herein refers to the substitution of the corresponding radical or compound with at least one suitable substituent preferably selected from the group consisting of linear or branched alkyl(C₂-C₆), cycloalkyl(C₃-C₆), alkenyl(C₂-C₆), alkynyl(C₂-C₆), -OH, -O-alkyl(C₁-C₆), -SH, -S-alkyl(C₁-C₆), halo-alkyl(C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalkyl(C₁-C₆), -NHalkyl(C₁-C₆), -Ndialkyl(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alkyl(C₁-C₆), -COalkyl(C₁-C₆), -COOalkyl(C₁-C₆), -CONHalkyl(C₁-C₆), -CONDialkyl(C₁-C₆), phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, substituted heteroaryl, fluoro, chloro and bromo.

The preferred compounds of the present invention are shown below:

Furan-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
Pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
Thiophene-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
Cyclopropanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
5-Nitro-furan-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
3,5-Difluoro-pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
6-Methoxy-benzothiazole-2-carboxylic acid(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;

- 4-Dimethylamino-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo
[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide;
Cyclopropanecarboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-
imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 5 Pyridine-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-
imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
Thiophene-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-
imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 10 5-Nitro-furan-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-
tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
2-Chloro-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-
a]pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide;
Cyclobutanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-
imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 15 5-Methyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-
tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine-3-carboxylic acid
(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-
amide;
- 20 [1,2,3]Thiadiazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-
tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-
ylmethyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide;
1-Methyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-
tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 25 Thiazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-
imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
2,5-Dimethyl-oxazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-
tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 30 3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-
tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;

- Thiazole-4-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
1-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
5 1-Ethyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
1-Isopropyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
10 1-Cyclopentyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
1-Cyclohexyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
1-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-3-phenyl-urea;
15 (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid p-tolyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid prop-2-ynyl ester;
20 (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid methyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid benzyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid 4-methoxy-phenyl ester;
25 (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid ethyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid phenyl ester; and
30 (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid isopropyl ester.

Another aspect of the present invention is to provide a process for preparing the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts.

5

Another aspect of the present invention is to provide a method for treating or preventing diseases associated with GABA_A receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

Another aspect of the present invention is to provide a method for treating or preventing diseases associated with α_1 -GABA_A receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

Another aspect of the present invention is to provide a method for treating or preventing diseases associated with α_2 -GABA_A receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

25

Another aspect of the present invention is to provide a method for treating or preventing anxiety in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

Another aspect of the present invention is to provide a method for treating or preventing epilepsy in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is to provide a method for treating or preventing sleep disorders in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is to provide a method for treating or preventing insomnia in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is to provide a method for inducing sedation-hypnosis in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is to provide a method for inducing anesthesia in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is to provide a method for modulating the necessary time to induce sleep and its duration in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is to provide a method for inducing muscle relaxation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

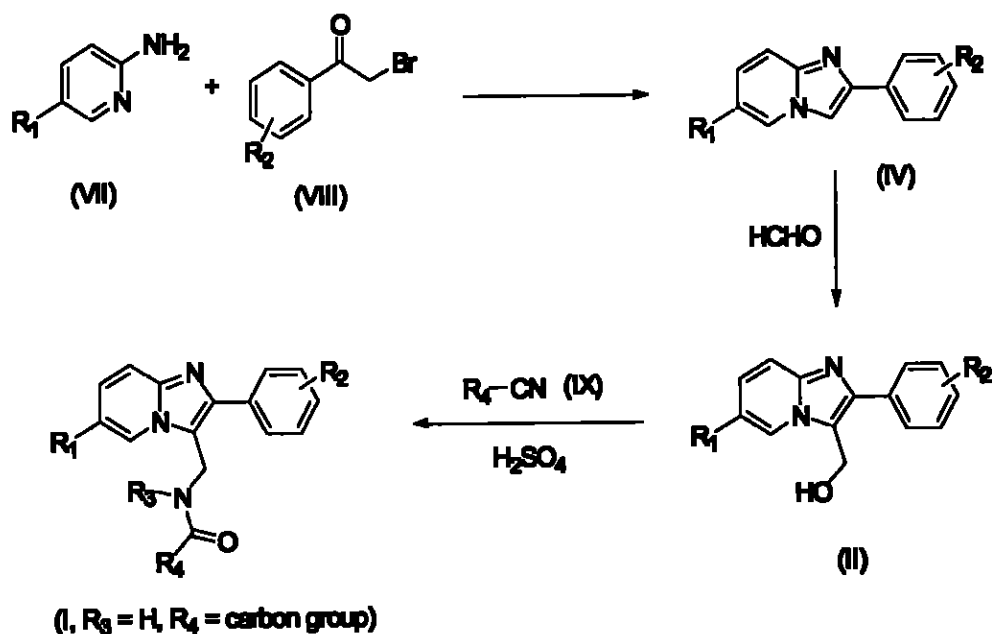
Another aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition containing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with therapeutically inert carriers.

Another aspect of the present invention is to provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a medicament for treating or preventing diseases associated with GABA_A receptor modulation.

Another aspect of the present invention is to provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a medicament for treating or preventing diseases associated with α_1 -GABA_A or α_2 -GABA_A receptor modulation.

Another aspect of the present invention is to provide the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a medicament for treating or preventing anxiety, epilepsy, sleep disorders, insomnia, for inducing sedation-hypnosis, anesthesia or muscle relaxation or for modulating the necessary time to induce sleep and its duration.

The compounds of general formula (I) wherein R_3 is hydrogen and R_4 is a carbon group can be obtained following the synthetic strategy showed in Scheme 1.



Scheme 1

The imidazopyridine (IV) is obtained by cyclization between the corresponding aminopyridine (VII) and the bromoacetophenone (VIII). This reaction is carried out

by heating both components at reflux for 2-8 hours, using a polar solvent such as methanol, ethanol, butanol and the like. The final product (IV) is obtained by evaporation of the crude and
6 crystallization of the residue with the adequate solvent.

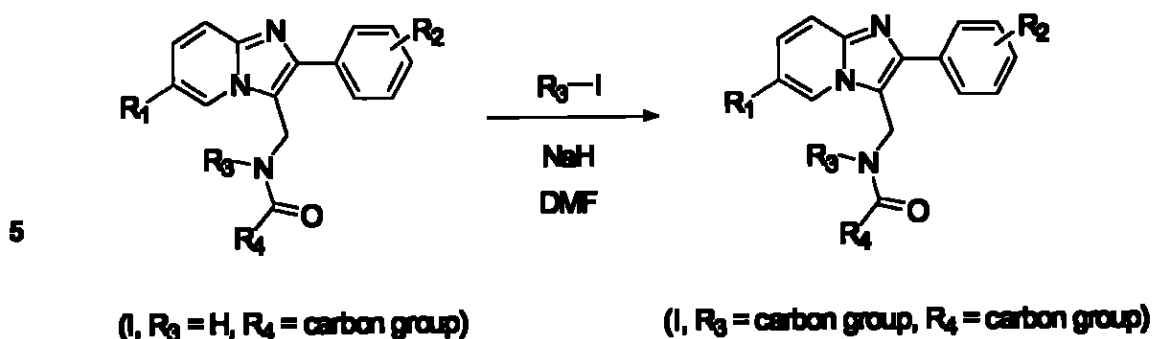
The Mannich reaction between this imidazopyridine (IV) and formaldehyde in an acidic moiety, such as diluted
10 acetic acid, yields the alcohol (II). The reaction is carried out by heating the mixture at 55°C for a period of 2-6 h. The solvent is removed and the residue thus obtained is suspended in dichloromethane, and stirred for 12 hours. The alcohol (II) is washed and dried.

15

Finally, the condensation of the alcohol (II) and the appropriate nitrile (IX) yields compounds of general formula (I), when R₃ is hydrogen and R₄ is a carbon group, by using sulphuric acid as catalyst and a polar
20 solvent, such as acetic acid, acetonitrile, tetrahydrofuran and the like. The components are stirred and heated at reflux for 2-6 hours. The crude thus obtained is basified with ammonia and extracted with dichloromethane to yield the corresponding amide
25 (I, R₃ = H, R₄ = carbon group).

Once the amides (I, R₃ = H, R₄ = carbon group) are obtained, the nitrogen present in this functional group can be alkylated according to a procedure which is well
30 known by an expert skilled in organic chemistry. The reaction is shown in Scheme 2.

16



Scheme 2

10 The reaction is done by using sodium hydride as base and dimethylformamide as solvent under inert atmosphere. The mixture is stirred at room temperature for 1 hour, and the crude thus obtained is removed with dichloromethane. The procedure yields the corresponding

15 N-alkylated amides (I, $R_3 = \text{carbon group}$, $R_4 = \text{carbon group}$).

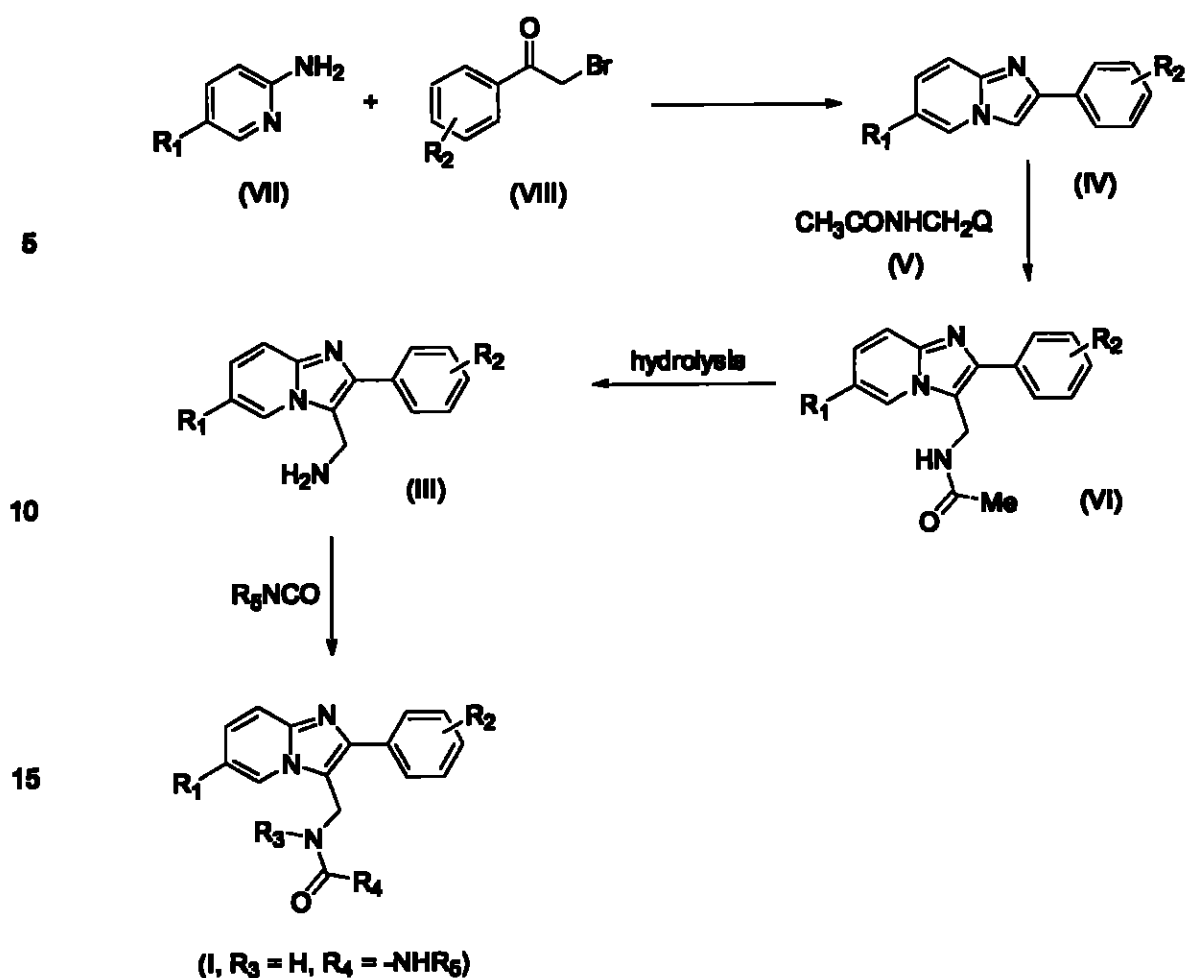
We also report the preparation of urea compounds of general formula (I) when R_3 is hydrogen and R_4 is $-\text{NHR}_5$.

20 The synthetic strategy is shown in Scheme 3.

25

30

17



Scheme 3

In this case, the imidazopyridine (IV) described above is treated with (V) to yield the corresponding acetamide (VI). Q is selected from the group consisting of -OH, -Oalkyl(C₁-C₃), -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃Cl⁻, -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃Br⁻, -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃I⁻, preferably OH. This reaction is carried out by using an acidic solvent such as acetic acid and an acid as catalyst. The reaction takes place at room temperature for 1-3 hours and then at reflux for 2-4 hours. An extraction

27

with an organic solvent yields the corresponding acetamide (VI).

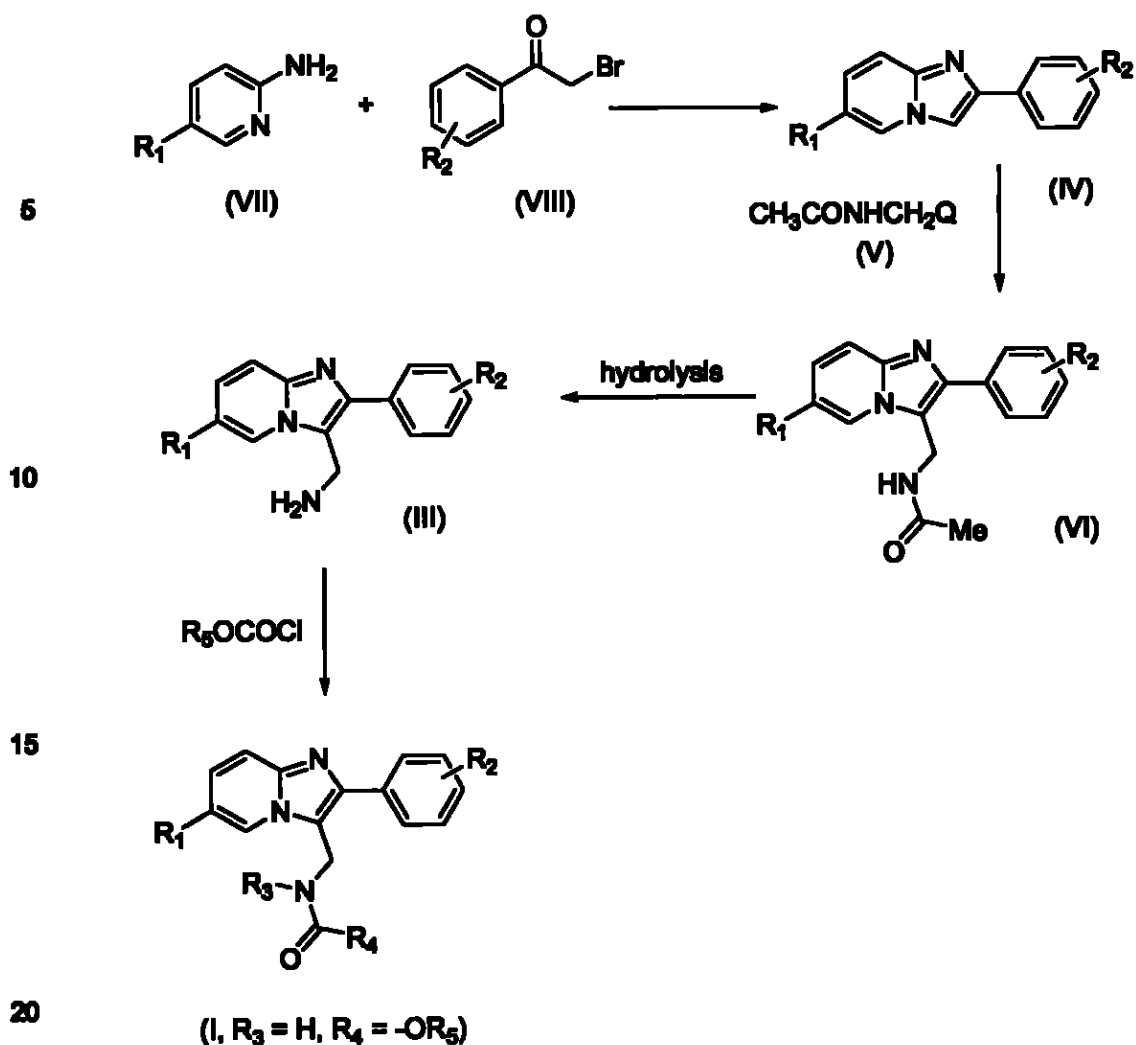
5 The hydrolysis of acetamides (VI) in acidic media leads to amines (III). The reaction takes place at reflux using a protic solvent such as methanol, ethanol, propanol, and the like, for a period of 30-90 min. The solvent is removed and the crude is neutralized and extracted with an organic solvent to obtain amines
10 (III). These amines are the precursors of urea compounds (I, $R_3 = H$, $R_4 = -NHR_5$).

Finally, the coupling between amines (III) and isocyanates R_5NCO yields the corresponding urea
15 compounds (I, $R_3 = H$, $R_4 = -NHR_5$) as mentioned above. The reaction is carried out by using the appropriate isocyanate, stirring at room temperature for 20-30 hours, and using a basic solvent such as pyridine. The solvent is removed and the products are crystallized
20 with the appropriate solvent.

In parallel, amines (III) react with chloroformates to yield carbamates of general formula (I) when R_3 is hydrogen and R_4 is $-OR_5$, as shown in Scheme 4.

25

30



Scheme 4

25 The reaction takes place at room temperature for a period of 20-30 hours. The appropriate chloroformate reacts by using a basic solvent such as pyridine. The solvent is removed and the products are crystallized with water, and filtered off. Thus, carbamates (I, R₃ = H, R₄ = -OR₅) are obtained in good yields.

From the compounds of general formula (I) it is possible to obtain their pharmaceutically acceptable salts by treatment with the corresponding acids.

5 The applicants have discovered that the compounds of the present invention have a high affinity for α_1 - and α_2 - GABA_A receptors as shown in Tables 1 and 2. These in vitro results are consistent with those in vivo results obtained in sedation-hypnosis tests (Table 3).

10

In accordance with the results obtained, certain compounds of the present invention have surprisingly evidenced high affinity for α_1 -GABA_A receptors and interesting pharmacological activity in vivo, which have been similar to or higher than those of prior-art compounds. Moreover, some of them displayed lower affinity for α_2 -GABA_A receptors, indicating increased selectivity for α_1 -GABA_A versus α_2 -GABA_A receptors. All these results support their use in diseases or conditions, in which preferential activity on α_1 -GABA_A is desirable, such as insomnia or anesthesia, in which an induction of sleep and an induction of sedation are needed. Furthermore, lost of righting reflex has been detected in some animals administered with certain compounds of the present invention, supporting their use as anesthetic agents. Indeed, certain compounds of the present invention have demonstrated interesting affinity for α_2 -GABA_A receptors, which has been similar to or higher than that of prior-art compounds. These results support their use in diseases or conditions in which preferential activity on α_2 -GABA_A receptors is

30

30

desirable, such as anxiety or in which an induction of muscle relaxation is needed.

The pharmacological activity of the compounds of the present invention has been determined as shown below.

Ligand-binding assays. Determination of the affinity of test compounds for α_1 - and α_2 -GABA_A receptor.

Male Sprague-Dawley rats weighing 200-250 g at the time of experiment were used. After decapitation of the animal, the cerebellum (tissue that mostly contains α_1 -GABA_A receptor) and spinal cord (tissue that mostly contains α_2 -GABA_A receptor) were removed. The membranes were prepared according to the method by J. Laméh et al. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000) and H. Noguchi et al. (Eur. J. Pharm., 434, 21-28, 2002). Once the tissues weighed, they were suspended in 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1:40 (w/v), or sucrose 0.32 M in the case of spinal cord, homogenized and then centrifuged at 20,000 g for 10 min at 7°C twice. The resulting pellet was resuspended under the same conditions and centrifuged again. The pellet was finally resuspended on a minimum volume and kept at -80°C overnight. On the next day, the process was repeated until the final pellet was resuspended at a ratio of 1:10 (w/v) in the case of cerebellum and at a ratio of 1:5 (w/v) in the case of spinal cord.

Affinity was determined by competitive tests using radiolabeled flumazenil as ligand. The tests were

performed according to the methods described by S. Arbilla et al. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); and Y. Wu et al. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995) using 96-well microtiter plates. The
5 membranes containing the study receptors, flumazenil (radiolabeling at a final concentration of 1 nM) and ascending concentrations of test compounds (in a total volume of 230 μ L in 50 mM [ph 7.4] Tris-HCl buffer) were incubated. Simultaneously, the membranes were only
10 incubated with the radiolabeled flumazenil (total binding, 100%) and in the presence of an elevated concentration of unradiolabeled flumazenil (non-specific binding, % estimation of radiolabeled ligand). The reactions started on adding the radiolabeled ligand
15 followed by incubation for 60 minutes at 4°C. At the end of the incubation period, 200 μ L of reaction were transferred to a multiscreen plate (Millipore) and filtered using a vacuum manifold and then washed three times with cold test buffer. The multiscreen plates
20 were equipped with a GF/B filter that retained the membranes containing the receptors and the radiolabeled ligand which has been bound to the receptors. After washing, the plates were left till dry. Once dried, scintillation liquid was added and left under stirring
25 overnight. The next day the plates were counted using a Perkin-Elmer Microbeta scintillation counter.

For analysis of the results the percentage of specific binding for every concentration of test compound was
30 calculated as follows:

% specific binding = $(X-N/T-N) \times 100$

where,

X: amount of bound ligand for every concentration of compound.

5 T: total binding, maximum amount bound to the radiolabeled ligand.

N: non-specific binding, amount of radiolabeled ligand bound in a non-specific way irrespective of the receptor used.

10

Every concentrations of compound were tested in triplicate and their mean values were used to determine the experimental values of % specific binding versus the concentration of compound. Affinity data are
15 expressed as % inhibition at $10^{-5}M$ and $10^{-7}M$ concentrations. The results of these tests are given in Tables 1 and 2.

Table 1. Affinity for α_1 -GABA_A receptor

20

Compound	% Inhibition $10^{-5}M$	% Inhibition $10^{-7}M$
Example 3	73.9	21.4
Example 4	97.4	19.4
Example 5	99.8	75.5
Example 6	96.1	22.5
Example 7	98.0	36.5
Example 11	70.7	29.0
Example 12	73.7	18.6
Example 13	97.6	53.8
Example 14	99.4	51.4
Example 15	74.5	0.0

2/3
33

Example 16	95.4	2.2
Example 17	94.5	0.0
Example 19	95.5	0.0
Example 20	99.8	65.9
Example 21	67.9	3.5
Example 22	84.8	62.3
Example 24	99.8	75.2
Example 25	91.9	26.6
Example 28	99.8	73.3
Example 29	99.7	84.9
Example 30	90.5	4.6
Example 31	82.5	1.2
Example 32	98.0	14.5
Example 33	98.4	37.3
Example 34	98.8	39.6
Example 35	67.1	31.8
Example 42	92.7	12.4
Example 58	98.8	6.5
Example 61	100.0	85.4
Example 63	98.5	36.1
Example 65	99.5	83.9
Example 67	99.6	84.7
Example 69	100.4	93.4
Example 70	100.4	79.7
Example 71	96.4	21.9
Example 72	99.8	73.4
Example 74	99.9	95.3
Example 78	100.2	97.9
Example 80	88.9	0.0
Example 81	99.6	69.9

Example 82	98.7	33.0
Example 83	100.0	93.6
Example 84	96.6	10.3
Example 87	72.2	1.8
Example 88	96.2	0.0
Example 89	100.3	88.2
Example 90	84.5	0.0
Example 94	99.5	78.5
Example 96	99.9	80.5
Example 99	99.2	52.5
Zolpidem	94.4	73.6

Table 2. Affinity for α_2 -GABA_A receptor

Compound	% Inhibition 10^{-5} M	% Inhibition 10^{-7} M
Example 3	17.4	0.0
Example 4	82.9	0.0
Example 5	95.3	28.4
Example 6	64.4	0.0
Example 7	81.3	0.0
Example 11	6.5	0.0
Example 12	19.0	0.0
Example 13	67.8	0.0
Example 14	92.2	26.2
Example 15	41.6	0.0
Example 16	52.9	0.0
Example 17	24.4	0.0
Example 19	47.6	0.0
Example 20	95.2	0.0
Example 21	25.6	0.0

35

Example 22	9.4	0.0
Example 24	14.4	0.0
Example 25	0.0	0.0
Example 28	93.9	14.3
Example 29	90.2	25.0
Example 30	33.9	0.0
Example 31	38.8	0.0
Example 32	77.5	0.0
Example 33	74.0	0.0
Example 34	85.0	0.0
Example 35	3.7	0.0
Example 42	49.7	0.0
Example 58	78.6	9.2
Example 61	98.5	48.3
Example 63	89.8	13.4
Example 65	95.4	39.1
Example 67	96.6	47.3
Example 69	98.8	74.1
Example 70	97.7	25.6
Example 71	67.8	7.2
Example 72	95	33.1
Example 74	98.6	63.0
Example 78	98.8	85.9
Example 81	94.3	1.5
Example 83	93.2	71.1
Example 89	98.2	54.5
Example 90	31.8	0.0
Example 94	94.5	33.2
Zolpidem	78.2	20.1

In vivo determination of predictive sedative-hypnotic action.

The in vivo effects of these compounds were assessed by a predictive sedation-hypnosis test in mice (D. J. Sanger et al., Eur.J.Pharmacol., 313, 35-42, 1996; and
 5 G. Griebel et al., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Groups of 5-8 male CD1 mice, weighing 22-26 g at the time of test, were used. The test compounds were
 10 administered in single equimolecular intraperitoneal doses, suspended in 0.25% agar with one drop of Tween in a volume of 10 mL/kg. Control animals received the vehicle alone. Using a Smart System (Panlab,S.L., Spain) the traveled distance in cm is recorded for each
 15 mouse at 5-min intervals during a period of 30 minutes after dosing. The inhibition percentage of traveled distance of treated animals versus control animals (the first 5 min were discarded) was calculated. The results of this test are given in Table 3.

20

Table 3. Determination of in vivo sedative-hypnotic activity in mice.

Compound	% Inhibition Motor Activity
Example 3	45.59
Example 4	73.28
Example 5	90.40
Example 6	78.09
Example 7	72.45
Example 11	55.43
Example 12	56.84

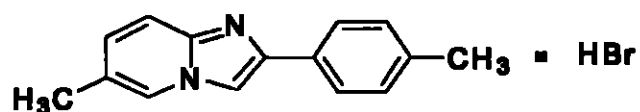
37

Example 13	90.36
Example 14	89.82
Example 15	80.12
Example 16	82.38
Example 17	54.40
Example 19	47.98
Example 20	91.99
Example 21	57.14
Example 22	89.45
Example 24	80.71
Example 25	67.34
Example 28	55.64
Example 29	93.98
Example 30	44.36
Example 31	69.67
Example 32	92.66
Example 33	35.02
Example 34	92.98
Example 35	33.19
Example 42	40.35
Example 58	94.25
Example 61	90.55
Example 63	74.86
Example 65	85.22
Example 67	78.09
Example 69	78.41
Example 70	90.77
Example 71	94.08
Example 72	73.81
Example 74	77.37

Example 78	88.10
Example 80	61.89
Example 81	84.31
Example 82	61.93
Example 83	93.22
Example 84	36.32
Example 87	48.13
Example 88	51.87
Example 89	74.65
Example 90	82.12
Example 94	89.33
Example 96	44.04
Example 99	13.33
Zolpidem	90.80

The following non-limiting examples illustrate the scope of the present invention.

- 5 **Example 1:** 6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium bromide



10

A solution of 11.53 g (106.7 mmol) of 5-methyl-pyridin-2-ylamine in 150 mL of ethanol is added to a solution of 25 g (117.3 mmol) of 2-bromo-1-p-tolyl-ethanone in 150 mL of ethanol. The resulting solution is stirred at reflux for 4 hours. The reaction is allowed to cool, and the solvent is removed in vacuo. The yellow solid obtained is dissolved in 30 mL of hot ethanol, and 40

15

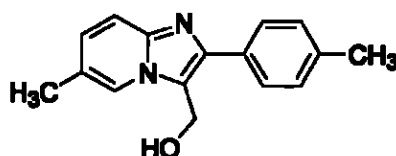
mL of acetone are added. The solid obtained is filtered off, washed with acetone and dried over calcium chloride to give 20.0 g (65.9 mmol, yield: 62%) of 6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium bromide as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31-7.10 (Ar, 8H, m), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 223 (MH $^+$)

HPLC = 100%

Example 2: (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methanol



A solution of 6 mL (81 mmol) of formaldehyde in water (37%) is added to a solution of 4 g (18 mmol) of 6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium bromide in 30 mL of acetic acid. The reaction is heated at 55°C for 4 h. The resulting solution is allowed to cool, and the solvent is removed in vacuo. To the corresponding residue are added 20 mL of ammonia (25%) and 30 mL of dichloromethane, and the suspension is stirred overnight. The solid obtained is filtered off, washed with dichloromethane and water and dried over calcium chloride, to yield 2.8 g (11 mmol, 62%) of (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methanol as a white solid.

40

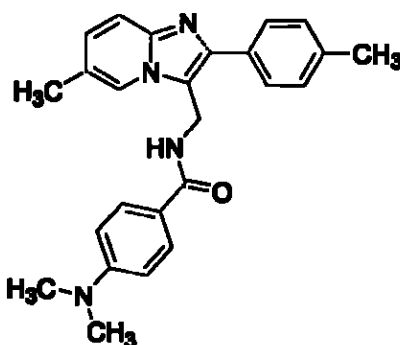
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-7.13 (Ar, 7H, m), 5.33 (OH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 4.85 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.33 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 253 (MH⁺)

5 HPLC = 98.3%

Example 3: 4-Dimethylamino-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo [1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide

10



15

To a solution of 1 eq of (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methanol in acetic acid is added a solution of 4-dimethylaminobenzonitrile (2 eq) in acetic acid. Then, 4 eq of sulphuric acid are added slowly. The mixture is heated at room temperature for 1.5 h, and then at reflux for 2 h. The reaction is allowed to cool and is basified with ammonia (25%). The suspension is extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over magnesium sulphate and filtered off. The solvent is removed in vacuo to give 0.96 eq of 4-Dimethylamino-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (NH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 8.29-6.65 (Ar, 11H, m), 4.87 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.94 (N-Me, 6H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s).

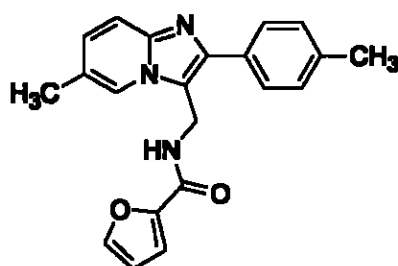
30

MS (ES) m/z = 399 (MH⁺)

HPLC = 97.1%

The compounds of examples 4-21 were prepared according to this procedure starting from (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methanol and the corresponding nitrile.

Example 4: Furan-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



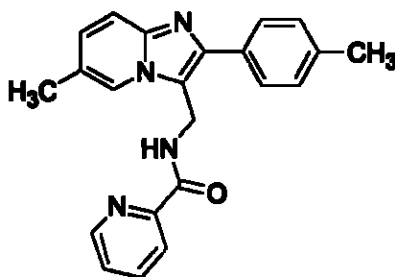
Yield: 47%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (NH, 1H, m), 7.65-6.11 (Ar, 10H, m), 4.51 (CH₂, 2H, m), 2.33 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 346 (MH⁺)

HPLC = 82.7%

Example 5: Pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



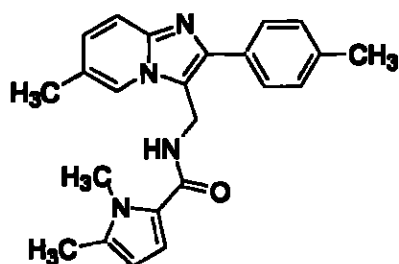
Yield: 17%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (NH, 1H, t, J= 5.6 Hz), 8.61-7.12 (Ar, 14H, m), 4.95 (CH₂, 2H, d, J= 5.6 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 357 (MH⁺)

HPLC = 96.7%

Example 6: 1,5-Dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid
(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-
10 amide



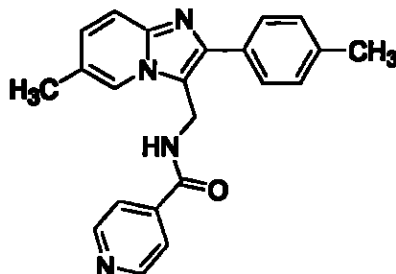
Yield: 14%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (NH, 1H, m), 7.66-6.99 (Ar, 9H, m), 4.64 (CH₂, 2H, m), 3.28 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.17 (Me, 3H, s), 1.34 (Me-pyrrole, 3H, s).

20 MS (ES) m/z = 373 (MH⁺)

HPLC = 97.9%

Example 7: N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide



43

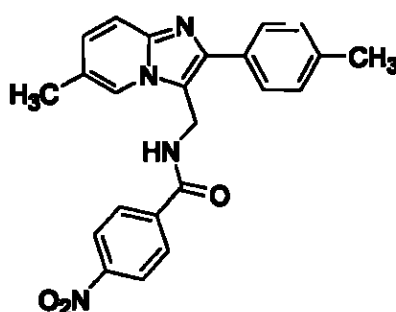
Yield: 19%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (NH, 1H, t, J= 4.8 Hz), 8.70-7.14 (Ar, 11H, m), 4.93 (CH₂, 2H, d, J= 4.8 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 357 (MH⁺)

HPLC = 92.9%

Example 8: N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-4-nitro-benzamide



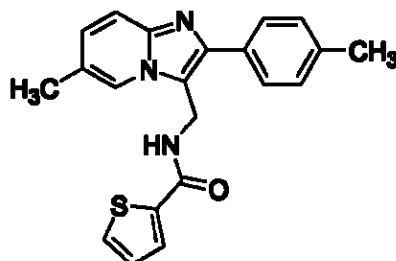
Yield: 29%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.28 (NH, 1H, t, J= 3.6 Hz), 8.29-7.14 (Ar, 11H, m), 4.94 (CH₂, 2H, d, J= 3.6 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 401 (MH⁺)

HPLC = 98.8%

Example 9: Thiophene-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



Yield: 8%

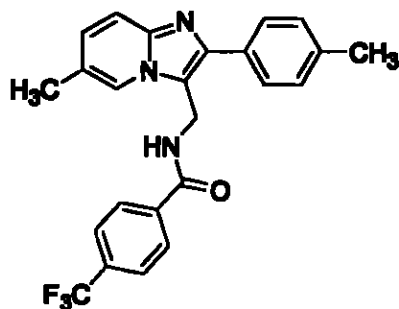
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.94 (NH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 8.26-7.10 (Ar, 10H, m), 4.89 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 362 (MH⁺)

HPLC = 92.1%

Example 10: N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide

10



15

Yield: 89%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (NH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 8.27-7.14 (Ar, 11H, m), 4.94 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

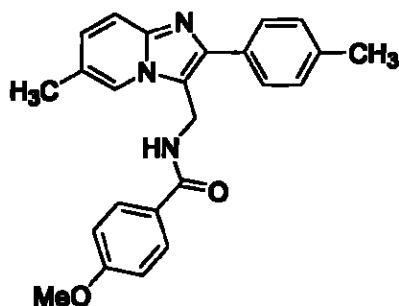
20

MS (ES) m/z = 424 (MH⁺)

HPLC = 98.5%

Example 11: 4-Methoxy-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide

25



30

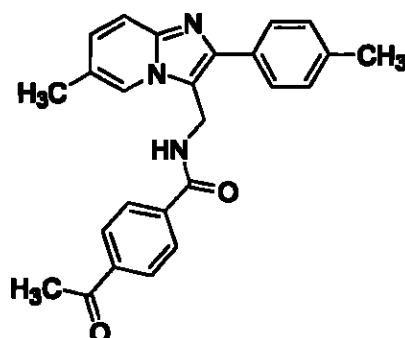
Yield: 14%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.8 (NH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 8.28-6.95 (Ar, 11H, m), 4.89 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 3.78 (MeO, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 386 (MH⁺)

HPLC = 98.3%

Example 12: 4-Acetyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide



Yield: 17%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (NH, 1H, t, J= 4.8 Hz), 8.28-7.14 (Ar, 11H, m), 4.93 (CH₂, 2H, d, J= 4.8 Hz), 2.6 (Me-CO, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

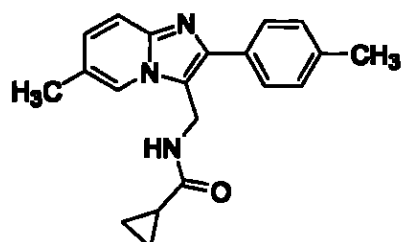
MS (ES) m/z = 398 (MH⁺)

HPLC = 94.9%

Example 13: Cyclopropanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

46

37



5

Yield: 60%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.6 (NH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 8.16-7.13 (Ar, 7H, m), 4.72 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s), 1.59 (CH, 1H, m), 0.76 (CH₂CH₂, 4H, m).

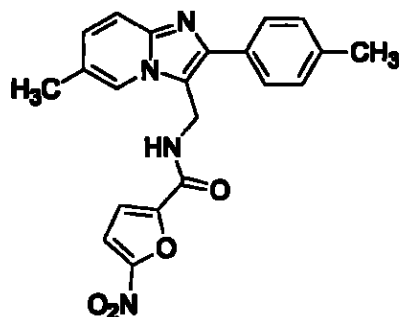
10

MS (ES) m/z = 320 (MH⁺)

HPLC = 99.3%

Example 14: 5-Nitro-furan-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

15



20

Yield: 27%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.38 (NH, 1H, m), 8.25-7.15 (Ar, 9H, m), 4.91 (CH₂, 2H, d, J= 4 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

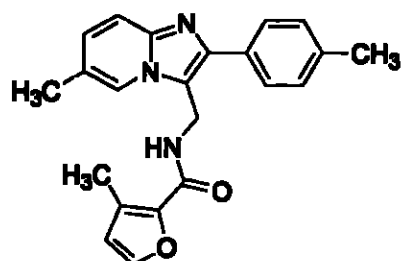
25

MS (ES) m/z = 391 (MH⁺)

HPLC = 97.9%

30

Example 15: 3-Methyl-furan-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



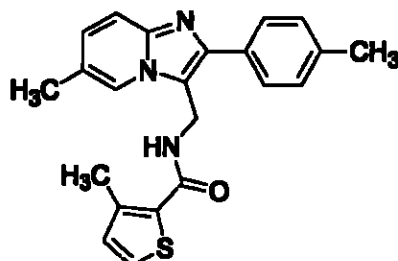
Yield: 3%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (NH, 1H, t, J = 5.2 Hz), 8.25-6.21 (Ar, 9H, m), 5.85 (CH₂, 2H, d, J = 5.2 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s), 1.03 (Me-furane, 3H, s).

MS (ES) m/z = 360 (MH⁺)

HPLC = 93.7%

Example 16: 3-Methyl-thiophene-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



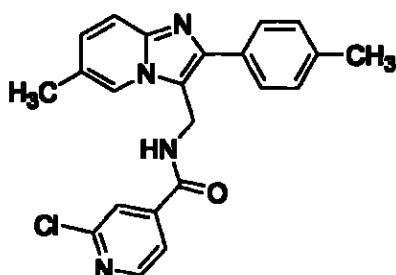
Yield: 29%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.6 (NH, 1H, m), 8.3-6.9 (Ar, 9H, m), 4.87 (CH₂, 2H, d, J = 5.2 Hz), 2.37 (Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

HPLC = 87.1%

Example 17: 2-Chloro-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide

5



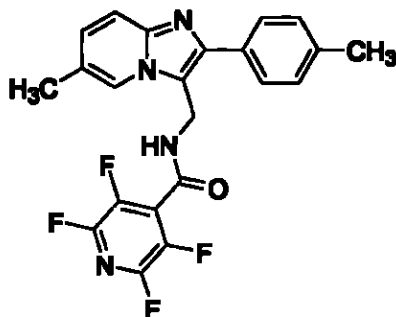
Yield: 15%

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (NH, 1H, m), 8.56-7.16 (Ar, 10H, m), 4.92 (CH₂, 2H, d, J = 4.4 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

HPLC = 99.2%

15 **Example 18:** 2,3,5,6-Tetrafluoro-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide

20



Yield: 13%

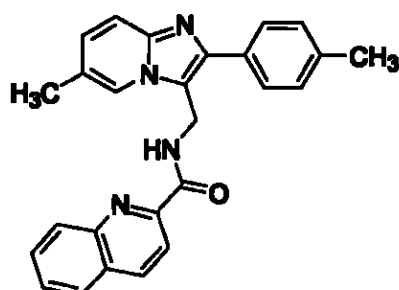
25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.65 (NH, 1H, m), 8.19 (Ar, 7H, m), 4.99 (CH₂, 2H, m), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

HPLC = 96.9%

30 **Example 19:** Quinoline-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

40

5



Yield: 17%

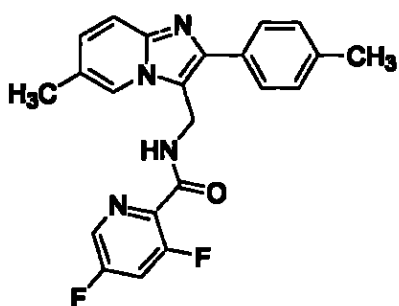
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.47 (NH, 1H, t, J= 4.8 Hz), 8.57-7.13 (Ar, 13H, m), 5.05 (CH₂, 2H, d, J= 4.8 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 407 (MH⁺)

HPLC = 90.5%

Example 20: 3,5-Difluoro-pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

20



Yield: 86%

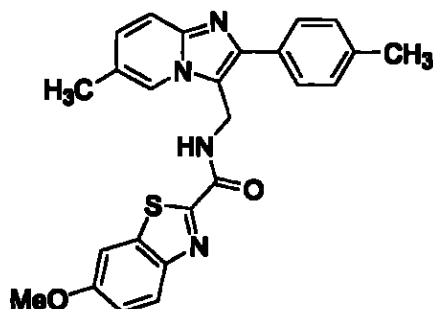
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.28 (NH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 8.54-7.14 (Ar, 9H, m), 4.92 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 393 (MH⁺)

HPLC = 96.6%

30

Example 21: 6-Methoxy-benzothiazole-2-carboxylic acid
(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-
amide



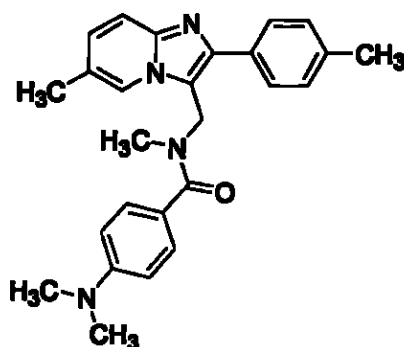
Yield: 10%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (NH, 1H, m), 8.02-7.12 (Ar, 10H, m), 4.67 (CH₂, 2H, m), 4.06 (MeO, 3H, s), 2.27 (Ph-Me, 3H, s), 2.17 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 443 (MH⁺)

HPLC = 100%

Example 22: 4-Dimethylamino-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide



To a solution of 4-dimethylamino-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide (1 eq) in dry DMF are added 1.2 eq of NaH (60%) under argon. The suspension is stirred for 10 min at room temperature. Then 1.1 eq of MeI are added and the corresponding

SL

mixture is stirred for 1 h at room temperature. After this period, 0.5 N NaOH is added. The mixture is extracted with dichloromethane. The organic layer is dried over magnesium sulphate and the solvent is removed in vacuo to obtain 0.58 eq of 4-dimethylamino-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide.

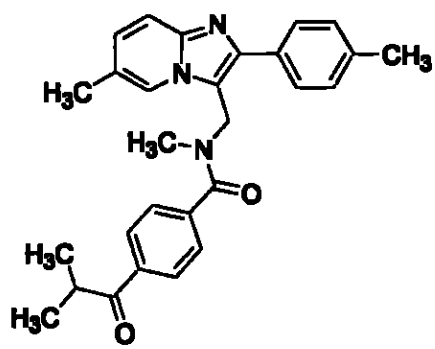
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-6.67 (Ar, 11H, m), 5.19 (CH₂, 2H, s), 2.92 (NMe₂, 6H, s), 2.58 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).
MS (ES) m/z = 413 (MH+)
HPLC = 90.8%

The compounds of examples 23-36 were prepared following this procedure starting from the corresponding N-dealkylated amides.

Example 23: 4-Isobutyryl-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide

20

25



Yield: 20%

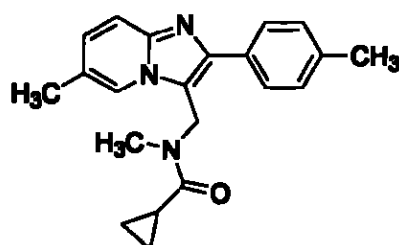
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31-7.18 (Ar, 11H, m), 5.27 (CH₂, 2H, s), 3.64 (CH, 1H, hept, J= 6.8 Hz), 2.46 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s), 1.09 (Me, 6H, d, J= 6.8 Hz).

30

MS (ES) m/z = 440 (MH⁺)

HPLC = 83.7%

Example 24: Cyclopropanecarboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



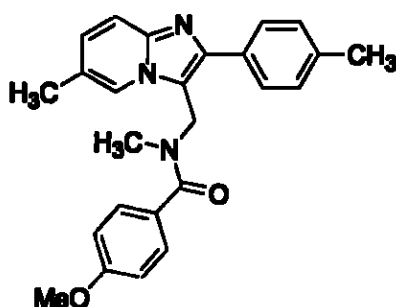
Yield: 100%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08-7.14 (Ar, 7H, m), 5.09 (CH₂, 2H, s), 2.72 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.25 (Me, 3H, s), 1.89 (CH, 1H, m), 0.8 (CH₂, 4H, m).

MS (ES) m/z = 334 (MH⁺)

HPLC = 98.6%

Example 25: 4-Methoxy-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide



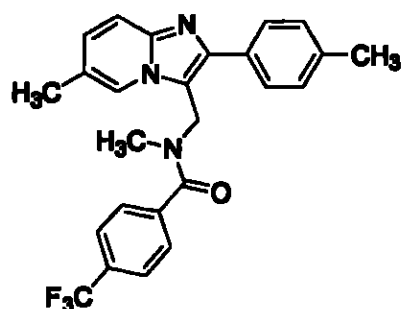
Yield: 93%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.45-7.68 (Ar, 11H, m), 5.2 (CH₂, 2H, s), 3.77 (MeO, 3H, s), 2.55 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, m).

MS (ES) m/z = 400 (MH⁺)

HPLC = 95%

Example 26: N-Methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a] pyridin-3-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide



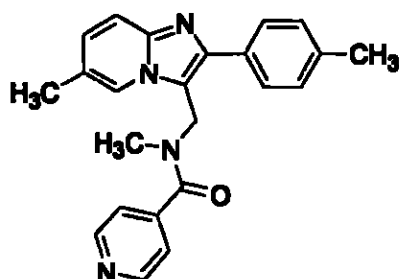
Yield: 100%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30-7.18 (Ar, 11H, m), 5.27 (CH₂, 2H, s), 2.5 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 438 (MH⁺)

HPLC = 95.9%

Example 27: N-Methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a] pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide



Yield: 22%

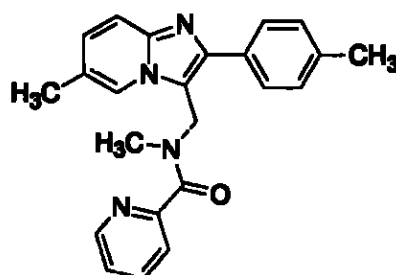
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.63-7.19 (Ar, 11H, m), 5.25 (CH₂, 2H, s), 2.46 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

SA

MS (ES) m/z = 371 (MH⁺)

HPLC = 94.6%

Example 28: Pyridine-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



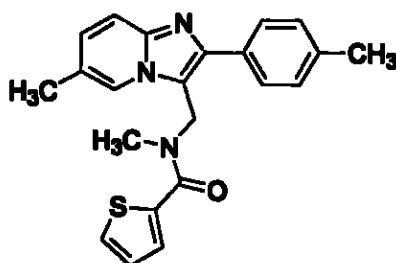
Yield: 77%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53-7.18 (Ar, 11H, m), 5.27 (CH₂, 2H, s), 2.54 (N-Me, 3H, s), 2.33 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 371 (MH⁺)

HPLC = 80.6%

Example 29: Thiophene-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



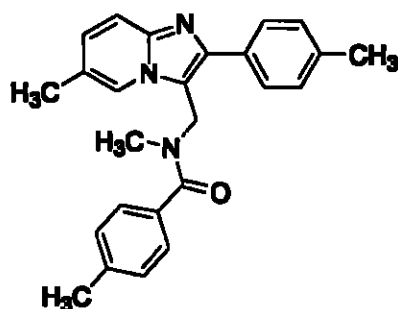
Yield: 100%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22-7.09 (Ar, 10H, m), 5.26 (CH₂, 2H, s), 2.77 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 87%

Example 30: 4,N-Dimethyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo
[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide



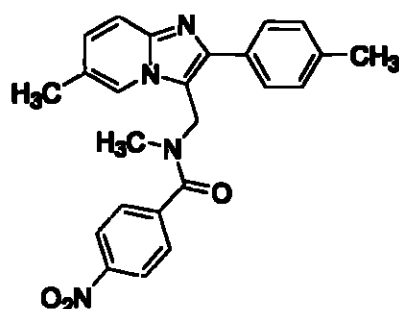
Yield: 83%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.67-7.16 (Ar, 11H, m),
5.22 (CH₂, 2H, s), 2.52 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H,
s), 2.31 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 384 (MH⁺)

HPLC = 99%

Example 31: N-Methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-
a] pyridin-3-ylmethyl)-4-nitro-benzamide



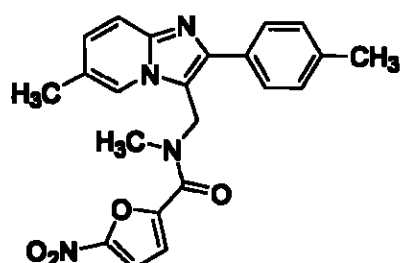
Yield: 48%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30-7.19 (Ar, 11H, m),
5.27 (CH₂, 2H, s), 2.49 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H,
s), 2.32 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 415 (MH⁺)

HPLC = 100%

Example 32: 5-Nitro-furan-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



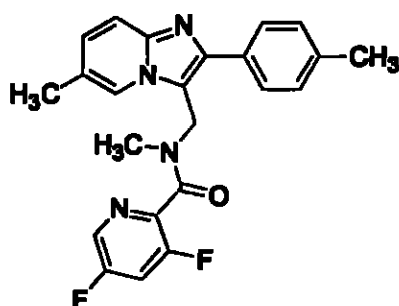
Yield: 42%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26-7.19 (Ar, 9H, m), 5.26 (CH₂, 2H, s), 2.82 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 405 (MH⁺)

HPLC = 98.8%

Example 33: 3,5-Difluoro-pyridine-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



Yield: 27%

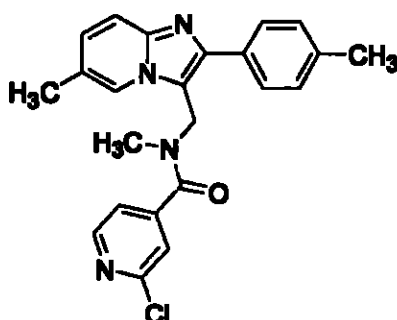
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55-7.20 (Ar, 9H, m), 5.3 (CH₂, 2H, s), 2.46 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 407 (MH⁺)

5 HPLC = 96.6%

Example 34: 2-Chloro-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo [1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide

10



15

Yield: 61%

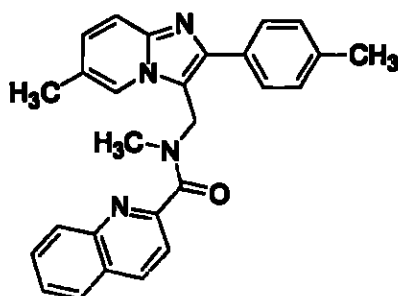
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.51-7.22 (Ar, 10H, m), 5.26 (CH₂, 2H, s), 2.48 (N-Me, 3H, s), 2.38 (Ph-Me, 3H, s), 2.36 (Me, 3H, s).

20 MS (ES) m/z = 405 (MH⁺)

HPLC = 83.6%

Example 35: Quinoline-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-
25 amide

30



Yield: 60%

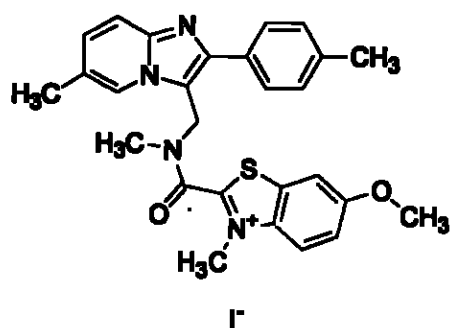
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77-7.16 (Ar, 13H, m), 5.35 (CH_2 , 2H, s), 2.65 (N-Me, 3H, s), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.33 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 421 (MH $^+$)

HPLC = 96.6%

Example 36: 6-Methoxy-3-methyl-2-[methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-benzothiazol-3-ium iodide

15



Yield: 85%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53-7.29 (Ar, 10H, m), 4.73 (CH_2 , 2H, s), 3.94 (MeO, 3H, s), 3.44 (Methiazole, 3H, s), 2.97 (N-Me, 3H, s), 2.37 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

20

MS (ES) m/z = 471 (MH $^+$)

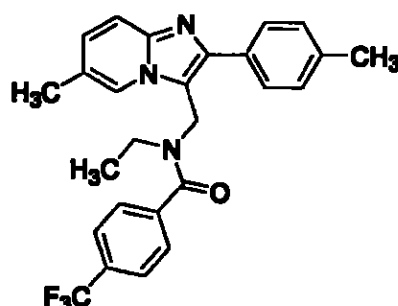
HPLC = 97.6%

25

Example 37: N-Ethyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide

30

50



5

To a solution of N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide (1 eq) in dry DMF are added 1.2 eq of NaH (60%) under argon. The suspension is stirred for 10 min at room temperature. Then 1.1 eq of EtI are added and the corresponding mixture is stirred for 1 h at room temperature. After this period, 0.5 N NaOH is added.

15 The mixture is extracted with dichloromethane. The organic layer is dried over magnesium sulphate and the solvent is removed in vacuo to obtain 0.47 eq of N-ethyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide.

20 Yield: 47%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26-7.19 (Ar, 11H, m), 5.32 (CH₂, 2H, s), 2.7 (CH₂-Me, 2H, m), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.33 (Me, 3H, s), 0.55 (Me-CH₂, 3H, m).

MS (ES) m/z = 452 (MH⁺)

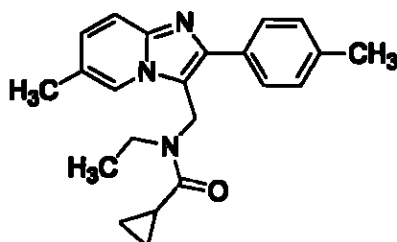
25 HPLC = 99.8%

The compound of example 38 was prepared according to this procedure starting from the corresponding N-dealkylated amide.

30

Example 38: Cyclopropanecarboxylic acid ethyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

5



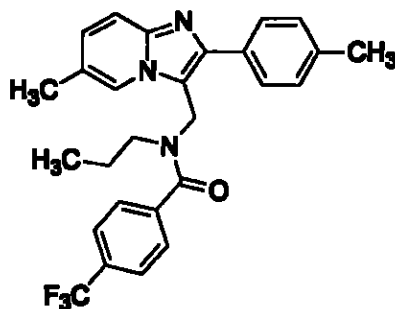
Yield: 41%

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.07-7.14 (Ar, 7H, m), 5.12 (CH_2 , 2H, s), 3.08 ($\text{CH}_2\text{-Me}$, 2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.25 (Me, 3H, s), 1.85 (CH, 3H, m), 0.81 (Me- CH_2 , 3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.73 (CH_2 , 4H, m). MS (ES) $m/z = 348$ (MH $^+$)

15 HPLC = 92.3%

Example 39: N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-N-propyl-4-trifluoromethyl-benzamide

20



25

To a solution of N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide (1 eq) in dry DMF are added 1.2 eq of NaH (60%) under argon. The suspension is stirred for 10 min at room temperature. Then 1.1 eq of PrI are added and the corresponding mixture is stirred for 1h at room

30

temperature. After this period, 0.5 N NaOH is added. The mixture is extracted with dichloromethane. The organic layer is dried over magnesium sulphate and the solvent is removed in vacuo to obtain 0.17 eq of N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-N-propyl-4-trifluoromethyl-benzamide.

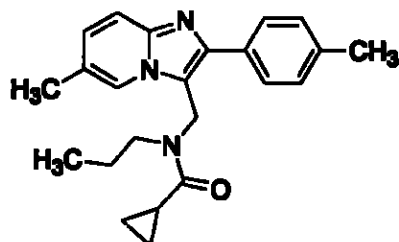
Yield: 17%

MS (ES) m/z = 466 (MH⁺)

HPLC = 83.9%

The compound of example 40 was prepared according to this procedure starting from the corresponding N-dealkylated amide.

Example 40: Cyclopropanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-propyl-amide



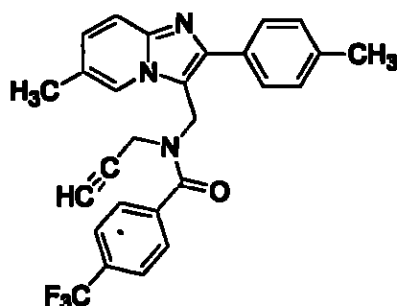
Yield: 35%

MS (ES) m/z = 362 (MH⁺)

HPLC = 89.8%

Example 41: N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-N-prop-2-ynyl-4-trifluoromethyl-benzamide

53



5

To a solution of N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide (1 eq) in dry DMF are added 1.2 eq of NaH (60%) under argon. The suspension is stirred for 10 min at room temperature. Then 1.1 eq of 3-bromo-propyne are added and the corresponding mixture is stirred for 1h at room temperature. After this period, NaOH 0.5 N is added. The mixture is extracted with dichloromethane. The organic layer is dried under magnesium sulphate and the solvent is removed in vacuo to obtain 0.16 eq of N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-N-prop-2-ynyl-4-trifluoromethyl-benzamide.

MS (ES) m/z = 462 (MH⁺)

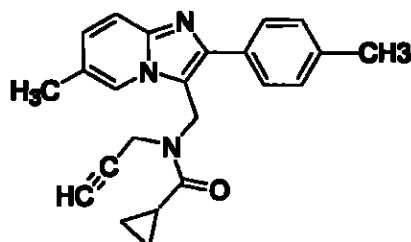
HPLC = 84%

The compound of example 42 was prepared according to this procedure starting from the corresponding N-dealkylated amide.

Example 42: Cyclopropanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-prop-2-ynyl-amide

30

54

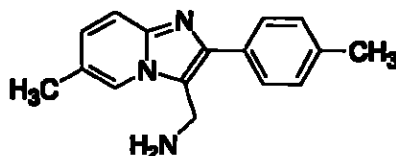


Yield: 29%

MS (ES) m/z = 358 (MH⁺)

HPLC = 84.7%

Example 43: C-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methanamine



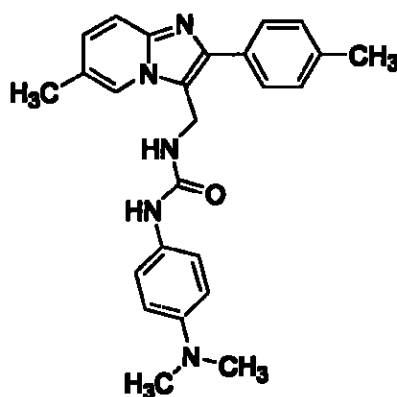
A solution of 3 g (13 mmol) of bromide of 6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-4-ium in 50 mL of acetic acid is added to a solution of 1 g (13 mmol) N-methanolacetamide in 50 mL of acetic acid. To the resulting solution are added slowly 5 g (54 mmol) of concentrated sulphuric acid. The crude is stirred at room temperature for 1.5 hours and after at reflux for 2 hours. The reaction is allowed to cool, and 50 mL of water are added. The crude is basified with ammonia 25% and extracted with dichloromethane. The organic layer is dried, filtered off and the solvent is removed in vacuo, to obtain 3.86 g (13.2 mmol, yield: 97%) of the corresponding amide. This amide is dissolved in 150 mL of ethanol and 50 mL of concentrated hydrochloric acid are added. The mixture is heated at reflux for 30 min.

The crude is neutralized and the solvent is removed. The residue is extracted with DCM-water, and the organic layer is dried, filtered off and evaporated, to obtain 3.2 g (12.8 mmol, 97%) of C-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methylamine as a white solid.

MS (ES) m/z = 252 (MH⁺)

HPLC = 90%

Example 44: 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea



To a solution of 1 eq of C-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methylamine in pyridine is added a solution of 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-isocyanate (1 eq) in pyridine. The mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The solvent is removed and water is added to the residue. The solid thus obtained is filtered off, washed with water and dried over calcium chloride to give 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea.

Yield: 27%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78 (NH, 1H, s), 8.45 (NH, 1H, m), 7.80-6.80 (Ar, 11H, m), 4.76 (CH₂, 2H, d, J= 5.6 Hz), 2.85 (Me₂N, 6H, s), 2.43 (Ph-Me, 3H, s), 2.4 (Me, 3H, s).

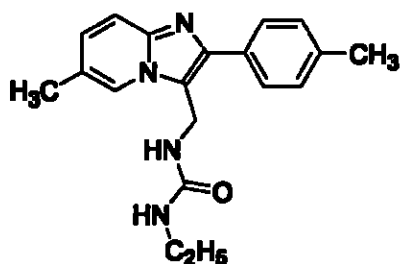
5 MS (ES) m/z = 414 (MH⁺)

HPLC = 94%

The compounds of examples 45-49 were prepared according to this procedure starting from the corresponding
10 isocyanates.

Example 45: 1-Ethyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a] pyridin-3-ylmethyl)-urea

15



20 Yield: 27%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84-7.41 (Ar, 7H, m), 6.78 (NH, 1H, m), 6.08 (NH, 1H, m), 4.67 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 3.01 (CH₂, 2H, quint, J= 6.8 Hz), 2.44 (Ph-Me, 3H, s), 2.4 (Me, 3H, s), 0.97 (Me-CH₂, 3H, t, J= 6.8 Hz).

25

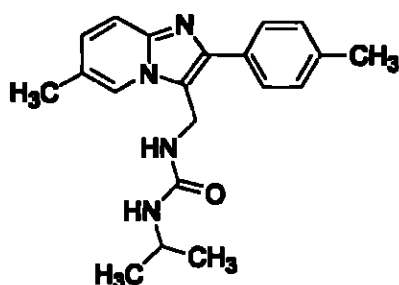
MS (ES) m/z = 323 (MH⁺)

HPLC = 100%

Example 46: 1-Isopropyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea
30

57

5



Yield: 28%

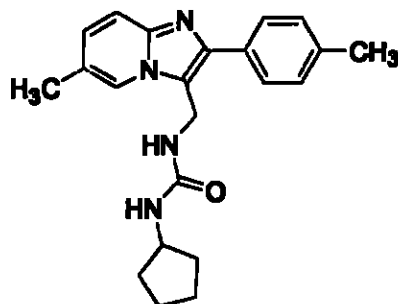
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83-7.42 (Ar, 7H, m),
10 6.61 (NH, 1H, m), 5.93 (NH, 1H, d, J= 8 Hz), 4.68 (CH₂,
2H, d, J= 5.2 Hz), 3.67 (CH-Me₂, 1H, m), 2.43 (Ph-Me,
3H, s), 2.41 (Me, 3H, s), 1.00 (Me₂-CH, 6H, d, J= 6
Hz).

MS (ES) m/z = 337 (MH⁺)

15 HPLC = 100%

Example 47: 1-Cyclopentyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo
[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea

20



25 Yield: 36%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.79-7.40 (Ar, 7H, m),
6.52 (NH, 1H, m), 6.05 (NH, 1H, d, J= 7.6 Hz), 4.68
(CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 3.85 (CH, 1H, m), 2.42 (Ph-Me,
3H, s), 2.4 (Me, 3H, s), 1.76-1.22 ((CH₂)₄, 8H, m).

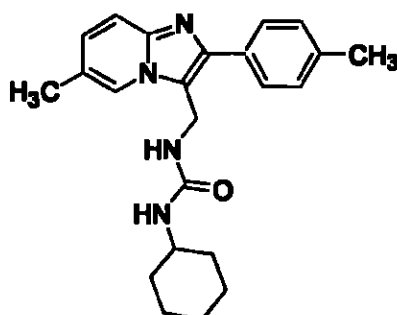
30 MS (ES) m/z = 363 (MH⁺)

HPLC = 99%

58

Example 48: 1-Cyclohexyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea

5



10 Yield: 46%

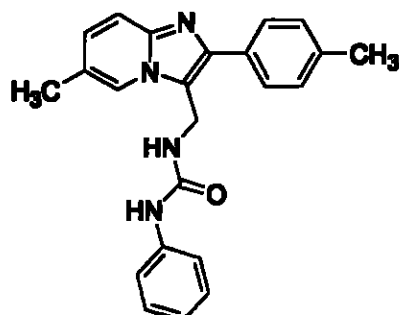
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75–7.40 (Ar, 7H, m), 6.54 (NH, 1H, m), 5.94 (NH, 1H, d, J = 6.8 Hz), 4.68 (CH₂, 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.9 (CH, 1H, m), 2.42 (Ph-Me, 3H, s), 2.4 (Me, 3H, s), 1.72–1.04 ((CH₂)₅, 10H, m).

15 MS (ES) m/z = 377 (MH⁺)

HPLC = 98%

Example 49: 1-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-3-phenyl-urea

20



25

Yield: 30%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.43 (NH, 1H, s), 8.34–6.88 (Ar, 12H, m), 6.83 (NH, 1H, t, J = 5.6 Hz), 4.74 (CH₂, 2H, d, J = 5.6 Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

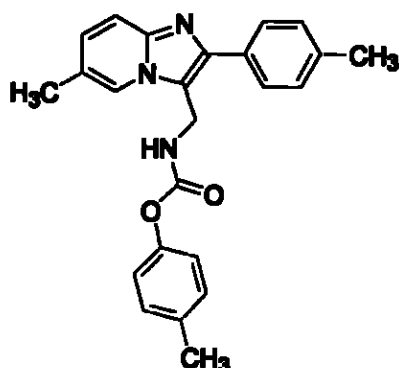
30

59

MS (ES) m/z = 371 (MH⁺).

HPLC = 92%

Example 50: (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid p-tolyl ester



To a solution of 1 eq of C-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methylamine in pyridine is added a solution of p-tolyl-chloroformate (1 eq) in pyridine. The mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The solvent is removed and water is added to the residue. The solid thus obtained is filtered off, washed with water and dried over calcium chloride to give (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid p-tolyl ester.

Yield: 16%

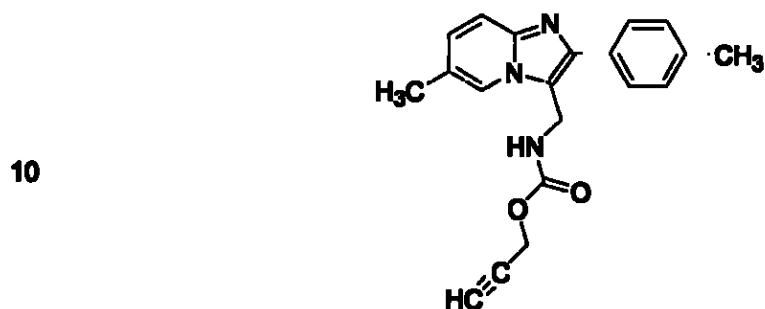
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41-6.93 (Ar, 11H, m), 6.62 (NH, 1H, t, J= 5.6 Hz), 4.71 (CH₂, 2H, d, J= 5.6 Hz), 2.35 (impy-Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 386 (MH⁺)

HPLC = 80%

The compounds of examples 51-57 were prepared according to this procedure starting from the corresponding chloroformates.

- 5 **Example 51:** (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid prop-2-ynyl ester



Yield: 5%

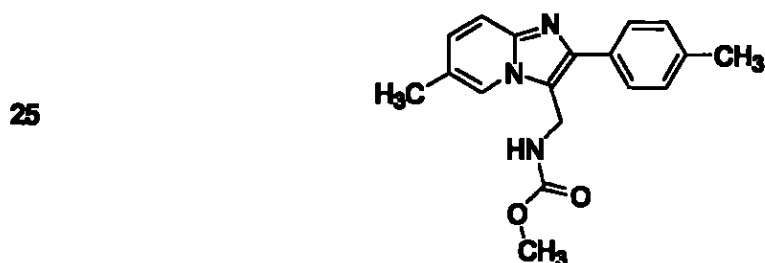
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21-7.15 (Ar, 7H, m),
15 8.05 (NH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 4.66 (CH₂-C, 2H, d, J= 2.4 Hz), 4.64 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 3.5 (CH, 1H, t, J= 2.4 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 334 (MH⁺)

HPLC = 98%

20

- Example 52:** (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid methyl ester



Yield: 30%

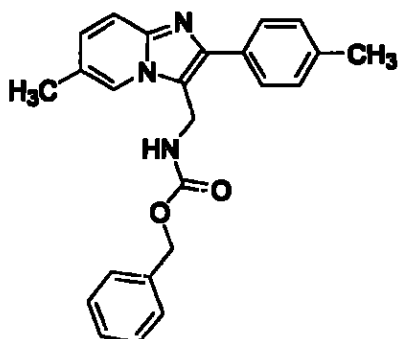
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-7.14 (Ar, 7H, m), 7.83 (NH, 1H, m), 4.61 (CH₂, 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.56 (MeO, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 310 (MH⁺)

5 HPLC = 100%

Example 53: (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid benzyl ester

10



15

Yield: 15%

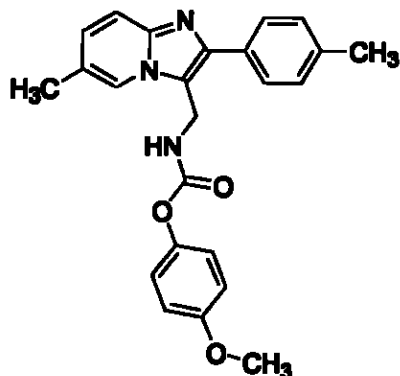
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21-7.14 (Ar, 12H, m), 7.98 (NH, 1H, m), 5.08 (CH₂-Ph, 2H, s), 4.65 (CH₂, 2H, d, J = 5.6 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).

20 MS (ES) m/z = 386 (MH⁺)

HPLC = 86%

Example 54: (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid 4-methoxy-phenyl ester

25



30

Yield: 41%

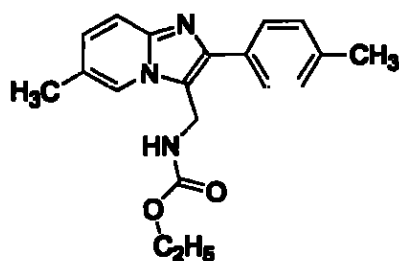
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.70-6.89 (Ar, 11H, m), 8.50 (NH, 1H, m), 4.74 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.73 (MeO, 3H, s), 2.45 (Ph-Me, 3H, s), 2.39 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 402 (MH $^+$)

HPLC = 88%

Example 55: (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid ethyl ester

10



15

Yield: 23%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.46-7.32 (Ar, 7H, m), 4.63 (CH_2 , 2H, d, J = 4.4 Hz), 4.02 (CH_2 -Me, 2H, m), 2.49 (Ph-Me, 3H, s), 2.37 (Me, 3H, s), 1.15 (Me, 3H, t, J = 6.8 Hz).

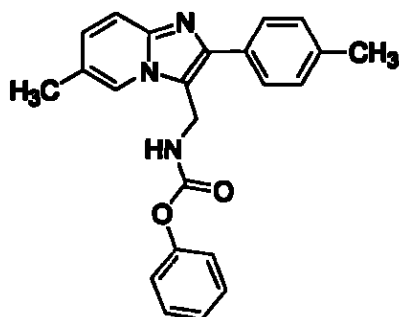
20

MS (ES) m/z = 324 (MH $^+$)

HPLC = 81%

Example 56: (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid phenyl ester

25



30

Yield: 22%

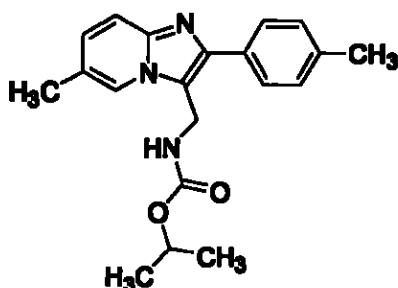
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.70-6.72 (Ar, 12H, m), 8.56 (NH, 1H, m), 4.76 (CH₂, 2H, d, J= 5.6 Hz), 2.45 (Ph-Me, 3H, s), 2.39 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 372 (MH⁺)

HPLC = 90%

Example 57: (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid isopropyl ester

10



15

Yield: 16%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25-7.14 (Ar, 7H, m), 7.75 (NH, 1H, d, J= 5.6 Hz), 4.81 (CH, 1H, m), 4.62 (CH₂, 2H, d, J= 5.6 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s), 1.17 (Me₂CH, 6H, d, J= 6.4 Hz).

20

MS (ES) m/z = 338 (MH⁺)

HPLC = 98%

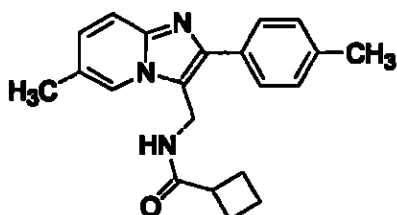
The compounds of examples 58-90 were prepared according to the procedure described for example 44, starting from C-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-methylamine and the corresponding acid chlorides.

25

Example 58: Cyclobutanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

30

64

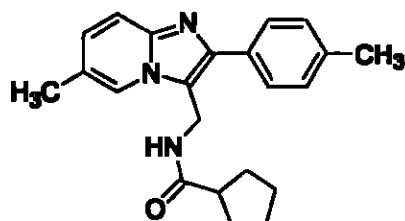


5

MS (ES) m/z = 334 (MH⁺)

HPLC = 99%

10 **Example 59:** Cyclopentanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

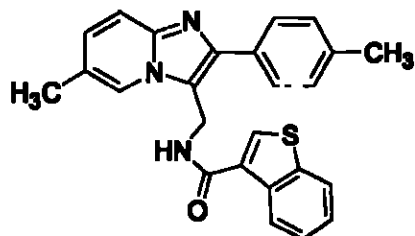


15

MS (ES) m/z = 348 (MH⁺)

HPLC = 99%

20 **Example 60:** Benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



25

MS (ES) m/z = 413 (MH⁺)

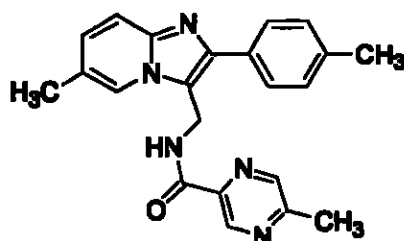
HPLC = 97%

30

65

Example 61: 5-Methyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

5

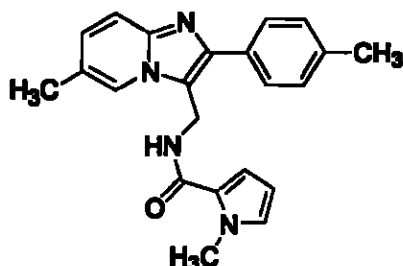


MS (ES) m/z = 372 (MH⁺)

10 HPLC = 90%

Example 62: 1-Methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

15

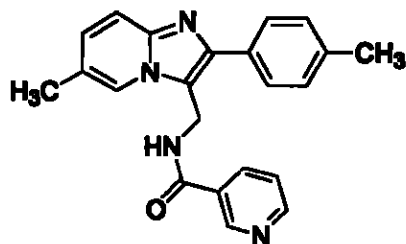


20 MS (ES) m/z = 359 (MH⁺)

HPLC = 90%

Example 63: N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-nicotinamide

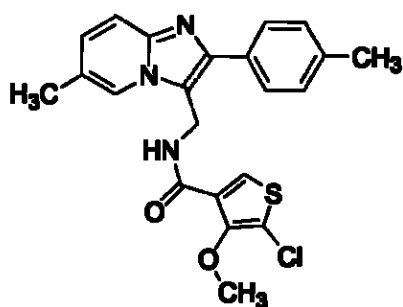
25



30 MS (ES) m/z = 357 (MH⁺)

HPLC = 92%

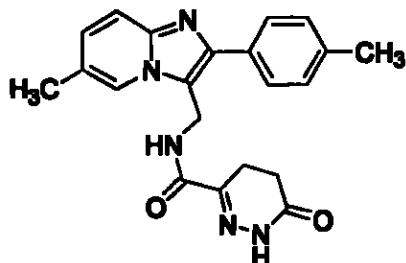
Example 64: 5-Chloro-4-methoxy-thiophene-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



MS (ES) m/z = 427 (MH⁺)

HPLC = 98%

Example 65: 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

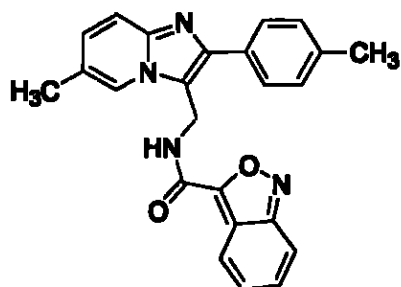


MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 99%

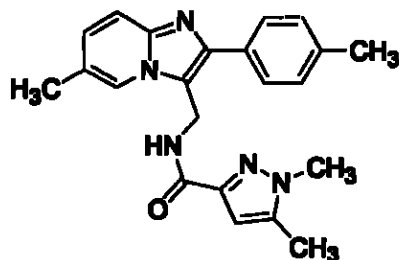
Example 66: Benzo[c]isoxazole-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

67

MS (ES) m/z = 397 (MH⁺)

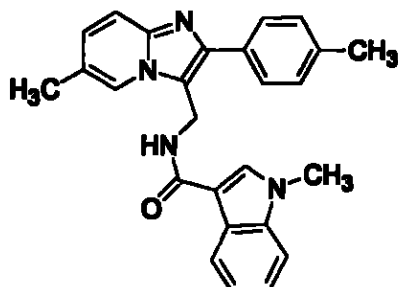
HPLC = 97%

Example 67: 1,5-Dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

MS (ES) m/z = 374 (MH⁺)

HPLC = 99%

Example 68: 1-Methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



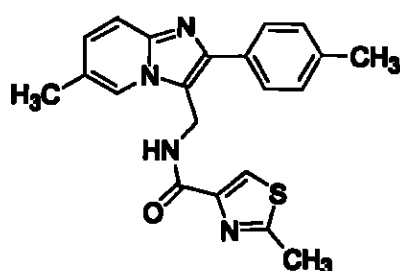
27

MS (ES) m/z = 410 (MH⁺)

HPLC = 98%

5 **Example 69:** 2-Methyl-thiazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

10



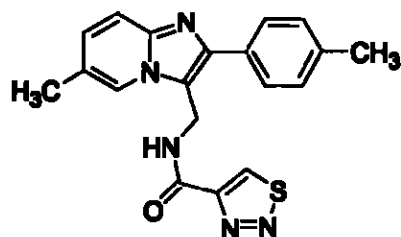
MS (ES) m/z = 377 (MH⁺)

HPLC = 99%

15

Example 70: [1,2,3]Thiadiazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

20



MS (ES) m/z = 364 (MH⁺)

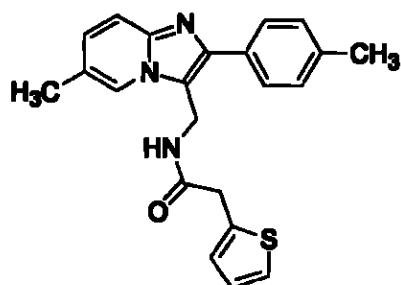
25

HPLC = 99%

Example 71: N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide

30

69

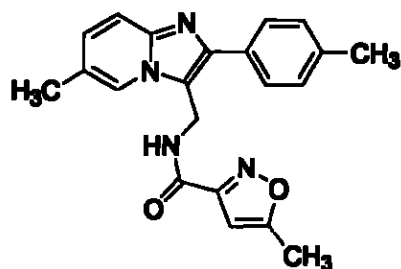


5

MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 98%

- 10 **Example 72:** 5-Methyl-isoxazole-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



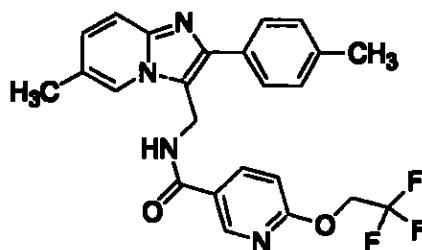
15

MS (ES) m/z = 361 (MH⁺)

HPLC = 97%

20

- Example 73:** N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-nicotinamide



25

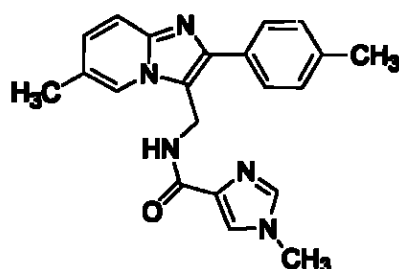
MS (ES) m/z = 455 (MH⁺)

30 HPLC = 91%

70

Example 74: 1-Methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

5

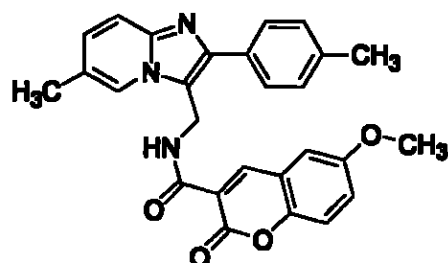


MS (ES) m/z = 360 (MH⁺)

10 HPLC = 99%

Example 75: 6-Methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

15

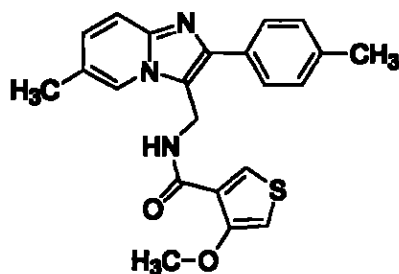


20

MS (ES) m/z = 454 (MH⁺)

HPLC = 89%

Example 76: 4-Methoxy-thiophene-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

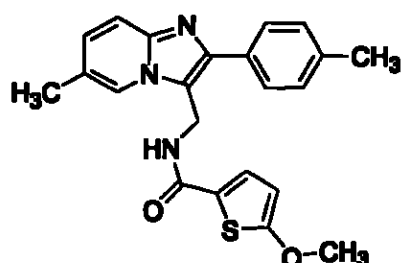
25
30

MS (ES) m/z = 392 (MH⁺)

HPLC = 93%

5 **Example 77:** 5-Methoxy-thiophene-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

10



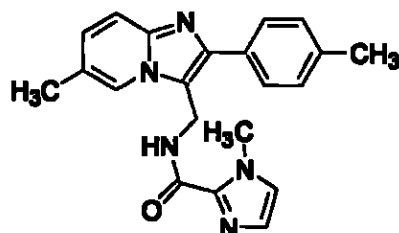
MS (ES) m/z = 392 (MH⁺)

HPLC = 91%

15

Example 78: 1-Methyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

20



MS (ES) m/z = 360 (MH⁺)

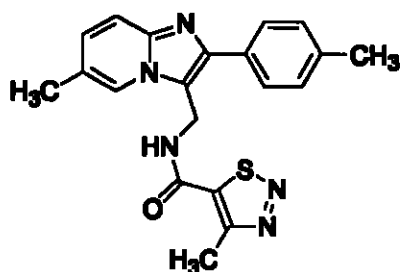
25 HPLC = 90%

Example 79: 4-Methyl-[1,2,3]thiadiazole-5-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

30

72

5

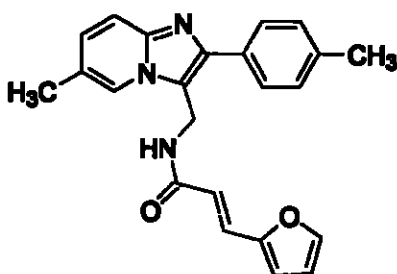
MS (ES) m/z = 378 (MH⁺)

HPLC = 91%

10

Example 80: 3-Furan-2-yl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-acrylamide

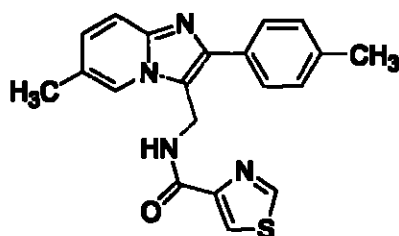
15

MS (ES) m/z = 372 (MH⁺)

20 HPLC = 96%

Example 81: Thiazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

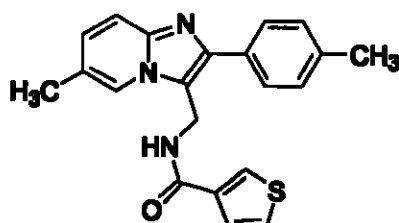
25

MS (ES) m/z = 363 (MH⁺)

30 HPLC = 98%

73

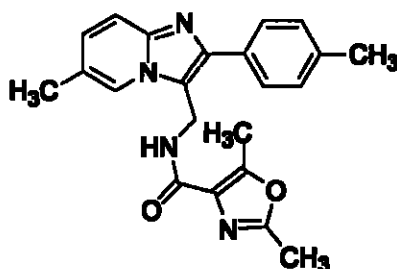
Example 82: Thiophene-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



MS (ES) m/z = 362 (MH⁺)

HPLC = 95%

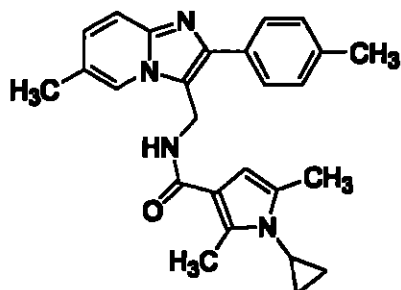
Example 83: 2,5-Dimethyl-oxazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



MS (ES) m/z = 375 (MH⁺)

HPLC = 98%

Example 84: 1-Cyclopropyl-2,5-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

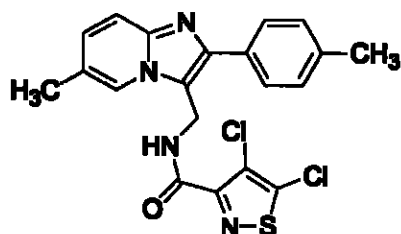


MS (ES) m/z = 414 (MH⁺)

HPLC = 95%

Example 85: 4,5-Dichloro-isothiazole-3-carboxylic acid
5 (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-
amide

10

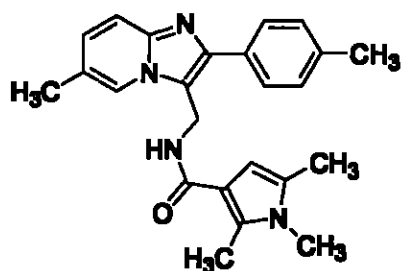


MS (ES) m/z = 432 (MH⁺)

HPLC = 92%

15 **Example 86:** 1,2,5-Trimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic
acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-
ylmethyl)-amide

20



MS (ES) m/z = 387 (MH⁺)

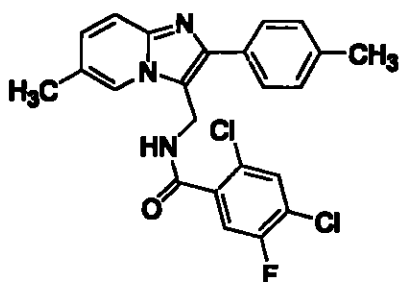
25 HPLC = 96%

Example 87: 2,4-Dichloro-5-fluoro-N-(6-methyl-2-p-
tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide

30

84

75



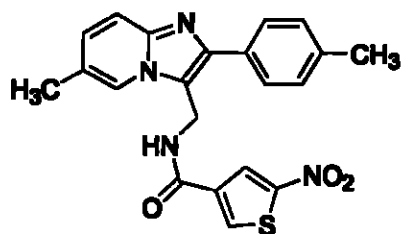
5

MS (ES) m/z = 443 (MH⁺)

HPLC = 91%

10

Example 88: 5-Nitro-thiophene-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

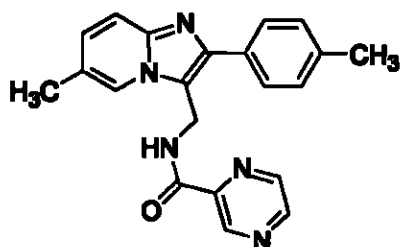


15

MS (ES) m/z = 407 (MH⁺)

20 HPLC = 97%

Example 89: Pyrazine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



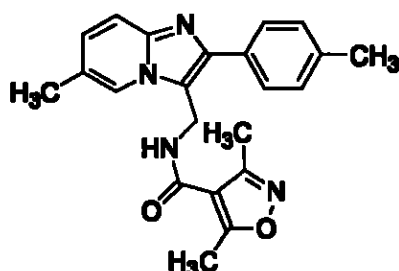
25

MS (ES) m/z = 358 (MH⁺)

30 HPLC = 97%

Example 90: 3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carboxylic acid
(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-
amide

5



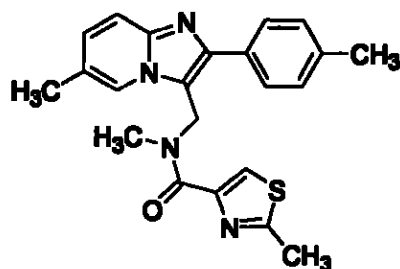
MS (ES) m/z = 375 (MH⁺)

10 HPLC = 93%

The compounds of examples 91-100 were prepared according to the procedure described for example 22.

15 **Example 91:** 2-Methyl-thiazole-4-carboxylic acid methyl-
(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-
amide

20



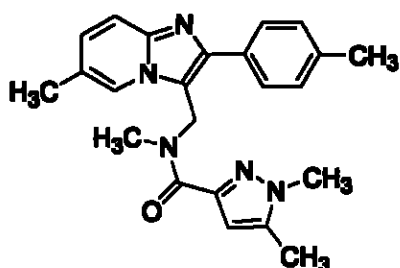
MS (ES) m/z = 392 (MH⁺)

25 HPLC = 99%

Example 92: 1,5-Dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-
ylmethyl)-amide

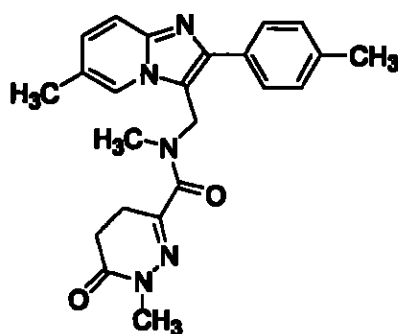
30

77

MS (ES) m/z = 388 (MH⁺)

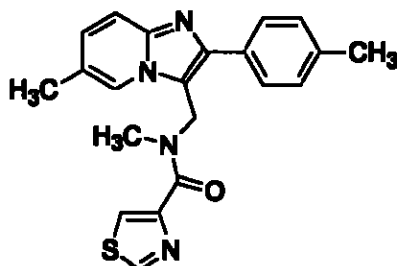
HPLC = 90%

Example 93: 1-Methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazine-3-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

MS (ES) m/z = 404 (MH⁺)

HPLC = 90%

Example 94: Thiazole-4-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide



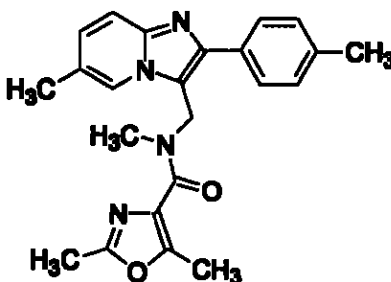
MS (ES) m/z = 377 (MH⁺)

HPLC = 99%

5

Example 95: 2,5-Dimethyl-oxazole-4-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

10



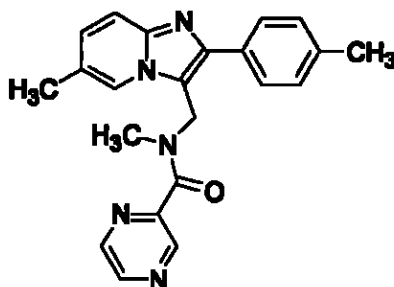
15

MS (ES) m/z = 389 (MH⁺)

HPLC = 91%

Example 96: Pyrazine-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

25



MS (ES) m/z = 372 (MH⁺)

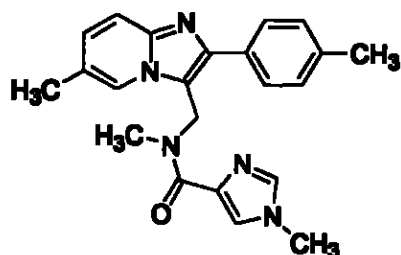
HPLC = 98%

30

79

Example 97: 1-Methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

5

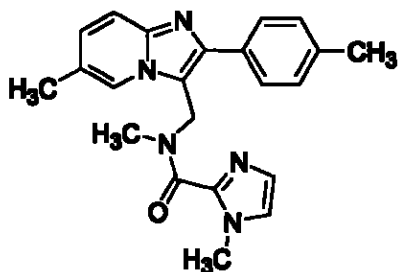


MS (ES) m/z = 374 (MH⁺)

10 HPLC = 95%

Example 98: 1-Methyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

15



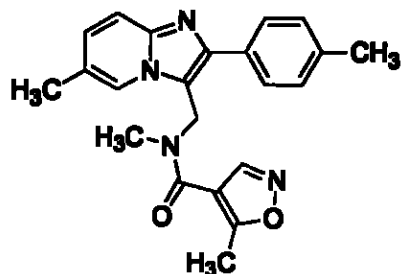
20

MS (ES) m/z = 374 (MH⁺)

HPLC = 99%

Example 99: 5-Methyl-isoxazole-4-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide

25



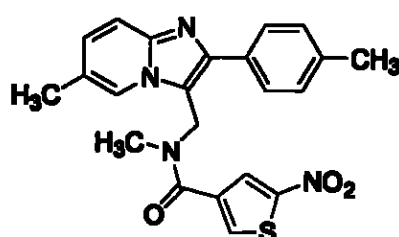
30

MS (ES) m/z = 375 (MH+)

HPLC = 99%

5 **Example 100:** 5-Nitro-thiophene-3-carboxylic acid
methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-
ylmethyl)-amide

10



MS (ES) m/z = 421 (MH+)

15 HPLC = 90%

Example 101: 5 mg tablets

	Active ingredient	5.0	mg
20	Colloidal silicon dioxide	0.6	mg
	Croscarmellose sodium	12.0	mg
	Talc	4.0	mg
	Magnesium stearate	1.5	mg
	Polysorbate 80	1.0	mg
25	Lactose	75.0	mg
	Hydroxypropyl methylcellulose	3.0	mg
	Polyethylene glycol 4000	0.5	mg
	Titanium dioxide E171	1.5	mg
	Microcrystalline cellulose q.s. to	125.0	mg

30

90
90

Example 102: 10 mg capsules

	Active ingredient	10.0	mg
	Colloidal silicon dioxide	0.6	mg
5	Crospovidone	12.0	mg
	Talc	4.0	mg
	Magnesium stearate	1.5	mg
	Lauryl sulfate sodium	1.5	mg
	Lactose	77.0	mg
10	Gelatin	28.5	mg
	Titanium dioxide E171	1.5	mg
	Indigotin E132	0.02	mg
	Microcrystalline cellulose q.s. to	155.0	mg

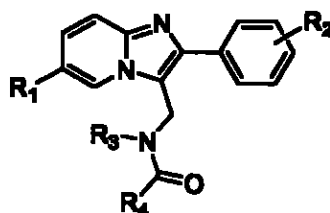
Example 103: oral drops

	Active ingredient	0.5	g
	Propylene glycol	10.0	g
	Glycerin	5.0	g
20	Saccharin sodium	0.1	g
	Polysorbate 80	1.0	g
	Lemon flavor	0.2	g
	Ethanol	25.0	mL
	Purified water q.s. to	100.0	mL

CLAIMS

1. An imidazo[1,2-a]pyridine compound of formula (I):

5



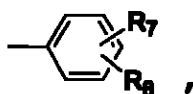
(I)

10 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof;
wherein

R_1 and R_2 are independently selected from the group
consisting of hydrogen, linear or branched alkyl(C₁-
C₆), alkenyl(C₂-C₆), alkynyl(C₂-C₆), haloalkyl(C₁-C₆), -
15 O-alkyl(C₁-C₆), fluoro, chloro and bromo;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen,
linear or branched alkyl(C₁-C₆), cycloalkyl(C₃-C₆),
cycloalkyl(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkenyl(C₂-C₆),
alkenyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkynyl(C₂-C₆), alkynyl(C₂-
20 C₆)alkyl(C₁-C₆);

R_4 is selected from the group consisting of hydrogen,
haloalkyl(C₂-C₆), cycloalkyl(C₃-C₆), cycloalkyl(C₃-
C₆)alkyl(C₁-C₆), alkynyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₆)-
O-alkyl(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₆)-NH-alkyl(C₁-C₆), alkyl(C₁-
25 C₆)-N(dialkyl(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



phenylalkyl(C₂-C₆), phenylalkenyl(C₂-C₆), naphthyl,
monosubstituted naphthyl, disubstituted naphthyl,
30 naphthylalkyl(C₁-C₆), naphthylalkenyl(C₂-C₆), furyl,
substituted furyl, benzofuryl, substituted benzofuryl,

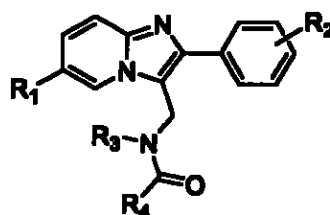
pyrrolyl, substituted pyrrolyl, isoxazolyl, substituted isoxazolyl, benzoisoxazolyl, substituted benzoisoxazolyl, imidazolyl, substituted imidazolyl, benzimidazolyl, substituted benzimidazolyl, indolyl, substituted indolyl, pyrazolyl, substituted pyrazolyl, thienyl, substituted thienyl, benzothienyl, substituted benzothienyl, thiazolyl, substituted thiazolyl, benzothiazolyl, substituted benzothiazolyl, quinolinyl, substituted quinolinyl, isoquinolinyl, substituted isoquinolinyl, pyridyl, substituted pyridyl, pyrazinyl, substituted pyrazinyl, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazinyl, substituted 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazinyl, thiadiazolyl, substituted thiadiazolyl, isothiazolyl, substituted isothiazolyl, thienylmethyl, 2-oxochromenyl, substituted 2-oxochromenyl, 2-(furan-2-yl)vinyl, oxazolyl, substituted oxazolyl, and benzisoxazolyl;

R₃ and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched alkyl(C₁-C₆), phenylalkyl (C₁-C₆), haloalkyl(C₁-C₆), cycloalkyl(C₃-C₆), cycloalkyl(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkenyl(C₂-C₆) and alkynyl(C₂-C₆), alkenyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆), alkynyl(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₆), phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, substituted heteroaryl; and

R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of linear or branched alkyl(C₂-C₆), cycloalkyl(C₃-C₆), alkenyl(C₂-C₆), alkynyl(C₂-C₆), -OH, -O-alkyl(C₁-C₆), -SH, -S-alkyl(C₁-C₆), halo-alkyl(C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalkyl(C₁-C₆), -NHalkyl(C₁-C₆), -Ndialkyl(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alkyl(C₁-C₆), -

COalkyl (C₁-C₆), -COOalkyl (C₁-C₆), -CO-NHalkyl (C₁-C₆), -
CONDialkyl (C₁-C₆), phenyl, substituted phenyl,
heteroaryl and substituted heteroaryl.

5 2. An imidazo[1,2-a]pyridine compound of formula (I):



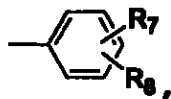
(I)

as well as pharmaceutically acceptable salts thereof;
wherein

R₁ and R₂ are independently selected from the group
15 consisting of hydrogen, linear or branched alkyl (C₁-
C₆), alkenyl (C₂-C₆), alkynyl (C₂-C₆), haloalkyl (C₁-C₆), -
O-alkyl (C₁-C₆), fluoro, chloro and bromo;

R₃ is selected from the group consisting of hydrogen,
linear or branched alkyl (C₁-C₆), cycloalkyl (C₃-C₆),
20 cycloalkyl (C₃-C₆) alkyl (C₁-C₆), alkenyl (C₂-C₆),
alkenyl (C₂-C₆) alkyl (C₁-C₆), alkynyl (C₂-C₆), alkynyl (C₂-
C₆) alkyl (C₁-C₆);

R₄ is selected from the group consisting of hydrogen,
haloalkyl (C₂-C₆), cycloalkyl (C₃-C₅), cycloalkyl (C₃-
25 C₆) alkyl (C₁-C₆), alkynyl (C₂-C₆) alkyl (C₁-C₆), alkyl (C₁-C₆)-
O-alkyl (C₁-C₆), alkyl (C₁-C₆)-NH-alkyl (C₁-C₆), alkyl (C₁-
C₆)-N(dialkyl (C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



30 phenylalkyl (C₂-C₆), phenylalkenyl (C₂-C₆), naphthyl,
monosubstituted naphthyl, disubstituted naphthyl,

naphthylalkyl (C₁-C₆), naphthylalkenyl (C₂-C₆), furyl, substituted furyl, benzofuryl, substituted benzofuryl, pyrrolyl, substituted pyrrolyl, isoxazolyl, substituted isoxazolyl, benzoisoxazolyl, substituted benzoisoxazolyl, imidazolyl, substituted imidazolyl, benzimidazolyl, substituted benzimidazolyl, indolyl, substituted indolyl, pyrazolyl, substituted pyrazolyl, thienyl, substituted thienyl, benzothienyl, substituted benzothienyl, thiazolyl, substituted thiazolyl, benzothiazolyl, substituted benzothiazolyl, quinolinyl, substituted quinolinyl, isoquinolinyl, substituted isoquinolinyl, pyridyl and substituted pyridyl;

R₅ and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen, linear or branched alkyl (C₁-C₆), phenylalkyl (C₁-C₆), haloalkyl (C₁-C₆), cycloalkyl (C₃-C₆), cycloalkyl (C₃-C₆)alkyl (C₁-C₆), alkenyl (C₂-C₆) and alkynyl (C₂-C₆), alkenyl (C₂-C₆)alkyl (C₁-C₆), alkynyl (C₂-C₆)alkyl (C₁-C₆), phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, substituted heteroaryl; and

R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of linear or branched alkyl (C₂-C₆), cycloalkyl (C₃-C₆), alkenyl (C₂-C₆), alkynyl (C₂-C₆), -OH, -O-alkyl (C₁-C₆), -SH, -S-alkyl (C₁-C₆), halo-alkyl (C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalkyl (C₁-C₆), -NHalkyl (C₁-C₆), -Ndialkyl (C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alkyl (C₁-C₆), -COalkyl (C₁-C₆), -COOalkyl (C₁-C₆), -CO-NHalkyl (C₁-C₆), -CONDialkyl (C₁-C₆), phenyl, substituted phenyl, heteroaryl and substituted heteroaryl.

3. A compound according to claim 1, wherein R_1 is a methyl group and R_2 is a methyl group in para-position; and R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl,
5 cyclopropyl and 2-propynyl.

4. A compound according to claim 3, wherein R_4 is selected from the group consisting of cyclopropyl, cyclobutyl, 2-propynyl, N,N-dimethyl-4-aminophenyl, 2-furyl, 5-NO₂-2-furyl, 2-pyrrolyl, 2-thienyl, 2-pyridyl,
10 4,6-difluoro-2-pyridyl, 2-chloro-4-pyridyl, 4-pyridyl, 5-methyl-2-pyrazinyl, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-3-yl, [1,2,3]thiadiazol-4-yl, 2-thienylmethyl, 1-methyl-1H-imidazol-2-yl, 4-thiazolyl,
15 2,5-dimethyl-4-oxazolyl and 3,5-dimethyl-4-isoxazolyl.

5. A compound according to claim 4, wherein R_4 is selected from the group consisting of cyclopropyl, 2-propynyl, N,N-dimethyl-4-aminophenyl, 2-furyl, 5-NO₂-2-furyl, 2-pyrrolyl, 2-thienyl, 2-pyridyl, 4,6-difluoro-2-pyridyl, 2-chloro-4-pyridyl and 4-pyridyl.
20

6. A compound according to claim 3, wherein R_4 is -NR₅R₆.
25

7. A compound according to claim 6, wherein R_5 is hydrogen or methyl; and R_6 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 2-propinyl and
30 phenyl.

8. A compound according to claim 3, wherein R_4 is $-OR_5$.
9. A compound according to claim 8, wherein R_5 is selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, 2-propinyl, 4-methyl-phenyl, 4-methoxy-phenyl and phenyl.
10. A compound according to claim 4, wherein said compound is selected from the group consisting of:
- Furan-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- Pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 15 Thiophene-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- Cyclopropanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 5-Nitro-furan-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 20 3,5-Difluoro-pyridine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 6-Methoxy-benzothiazole-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 25 4-Dimethylamino-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-benzamide;
- Cyclopropanecarboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- Pyridine-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 30

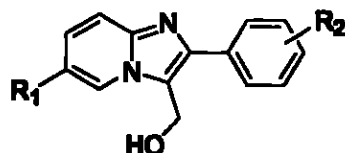
92

- Thiophene-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 5-Nitro-furan-2-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 5 2-Chloro-N-methyl-N-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-isonicotinamide;
- Cyclobutanecarboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 5-Methyl-pyrazine-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 10 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine-3-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- [1,2,3]Thiadiazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 15 N-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-2-thiophen-2-yl-acetamide;
- 1-Methyl-1H-imidazole-2-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 20 Thiazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 2,5-Dimethyl-oxazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide;
- 3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carboxylic acid (6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide; and
- 25 Thiazole-4-carboxylic acid methyl-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-amide.

11. A compound according to claims 6 and 7, wherein
- 30 said compound is selected from the group consisting of:

- 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
1-Ethyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
5 1-Isopropyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
1-Cyclopentyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea;
1-Cyclohexyl-3-(6-methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-urea; and
10 1-(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-3-phenyl-urea.
12. A compound according to claims 8 and 9, wherein
15 said compound is selected from the group consisting of:
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid p-tolyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid prop-2-ynyl ester;
20 (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid methyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid benzyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid 4-methoxy-phenyl ester;
25 (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid ethyl ester;
(6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid phenyl ester; and
30 (6-Methyl-2-p-tolyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-ylmethyl)-carbamic acid isopropyl ester.

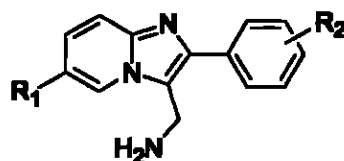
13. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, comprising reacting intermediate (II):



(II)

with the nitrile of the formula R₄-CN wherein R₁, R₂ and R₄ are as defined in (I).

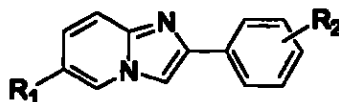
14. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, comprising reacting intermediate (III):



(III)

with an acyl chloride of the formula R₄-COCl, an isocyanate of the formula R₄-CNO or a chloroformate of the formula R₄-OCOCl, wherein R₁, R₂ and R₄ are as defined in (I).

15. A process for preparing the intermediate (III) according to claim 14, wherein R₁, R₂ and R₄ are as defined in (I), comprising reacting in the adequate acid conditions, intermediate (IV)



(IV)

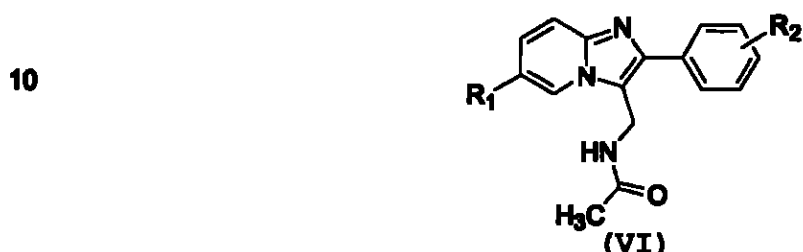
91

with intermediate (V):



(V)

wherein Q is selected from the group consisting of -OH,
 5 -Oalkyl (C₁-C₃), -N+(alkyl (C₁-C₃))₃Cl-, -N+(alkyl (C₁-C₃))₃Br-, -N+(alkyl (C₁-C₃))₃I-, and then hydrolyzing the
 obtained intermediate (VI):



to obtain said intermediate (III).

15

16. A process according to claim 15, comprising
 utilizing the intermediate of formula (V) wherein Q is
 -OH.

20 17. An imidazo[1,2-a]pyridine compound of formula
 (III):



as well as pharmaceutically acceptable salts thereof;
 wherein R₁ and R₂ are as defined in (I)
 with the proviso that:

R₁ may not be hydrogen when R₂ is p-methyl or p-methoxy
 30 or p-chloro.

18. A compound according to claim 17, wherein R_1 is a methyl group and R_2 is a methyl group in para-position.

5 19. A method for treating or preventing diseases associated with $GABA_A$ receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

10 20. A method for treating or preventing diseases associated with α_1 - $GABA_A$ receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

15 21. A method for treating or preventing diseases associated with α_2 - $GABA_A$ receptor modulation in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

20 22. A method for treating or preventing anxiety, epilepsy, sleep disorders or insomnia; for inducing sedation-hypnosis, anesthesia or muscle relaxation; or for modulating the necessary time to induce sleep and its duration in a mammal which comprises administering
25 to said mammal an effective amount of a compound of claim 1.

23. A composition comprising a compound of claim 1 in association with a therapeutically inert carrier.

24. The use of a compound of claim 1 for preparing a medicament for treating or preventing diseases associated with GABA_A receptor modulation.

5 25. The use of claim 31 wherein the diseases are associated with α_1 -GABA_A or α_2 -GABA_A receptor modulation.

10 26. The use of a compound of claim 1 for preparing a medicament for treating or preventing anxiety, epilepsy, sleep disorders or insomnia; for inducing sedation-hypnosis, anesthesia or muscle relaxation; or for modulating the necessary time to induce sleep and its duration.

103

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/055753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04 A61K31/44 //(C07D471/04,235:00,221:00)				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	SCHMITT M ET AL: "IMIDAZO1,2-B)PYRIDAZINES. XXIII SOME 5-DEAZA ANALOGUES. SYNTHESSES OF SOME 2-ARYL-6-(CHLORO, METHOXY OR UNSUBSTITUTED)-3- (VARIOUSLY SUBSTITUTED)IMIDAZO1,2-APYRIDINES AND THEIR AFFINITY FOR CENTRAL AND MITOCHONDRIAL BENZODIAZEPINE RECEPTORS" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, XX, XX, vol. 50, no. 7, 1997, pages 719-725, XP001010372 ISSN: 0004-9425 page 720; examples 19,22,23; table 1 page 721, left-hand column - right-hand column ----- -/-	1,2		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.				
☒ Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents:				
<table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 10 January 2006		Date of mailing of the international search report 17/01/2006		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Goss, I		

1001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/055753

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 767 755 A (GEORGE ET AL) 30 August 1988 (1988-08-30) column 15 - column 18; claim 1	1,2
X	EP 0 234 970 A (SYNTHELABO) 2 September 1987 (1987-09-02) the whole document	1-26
X	EP 0 172 096 A (SYNTHELABO) 19 February 1986 (1986-02-19) the whole document	1-26
X	ALMIRANTE L ET AL: "DERIVATI DELL'IMIDAZOLO NOTA VI - SINTESI E ATTIVITA FARMACOLOGICA DE DERIVATI AZOTATI DI IMIDAZO-?,2-A?PIRIDINE IMIDAZOLE DERIVATIVES. VI. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF NITROGEN-CONTAINING DERIVATIVES OF IMIDAZO?,2-A?PYRIDINE" BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO, SOCIETA EDITORIALE FARMACEUTICA, MILANO, IT, vol. 110, no. 6, 1971, pages 322-329, XP009023479 ISSN: 0006-6648 example 23; table I	17
A	US 2004/204443 A1 (ZAKS ARTHUR) 14 October 2004 (2004-10-14) the whole document	1-26
A	TRAPANI G: "Novel 2-Phenylimidazo'1,2-a'pyridine Derivatives as Potent and Selective Ligands for Peripheral Benzodiazepine Receptors: Synthesis, Binding Affinity, and in Vivo Studies" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, 1999, pages 3934-3941, XP002154069 ISSN: 0022-2623 the whole document	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/055753

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19 to 22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

106

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/055753

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4767755	A	30-08-1988	FR	2593818 A1	07-08-1987
			US	4891371 A	02-01-1990
EP 0234970	A	02-09-1987	AU	586065 B2	29-06-1989
			AU	6789587 A	23-07-1987
			CA	1263390 A1	28-11-1989
			DE	3769333 D1	23-05-1991
			DK	32287 A	23-07-1987
			ES	2032455 T3	16-02-1993
			FI	870254 A	23-07-1987
			GR	3002080 T3	30-12-1992
			HU	43064 A2	28-09-1987
			IL	81334 A	31-01-1991
			NO	870251 A	23-07-1987
			NZ	219006 A	29-05-1989
			PT	84161 A	01-02-1987
EP 0172096	A	19-02-1986	AR	241185 A1	31-01-1992
			AU	575190 B2	21-07-1988
			AU	4580985 A	13-02-1986
			CA	1261830 A1	26-09-1989
			CZ	9103576 A3	16-06-1993
			DE	3567867 D1	02-03-1989
			DK	356885 A	08-02-1986
			ES	8604592 A1	01-07-1986
			FI	853026 A	08-02-1986
			FR	2568880 A1	14-02-1986
			GR	851928 A1	09-12-1985
			HU	38637 A2	30-06-1986
			IE	58347 B1	08-09-1993
			IL	76020 A	31-01-1989
			JP	1814942 C	18-01-1994
			JP	5023267 B	02-04-1993
			JP	61047485 A	07-03-1986
			KR	9104450 B1	29-06-1991
			MX	160845 A	31-05-1990
			NO	853100 A	10-02-1986
			NZ	213013 A	30-05-1988
			PT	80921 A	01-09-1985
			US	4650796 A	17-03-1987
			ZA	8505939 A	26-03-1986
US 2004204443	A1	14-10-2004	NONE		

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



107

(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Mayo de 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/051063 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D
471/04, A81K 31/44 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2005/055753

(22) Fecha de Presentación Internacional:
4 de Noviembre de 2005 (09.06.2005)

(26) Lenguaje de entrega: Inglés

(28) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
04105898.7 11 de Noviembre 2004 (09.06.2004) EP

(71) Solicitante (para todos los estados designados
excepto US): FERRER INTERNACIONAL S.A.
[ES/ES]; Gran Via Charles III, 94, E-08028
Barcelona (ES).

(75) Inventores/Solicitantes (solo para EU):
FALCÓ, José, Luis [ES/ES]; Gran Via Corts
Catalanes, 228, E-08004 Barcelona (ES).
PALOMER, Albert [ES/ES]; Almeria, 23, E-
08014 Barcelona (ES). GUGLIETTA, Antonio
[IT/ES]; Magdalena Corcoll, 16, E-08750 Molins
de Rei (ES).

(74) Agentes: BARLOCCI, Anna; Zee, Barlocchi &
Markvardsen, C. Balmes, 30, 1^a, E-08007
Barcelona (ES).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección nacional
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

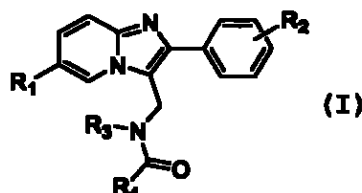
— referente al derecho por parte del solicitante de solicitar y
de ser concedido la patente (Regla 4.17 (ii)) para todas las
designaciones

Publicado:

— con el reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las
"Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-A] PIRIDINA, COMPOSICIONES, USOS Y MÉTODOS
RELACIONADOS



(57) Resumen: La presente invención está relacionada con compuestos
novedosos de imidazo[1,2-a] piridina de formula general (I) así como
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde R1, R2, R3
y R4 son como se definen en las reivindicaciones. Los compuestos
tienen una afinidad específica para receptor GABAA y por ende son
útiles para el tratamiento de enfermedades moduladas por receptores
 α_1 - y α_2 -GABA_A.

**COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA, COMPOSICIONES, USOS
Y MÉTODOS RELACIONADOS**

Sector de la técnica

5

La presente invención se refiere a agentes con afinidad por el receptor GABA_A, más concretamente a compuestos de imidazo[1,2-a]piridina.

10 Estado de la técnica anterior

El receptor GABA_A (ácido gama-aminobutírico_A) es una proteína de estructura pentamérica que forma un canal iónico de membrana. Está implicado en la regulación de la sedación, la ansiedad, la tensión muscular, la actividad epileptogénica y las funciones de la memoria. Estas acciones se deben a subunidades definidas de dicho receptor, especialmente la α_1 y la α_2 .

20 La sedación es modulada por la subunidad α_1 . Así, la acción sedante e hipnótica del Zolpidem es mediada por los receptores α_1 *in vivo*, por los que tiene gran afinidad. Análogamente, la acción hipnótica del Zaleplon está mediada también por los receptores α_1 .

25 La acción ansiolítica del Diazepam está mediada por el aumento de la transmisión GABAérgica en una población de neuronas que expresan los receptores α_2 . Esto indica que los receptores α_2 son dianas altamente específicas para el tratamiento de la ansiedad.

30 La relajación muscular en el Diazepam está mediada principalmente por los receptores α_2 , dado que estos

receptores exhiben una expresión altamente específica en la médula espinal.

El efecto anticonvulsivo del Diazepam se debe parcialmente a los receptores α_1 . En el Diazepam, compuesto que disminuye la memoria, la amnesia anterógrada está mediada por los receptores α_1 .

El receptor GABA_A y sus subunidades α_1 y α_2 han sido revisados ampliamente por H. Möhler y col. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 300, 2-8, 2002); H. Möhler y col. (Curr. Opin. Pharmacol., 1, 22-25, 2001); U. Rudolph y col. (Nature, 401, 796-800, 1999); y D. J. Nutt y col. (Br. J. Psychiatry, 179, 390-396, 2001).

El Diazepam y otras benzodiazepinas clásicas se usan ampliamente como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos y relajantes musculares, con efectos secundarios que incluyen la amnesia anterógrada, la disminución de la actividad motora y la potenciación de los efectos del etanol.

En este contexto, los compuestos de la presente invención son ligandos de las subunidades α_1 y α_2 del receptor GABA_A con aplicación clínica en las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, en la ansiedad y en la epilepsia.

El insomnio es una enfermedad altamente prevalente. En su forma crónica afecta a un 10% de la población, alcanzando un 30% cuando además se computa el insomnio transitorio. Se considera insomnio la dificultad en quedarse dormido, en mantener el sueño o en despertarse demasiado temprano, experimentando un sueño no reparador y está asociado a importantes efectos al día siguiente como cansancio, falta de

energía, baja concentración e irritabilidad. El impacto social y sanitario de esta dolencia es importante con evidentes repercusiones socioeconómicas.

5 Los tratamientos farmacológicos del insomnio utilizados fueron en primer lugar los barbitúricos y el hidrato de cloral, pero estos medicamentos provocan numerosos efectos adversos reconocidos, por ejemplo, toxicidad por sobredosis, inducción metabólica, dependencia y tolerancia elevadas, además de afectar la
10 arquitectura del sueño disminuyendo sobre todo la duración y el número de etapas del sueño REM. Posteriormente, las benzodiazepinas supusieron un importante avance terapéutico a causa de su menor toxicidad, pero siguieron presentando problemas graves
15 de dependencia, relajación muscular, amnesia y fenómenos de rebote del insomnio al retirar la medicación.

La última aproximación terapéutica conocida ha sido la introducción de los compuestos hipnóticos no-
20 benzodiazepínicos como las pirrolo[3,4-b]pirazinas (Zopiclona), las imidazo[1,2-a]piridinas (Zolpidem) y por último las pirazolo[1,5-a]pirimidinas (Zaleplon). Posteriormente, se ha iniciado el desarrollo dos nuevas pirazolo[1,5-a]pirimidinas, el Indiplon y el Ocínaplon,
25 este último con acción más bien ansiolítica. Todos estos compuestos presentan una rápida inducción del sueño, tienen menores efectos al día después, menor potencial de abuso y menor fenómeno de rebote que las benzodiazepinas. El mecanismo de acción de estos
30 compuestos es la activación alostérica del receptor GABA_A mediante su unión al sitio de unión de las

benzodiazepinas (C.F.P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001). Mientras que las benzodiazepinas son ligandos inespecíficos en el sitio de unión del receptor GABA_A, el Zolpidem y Zaleplon muestran una mayor selectividad por la subunidad α_1 . A pesar de ello siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

El Zolpidem está descrito en la patente US 4382938. Otros hipnóticos relacionados de imidazo[1,2-a]piridina han sido descritos en la patentes FR 2593818, US 4650796 y EP 172096. En las patentes US 4626538 (Zaleplon), US 4654347, US 6399621 (Indiplon) y EP 129847 (Ocinaplon) se describen los hipnóticos de pirazolo[1,5-a]pirimidina. El uso de N-[[etil-4-fenil)-2-imidazo[1,2-a]piridinil-3]metil-N,3-dimetil-butanamida, compuesto previamente descrito en la patente EP 172096, ha sido reivindicado en la fabricación de medicamentos anestésicos en la patente EP 430738.

La investigación de nuevos compuestos activos para el tratamiento del insomnio responde a una necesidad sanitaria fundamental porque incluso los hipnóticos de reciente introducción en terapéutica siguen afectando la arquitectura del sueño y en tratamientos prolongados pueden inducir dependencia.

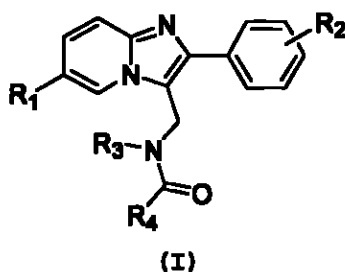
Es por tanto deseable la obtención de nuevos hipnóticos con menor riesgo de efectos secundarios.

Para ello, la presente invención se centra en nuevos compuestos de imidazo[1,2-a]piridina activos frente al receptor GABA_A y, en concreto, frente a las subunidades α_1 y α_2 de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención

son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades α_1 y α_2 del receptor GABA_A. Ejemplos no limitativos de dichas enfermedades son las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la ansiedad y la epilepsia. Ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención son todas aquellas enfermedades o situaciones, tales como el insomnio o la anestesia, en que se requiera una inducción del sueño de la sedación o de la relajación muscular.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula general (I):



así como sus sales farmacéuticamente aceptables;

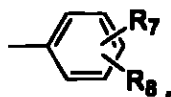
donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), -O-alquilo(C_1-C_6), fluoro, cloro y bromo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6),

alquenil(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquinilo(C₂-C₆) y
alquinil(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆);

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
haloalquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₅), cicloalquil(C₃-
5 C₆)alquilo(C₁-C₆), alquinil(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-
C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NH-alquilo(C₁-C₆),
alquil(C₁-C₆)-N(dialquilo(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



fenilalquilo(C₂-C₆), fenilalquenilo(C₂-C₆), naftilo,
10 naftilo monosustituido, naftilo disustituido,
naftilalquilo(C₁-C₆), naftilalquenilo(C₂-C₆), furilo,
furilo sustituido, benzofurilo, benzofurilo sustituido,
pirrolilo, pirrolilo sustituido, isoxazolilo, isoxazolilo
sustituido, benzoisoxazolilo, benzoisoxazolilo sustituido,
15 imidazolilo, imidazolilo sustituido, benzimidazolilo,
benzimidazolilo sustituido, indolilo, indolilo sustituido,
pirazolilo, pirazolilo sustituido, tienilo, tienilo
sustituido, benzotienilo, benzotienilo sustituido,
tiazolilo, tiazolilo sustituido, benzotiazolilo,
20 benzotiazolilo sustituido, quinolinilo, quinolinilo
sustituido, isoquinolinilo, isoquinolinilo sustituido,
piridilo, piridilo sustituido, pirazinilo, pirazinilo
sustituido, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, 6-oxo-
1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo sustituido, tiadiazolilo,
25 tiadiazolilo sustituido, isotiazolilo, isotiazolilo
sustituido, tienilmetilo, 2-oxocromenilo, 2-oxocromenilo
sustituido, 2-(furan-2-il)vinilo, oxazolilo, oxazolilo
sustituido, y benzisoxazolilo;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que
30 consiste en hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

fenilalquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), alquenil(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆), alquinil(C₂-C₆)alquilo(C₁-C₆), fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo(C₃-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), -OH, -O-alquilo(C₁-C₆), -SH, -S-alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalquilo(C₁-C₆), -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alquilo(C₁-C₆), -COalquilo(C₁-C₆), -COOalquilo(C₁-C₆), -CO-NHalquilo(C₁-C₆), -CONDialquilo(C₁-C₆), fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", según se utiliza aquí, incluye cualquier sal formada tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como el bromhídrico, el clorhídrico, el fosfórico, el nítrico, el sulfúrico, el acético, el adípico, el aspártico, el bencenosulfónico, el benzoico, el cítrico, el etanosulfónico, el fórmico, el fumárico, el glutámico, el láctico, el maleico, el málico, el malónico, el mandélico, el metanosulfónico, el 1,5-naftalenodisulfónico, el oxálico, el piválico, el propiónico, el p-toluensulfónico, el succínico, el tartárico y similares.

El término "sustituido" según se utiliza aquí se refiere a la sustitución del correspondiente radical o compuesto por al menos un sustituyente adecuado, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo(C₃-C₆),

alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), -OH, -O-alquilo(C₁-C₆), -SH, -S-alquilo(C₁-C₆), halo-alquilo(C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalquilo(C₁-C₆), -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alquilo(C₁-C₆),
 5 -COalquilo(C₁-C₆), -COOalquilo(C₁-C₆), -CO-NHalquilo(C₁-C₆), -CONDialquilo(C₁-C₆), fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fluoro, cloro y bromo.

Los compuestos preferidos de la presente
 10 invención se muestran a continuación:

- (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- 15 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida
 20 del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico;
- (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico;
- (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-benzotiazol-2-carboxílico;
- 25 4-Dimetilamino-N-metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-benzamida;
- Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
 30 amida del ácido piridina-2-carboxílico;

- Metil-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- Metil-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico;
- 5 2-Cloro-*N*-metil-*N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]
piridin-3-ilmetil)-isonicotinamida;
(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
- 10 (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina-3-
carboxílico;
- 15 (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido [1,2,3]tiadiazol-4-carboxílico;
N-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
2-tiofen-2-il-acetamida;
(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-2-carboxílico;
- 20 (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido tiazol-4-carboxílico;
(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- 25 (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
Metil-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
ilmetil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico;
- 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-
a]piridin-3-ilmetil)-urea;
- 30 1-Etil-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-
ilmetil)-urea;

1-Isopropil-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-urea;

1-Ciclopentil-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-urea;

5 1-Ciclohexil-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-urea;

1-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-3-fenil-urea;

10 Ester de *p*-tolilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico;

Ester de prop-2-inilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico;

Ester de metilo del ácido (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico;

15 Ester de bencilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico;

Ester de 4-metoxi-fenilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico;

20 Ester de etilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico;

Ester de fenilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico; y

Ester de isopropilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico.

25 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del

receptor GABA_A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor $\alpha 1\text{-GABA}_A$ en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de
10 un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del
15 receptor $\alpha 2\text{-GABA}_A$ en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o la
20 prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad

efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento o la
5 prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es
10 proporcionar un método para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es
15 proporcionar un método para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho
mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de
25 fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un
30 mamífero que comprende administrar a dicho mamífero

una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a
5 dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene
10 un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con excipientes terapéuticamente inertes.

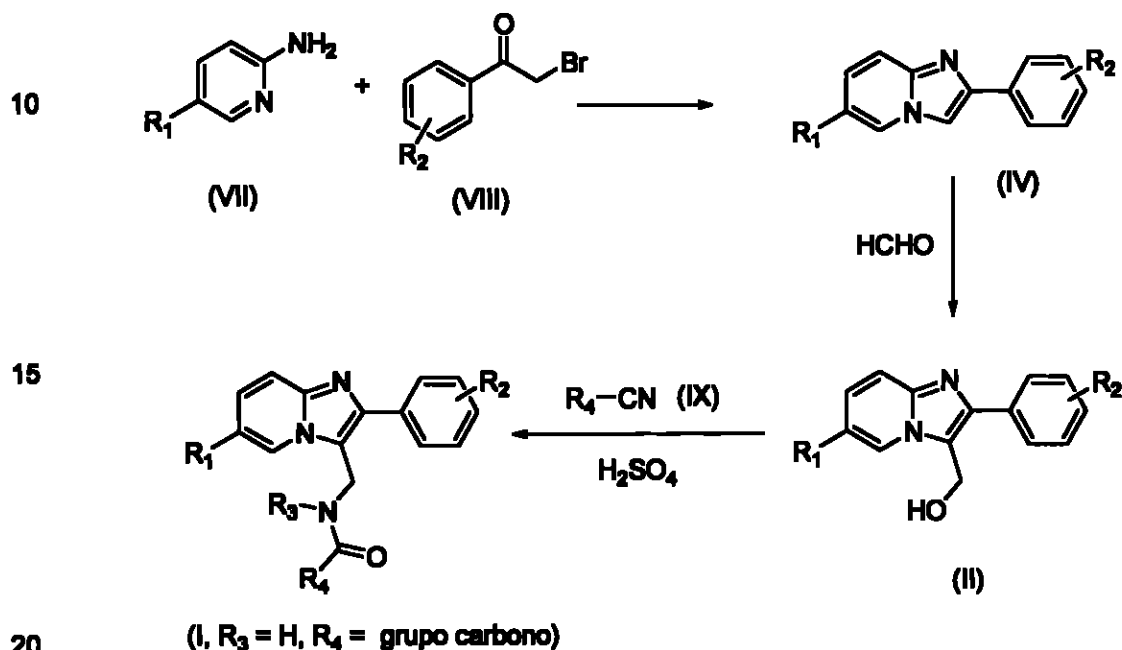
Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) o
15 de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades asociadas con la modulación del receptor GABA_A.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) o
20 de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades asociadas con la modulación de los receptores α_1 -GABA_A y α_2 -GABA_A.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el uso de un compuesto de fórmula (I) o
de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir

la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño, insomnio, para inducir sedación-hipnosis, anestesia o relajación muscular o para modular el tiempo necesario para inducir sueño y su duración.

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) donde R_3 es hidrógeno y R_4 es un grupo carbono pueden prepararse según la reacción de síntesis del Esquema 1.



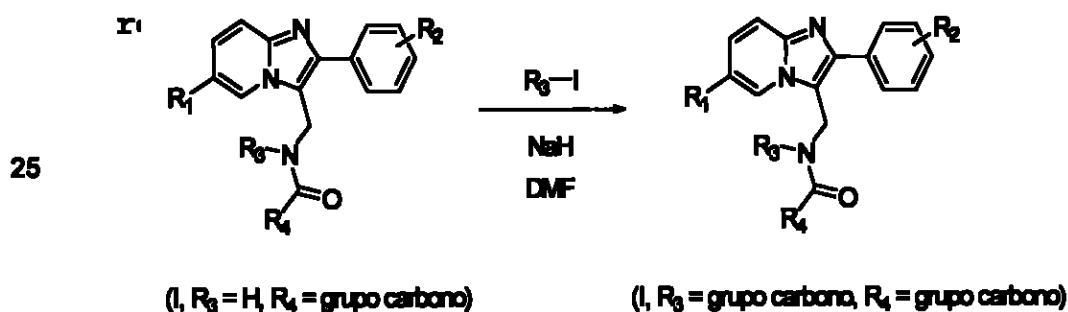
Esquema 1

- 25 La imidazopiridina (IV) se obtiene por ciclización entre la correspondiente aminopiridina (VII) y la bromoacetofenona (VIII). Esta reacción se lleva a cabo calentando ambos componentes a reflujo durante 2-8 horas, empleando un disolvente polar tal como metanol, etanol, butanol y similares. El producto final (IV) se obtiene por evaporación del crudo y cristalización del residuo con el
- 30 disolvente adecuado.

La reacción de Mannich entre esta imidazopiridina (IV) y formaldehído en una parte acídica, tal como el ácido acético diluido, produce el alcohol (II). La reacción se lleva a cabo calentando la mezcla a 55°C durante un período de 2-6 h. Se elimina el disolvente y el residuo así obtenido se suspende en diclorometano, y se agita durante 12 horas. El alcohol (II) se lava y se seca.

Finalmente, la condensación del alcohol (II) y el nitrilo apropiado (IX) produce compuestos de fórmula general (I), cuando R₃ es hidrógeno y R₄ es un grupo carbono, empleando ácido sulfúrico como catalizador y un disolvente polar, tal como el ácido acético, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares. Los componentes se agitan y calientan a reflujo durante 2-6 horas. El crudo así obtenido se basifica con amoníaco y se extrae con diclorometano para obtener la correspondiente amida (I, R₃ = H, R₄ = grupo carbono).

Una vez se obtienen las amidas (I, R₃ = H, R₄ = grupo carbono), el nitrógeno presente en este grupo funcional puede ser alquilado según procedimientos conocidos por un experto en química orgánica. La



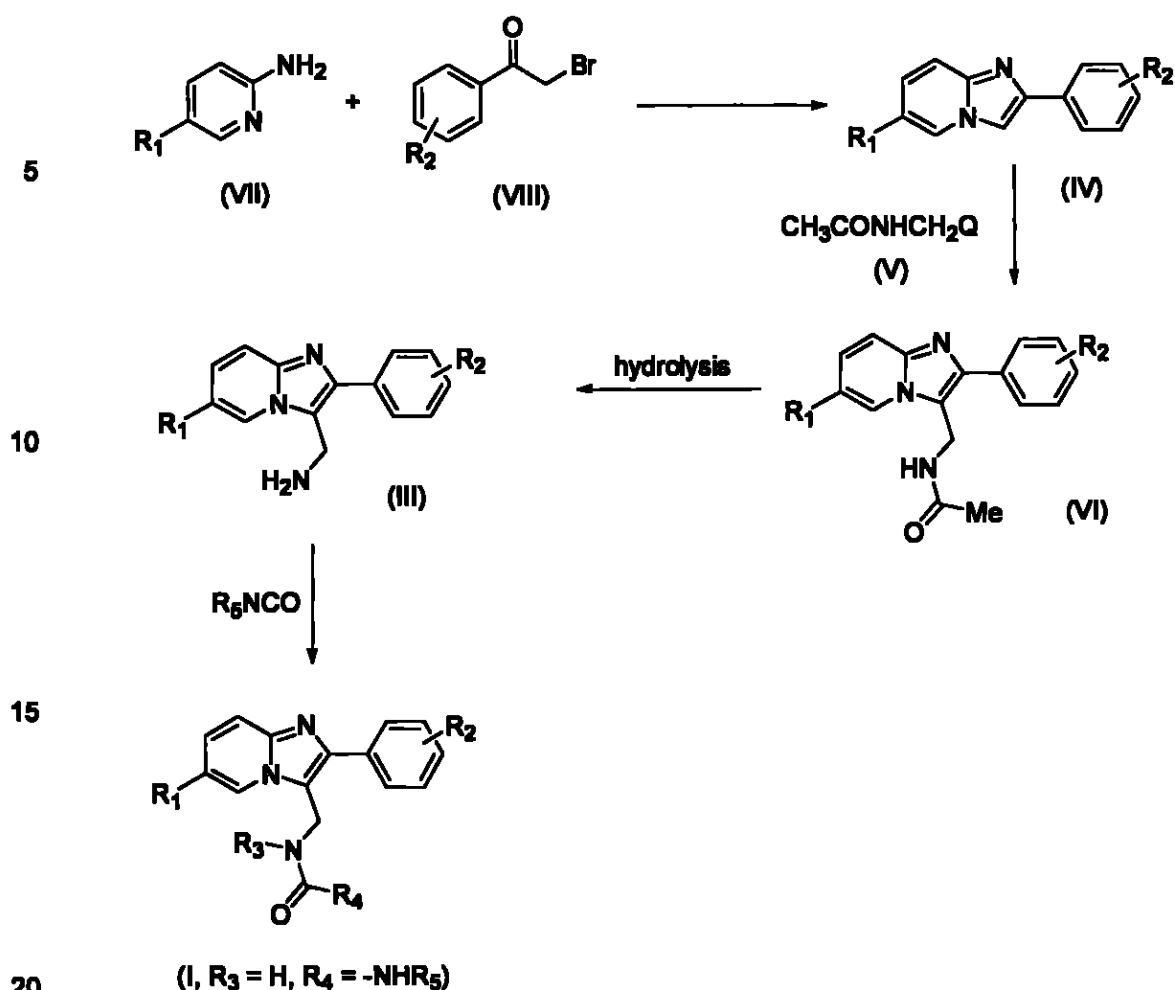
Esquema 2

30

La reacción se efectúa empleando hidruro sódico como base y dimetilformamida como disolvente bajo atmósfera

inerte. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y el crudo así obtenido se elimina con diclorometano. El procedimiento produce las correspondientes amidas N-alquiladas (I, R_3 = grupo carbono, R_4 = grupo carbono).

También describimos la obtención de compuestos de urea de fórmula general (I) cuando R_3 es hidrógeno y R_4 es $-NHR_5$. La estrategia sintética se muestra en el Esquema 3.



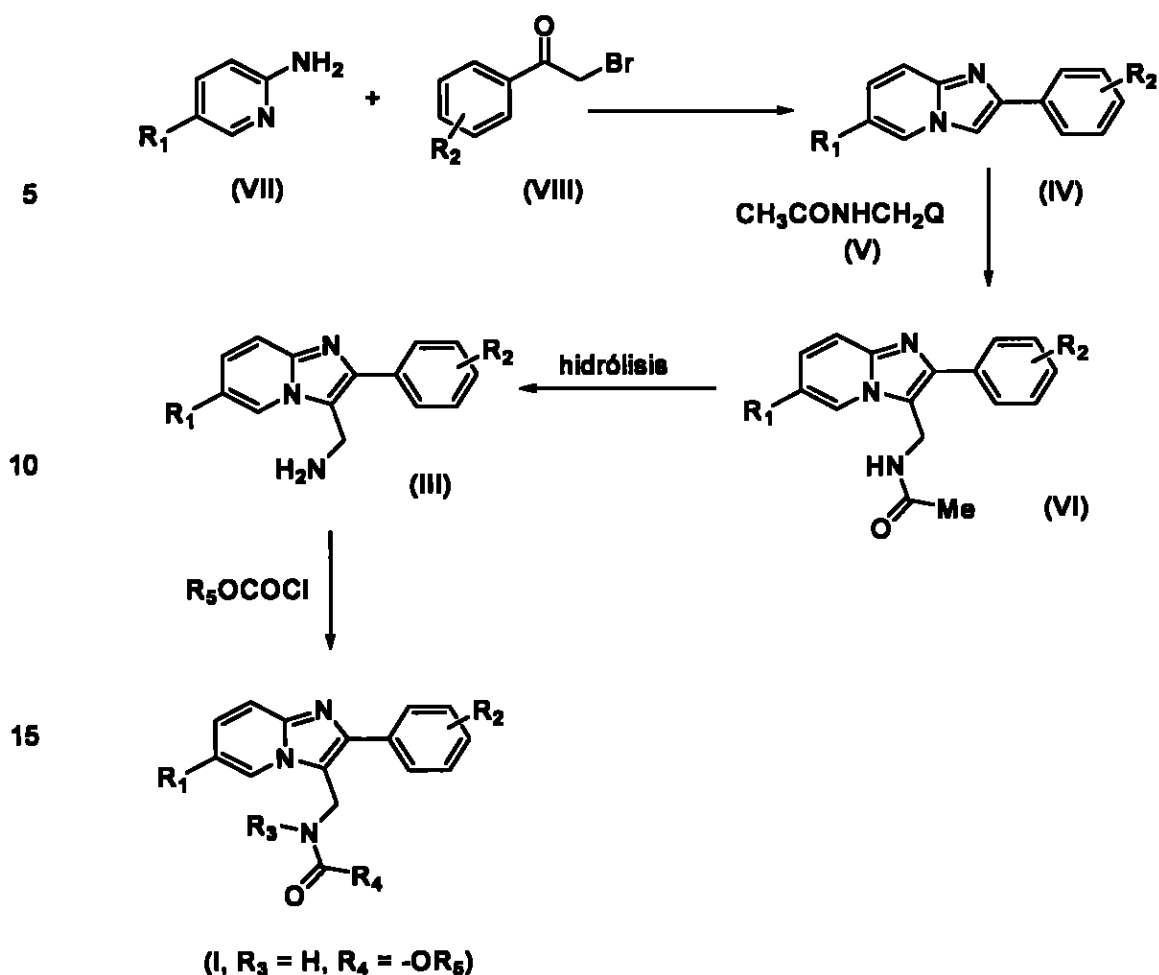
Esquema 3

En este caso, la imidazopiridina (IV) descrita se trata con (V) para obtener la correspondiente acetamida (VI). Q se selecciona entre -OH, -Oalquil($\text{C}_1\text{-C}_3$), - $\text{N}^+(\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3))_3\text{Cl}^-$, - $\text{N}^+(\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3))_3\text{Br}^-$, - $\text{N}^+(\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_3))_3\text{I}^-$, preferentemente OH. Esta reacción se lleva a cabo empleando un disolvente ácido tal como el ácido acético y un ácido como catalizador. La reacción tiene lugar a temperatura ambiente durante 1-3 horas y después a reflujo durante 2-4 horas. La extracción con un disolvente orgánico rinde la correspondiente acetamida (VI).

La hidrólisis de las acetamidas (VI) en medios
acídicos conduce a las aminas (III). La reacción tiene
lugar a reflujo empleando un disolvente prótico tal como
metanol, etanol, propanol, y similares, durante un período
5 de 30-90 min. El disolvente se elimina y el crudo se
neutraliza y extrae con un disolvente orgánico para
obtener las aminas (III). Estas aminas son los precursores
de los compuestos de urea (I, $R_3 = H$, $R_4 = -NHR_5$).

Finalmente, el acoplamiento entre las aminas (III) y
10 los isocianatos R_5NCO rinde los correspondientes
compuestos de urea (I, $R_3 = H$, $R_4 = -NHR_5$) tal como se ha
indicado anteriormente. La reacción se lleva a cabo
empleando el isocianato adecuado, agitando a temperatura
ambiente durante 20-30 horas, y utilizando un disolvente
15 básico tal como piridina. El disolvente se elimina y los
productos se cristalizan con el disolvente apropiado.

De forma paralela las aminas (III) reaccionan con
cloroformiatos para producir los carbamatos de fórmula
general (I) cuando R_3 es hidrógeno y R_4 es $-OR_5$, tal como
20 se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4

25 La reacción tiene lugar a temperatura ambiente durante un período de 20-30 horas. El cloroformiato adecuado reacciona empleando un disolvente básico tal como piridina. El disolvente se elimina y los productos se cristalizan con agua, y se filtran. Así, se obtienen los carbamatos (I, R₃ = H, R₄ = -OR₅) con buenos rendimientos.

30 A partir de los compuestos de fórmula general (I) es posible la obtención de sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con los ácidos correspondientes.

El solicitante han descubierto que los compuestos de la presente invención presentan una elevada afinidad por las subunidades α_1 y α_2 de los receptores GABA_A, según se demuestra en las Tablas 1 y 2. Estos resultados *in vitro* se han corroborado con las pruebas de sedación-hipnosis *in vivo* (Tabla 3).

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención han demostrado sorprendentemente tanto una alta afinidad por los receptores α_1 -GABA_A como una interesante actividad farmacológica *in vivo*, las cuales han sido análogas o superiores a las de los compuestos del estado de la técnica. Por otra parte, algunos de ellos han mostrado una baja afinidad por los receptores α_2 -GABA_A, lo que indica una selectividad aumentada por los receptores α_1 -GABA_A en comparación con los receptores α_2 -GABA_A. Todos estos resultados apoyan su uso en enfermedades o situaciones, en las cuales sea deseable una actividad preferente sobre α_1 -GABA_A, tal como el insomnio o la anestesia, en las que se requiere una inducción del sueño y una inducción de la sedación. Además, se ha detectado una pérdida del reflejo de enderezamiento en animales administrados con ciertos compuestos de la presente invención, lo que apoya su uso como agentes anestésicos. En efecto, ciertos compuestos de la presente invención han demostrado una interesante afinidad por los receptores α_1 -GABA_A, la cual ha sido similar o superior a la de los compuestos del estado de la técnica. Estos resultados apoyan su uso en

enfermedades o situaciones, en las cuales sea deseable una actividad preferente sobre los receptores α_2 -GABA_A, tal como la ansiedad o en la que se requiera una inducción de la relajación muscular.

5 La determinación de la actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención se ha efectuado según se muestran más abajo.

10 (a) *Ensayos de unión a ligando. Determinación de la afinidad de los compuestos de ensayo por el receptor α_1 - y α_1 -GABA_A.*

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de peso comprendido entre 200-250 g en el momento del
15 experimento. Tras decapitación del animal, el cerebelo (tejido que contiene mayoritariamente el receptor α_1 -GABA_A) y la médula espinal (tejido que contiene mayoritariamente el receptor α_2 -GABA_A) fueron extraídos. La preparación de las membranas se realizó
20 según el método descrito por J. Lamé y col. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000) y H. Noguchi y col. (Eur. J. Pharm., 434, 21-28, 2002). Los tejidos, una vez pesados, se suspendieron en tampón Tris·HCl 50 mM (pH 7.4), en una relación 1:40
25 (P/V), o sacarosa 0.32 M en el caso de la médula espinal, se homogeneizaron y después se centrifugaron a 20.000 g durante 10 min a 7°C dos veces. El pellet obtenido se resuspendió en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet se resuspendió
30 finalmente en un volumen mínimo y se guardó durante la

noche congelado a -80°C . Al día siguiente, se repitió el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (p/v) en el caso del cerebelo y en una relación 1:5 (p/v) en el caso de la médula espinal.

5 Para determinar la afinidad se realizaron ensayos de competición utilizando como ligando radiomarcado el flumazenilo. Los ensayos se realizaron según los métodos descritos por S. Arbilla y col. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); e Y. Wu y col. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995) con placas de microtitulación de 96 pocillos. Se incubaron las membranas que contenían los receptores en estudio, el flumazenilo (marcado radiactivamente a una concentración final de 1 nM), y concentraciones
10 crecientes de los compuestos en estudio (en un volumen total de 230 μl en tampón Tris·HCl 50 mM pH 7.4). Simultáneamente, se incubaron las membranas únicamente con el flumazenilo marcado (unión total, 100%) y en presencia de una concentración elevada de flumazenilo
15 sin marcar (estimación del % de unión inespecífica del ligando marcado). Las reacciones se iniciaron añadiendo el ligando radiomarcado y se incubaron durante 60 minutos a 4°C . Al finalizar el periodo de incubación, se transfirieron 200 μl de la reacción a una placa
20 multiscreen (Millipore) y se filtraron utilizando un colector de vacío y a continuación se lavaron tres veces con tampón de ensayo frío. Las placas multiscreen estaban equipadas con un filtro GF/B en el cual quedaron retenidas las membranas con los
25 receptores y el ligando radiomarcado que se había unido a los receptores. Después de lavar, las placas se
30

dejaron secar. Una vez secas, se añadió el líquido de centelleo dejándose durante toda la noche en agitación. Al día siguiente se contaron las placas utilizando un contador de centelleo Perkin-Elmer Microbeta.

- 5 Para el análisis de los resultados se calculó el porcentaje de unión específica para cada concentración del compuesto de ensayo según:

$$\% \text{ unión específica} = (X-N/T-N) * 100$$

donde,

- 10 X: cantidad de ligando unido para cada concentración del compuesto.

T: unión total, cantidad máxima unida al ligando marcado.

- 15 N: unión inespecífica, cantidad de ligando radiomarcado unido de manera inespecífica, independientemente del receptor utilizado.

- 20 Todas las concentraciones de compuesto se ensayaron por triplicado y se utilizaron sus valores medios para determinar los valores experimentales de % de unión específica frente a la concentración de compuesto. Los datos de afinidad se expresan como % inhibición a concentraciones de $10^{-5}M$ y $10^{-7}M$. Los resultados de estas pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

131

Tabla 1. Afinidad por el receptor α_1 -GABA_A

Compuesto	% Inhibición 10^{-5} M	% Inhibición 10^{-7} M
Ejemplo 3	73.9	21.4
Ejemplo 4	97.4	19.4
Ejemplo 5	99.8	75.5
Ejemplo 6	96.1	22.5
Ejemplo 7	98.0	36.5
Ejemplo 11	70.7	29.0
Ejemplo 12	73.7	18.6
Ejemplo 13	97.6	53.8
Ejemplo 14	99.4	51.4
Ejemplo 15	74.5	0.0
Ejemplo 16	95.4	2.2
Ejemplo 17	94.5	0.0
Ejemplo 19	95.5	0.0
Ejemplo 20	99.8	65.9
Ejemplo 21	67.9	3.5
Ejemplo 22	84.8	62.3
Ejemplo 24	99.8	75.2
Ejemplo 25	91.9	26.6
Ejemplo 28	99.8	73.3
Ejemplo 29	99.7	84.9
Ejemplo 30	90.5	4.6
Ejemplo 31	82.5	1.2
Ejemplo 32	98.0	14.5
Ejemplo 33	98.4	37.3
Ejemplo 34	98.8	39.6
Ejemplo 35	67.1	31.8
Ejemplo 42	92.7	12.4
Zolpidem	94.4	73.6

Tabla 2. Afinidad por el receptor α_2 -GABA_A

	Compuesto	% Inhibición 10^{-5} M	% Inhibición 10^{-7} M
	Ejemplo 3	17.4	0.0
5	Ejemplo 4	82.9	0.0
	Ejemplo 5	95.3	28.4
	Ejemplo 6	64.4	0.0
	Ejemplo 7	81.3	0.0
	Ejemplo 11	6.5	0.0
10	Ejemplo 12	19.0	0.0
	Ejemplo 13	67.8	0.0
	Ejemplo 14	92.2	26.2
	Ejemplo 15	41.6	0.0
	Ejemplo 16	52.9	0.0
15	Ejemplo 17	24.4	0.0
	Ejemplo 19	47.6	0.0
	Ejemplo 20	95.2	0.0
	Ejemplo 21	25.6	0.0
	Ejemplo 22	9.4	0.0
20	Ejemplo 24	14.4	0.0
	Ejemplo 25	0.0	0.0
	Ejemplo 28	93.9	14.3
	Ejemplo 29	90.2	25.0
	Ejemplo 30	33.9	0.0
25	Ejemplo 31	38.8	0.0
	Ejemplo 32	77.5	0.0
	Ejemplo 33	74.0	0.0
1	Ejemplo 34	85.0	0.0
	Ejemplo 35	3.7	0.0
30	Ejemplo 42	49.7	0.0
	Zolpidem	78.2	20.1

Determinación de la actividad sedante-hipnótica predecible in vivo.

Los efectos *in vivo* de estos compuestos fueron evaluados mediante una prueba predecible de sedación-hipnosis en ratón (D. J. Sanger y col., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel y col., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

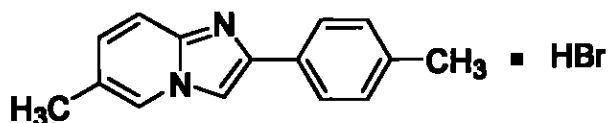
Se utilizaron grupos de 5 a 8 ratones macho CD1 de 22-26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuestos se administraron, en suspensión en agar al 0.25% con una gota de Tween, por vía intraperitoneal en dosis únicas equimoleculares a un volumen de administración de 10 ml/Kg. Los animales control recibieron sólo vehículo. Se cuantificó, mediante un aparato Smart System (Panlab, S.L., España), el desplazamiento en cm realizado por cada ratón en intervalos de 5 min durante un período de 30 min tras la dosis. Se calculó el porcentaje de inhibición del desplazamiento de los animales tratados respecto a los animales control (despreciando los primeros 5 min). Los resultados de esta prueba se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Determinación de la sedación-hipnosis en ratón

Compuesto	% Inhibición de actividad motora
Ejemplo 3	45.59
Ejemplo 4	73.28
Ejemplo 5	90.40
Ejemplo 6	78.09
Ejemplo 7	72.45
Ejemplo 11	55.43
Ejemplo 12	56.84
Ejemplo 13	90.36
Ejemplo 14	89.82
Ejemplo 15	80.12
Ejemplo 16	82.38
Ejemplo 17	54.40
Ejemplo 19	47.98
Ejemplo 20	91.99
Ejemplo 21	57.14
Ejemplo 22	89.45
Ejemplo 24	80.71
Ejemplo 25	67.34
Ejemplo 28	55.64
Ejemplo 29	93.98
Ejemplo 30	44.36
Ejemplo 31	69.67
Ejemplo 32	92.66
Ejemplo 33	35.02
Ejemplo 34	92.98
Ejemplo 35	33.19
Ejemplo 42	40.35
Zolpidem	90.80

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: Bromuro de 6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]-4-piridinio



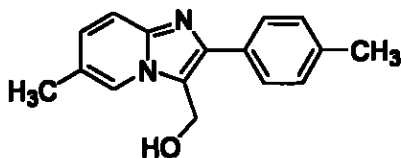
Se añade una solución de 11.53 g (106.7 mmoles) de 5-metil-piridin-2-ilamina en 150 mL de etanol a una solución de 25 g (117.3 mmoles) de 2-bromo-1-p-tolil-etanona en 150 mL de etanol. La solución resultante se agita a reflujo durante 4 horas. La reacción se deja enfriar y el disolvente se elimina al vacío. El sólido amarillo obtenido se disuelve en 30 mL de etanol caliente, y se añaden 40 mL de acetona. El sólido obtenido se filtra, se lava con acetona y se seca sobre cloruro cálcico par dar 20.0 g (65.9 mmoles, rdto. 62%) de bromuro de 6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]-4-piridinio en forma de un sólido blanco.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31-7.10 (Ar, 8H, m), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 223 (MH $^+$)

HPLC = 100%

Ejemplo 2: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanol



30

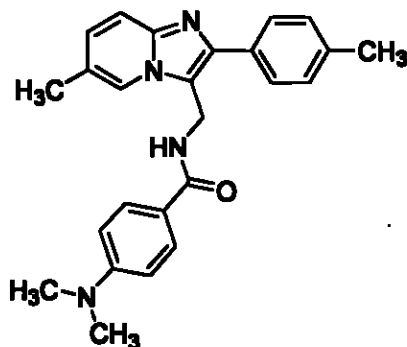
Se añade una solución de 6 mL (81 mmoles) de formaldehído en agua (37%) a una solución de 4 g (18 mmoles) de bromuro de 6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]-4-piridinio en 30 mL de ácido acético. La reacción se calienta a 55°C durante 4 h. La solución resultante se deja enfriar, y el disolvente se elimina al vacío. Al correspondiente residuo se añaden 20 mL de amoníaco (25%) y 30 mL de diclorometano, y la suspensión se agita durante toda la noche. El sólido obtenido se filtra, se lava con diclorometano y agua y se seca sobre cloruro cálcico para rendir 2.8 g (11 mmoles, 62%) de (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-metanol en forma de un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.23-7.13 (Ar, 7H, m), 5.33 (OH, 1H, t, J= 5.2 Hz), 4.85 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.33 (Me, 3H, s).

MS (ES) *m/z* = 253 (MH⁺)

HPLC = 98.3%

Ejemplo 3: 4-Dimetilamino-*N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-benzamida



A una solución de 1 eq de (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-metanol en ácido acético se añade una solución de 4-dimetilaminobenzonitrilo (2 eq) en ácido acético. Después, se añaden lentamente 4 eq de ácido

sulfúrico. La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 1.5 h, y luego a reflujo durante 2 h. La reacción se deja enfriar y se basifica con amoníaco (25%). Se extrae la suspensión con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Se elimina el disolvente al vacío para dar 0.96 eq de 4-dimetilamino-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-benzamida.

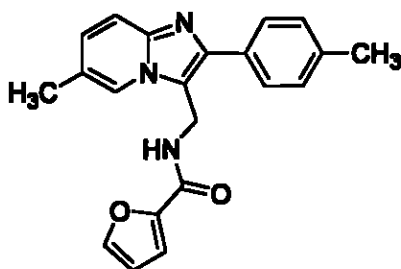
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (NH, 1H, t, J = 5.2 Hz), 8.29-6.65 (Ar, 11H, m), 4.87 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 2.94 (N-Me, 6H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 399 (MH $^+$)

HPLC = 97.1%

Los compuestos de los Ejemplos 4-21 se preparan de acuerdo con este procedimiento a partir de (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metanol y el correspondiente nitrilo.

Ejemplo 4: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido furan-2-carboxílico



Rdto. 47%

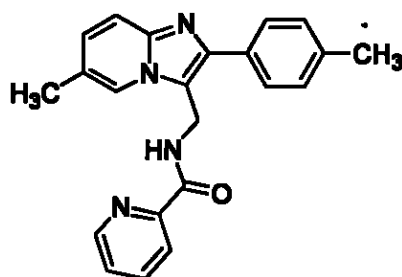
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (NH, 1H, m), 7.65-6.11 (Ar, 10H, m), 4.51 (CH_2 , 2H, m), 2.33 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 346 (MH $^+$)

HPLC = 82.7%

Ejemplo 5: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico

10



Rdto. 17%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (NH, 1H, t, J = 5.6 Hz), 8.61-7.12 (Ar, 14H, m), 4.95 (CH_2 , 2H, d, J = 5.6 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

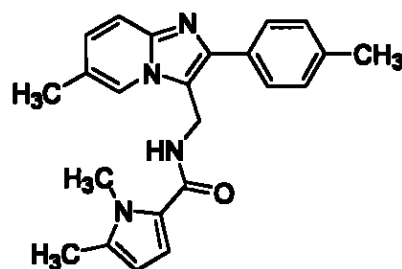
15

MS (ES) m/z = 357 (MH $^+$)

HPLC = 96.7%

Ejemplo 6: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico

20



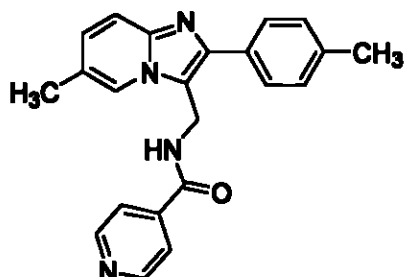
Rdto. 14%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31 (NH, 1H, m), 7.66-6.99 (Ar, 9H, m), 4.64 (CH_2 , 2H, m), 3.28 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.17 (Me, 3H, s), 1.34 (Me-pyrrole, 3H, s).

MS (ES) m/z = 373 (MH $^+$)

HPLC = 97.9%

Ejemplo 7: *N*-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-isonicotinamida



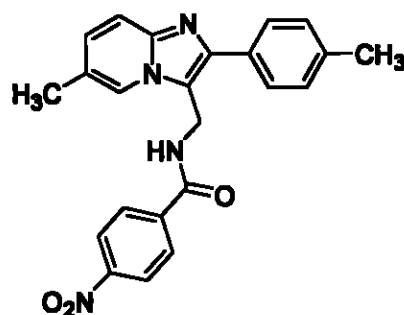
Rdto. 19%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.23 (NH, 1H, t, J = 4.8 Hz), 8.70-7.14 (Ar, 11H, m), 4.93 (CH_2 , 2H, d, J = 4.8 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 357 (MH $^+$)

HPLC = 92.9%

Ejemplo 8: *N*-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-4-nitro-benzamida



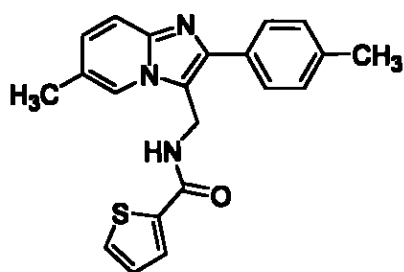
Rdto. 29%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (NH, 1H, t, J = 3.6 Hz), 8.29-7.14 (Ar, 11H, m), 4.94 (CH_2 , 2H, d, J = 3.6 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 401 (MH $^+$)

HPLC = 98.8%

Ejemplo 9: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico



10

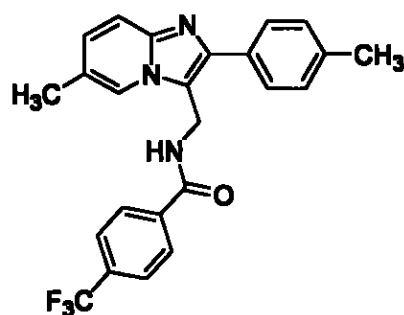
Rdto. 8%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (NH, 1H, t, J = 5.2 Hz), 8.26-7.10 (Ar, 10H, m), 4.89 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

15 MS (ES) m/z = 362 (MH $^+$)

HPLC = 92.1%

Ejemplo 10: N-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-benzamida



20

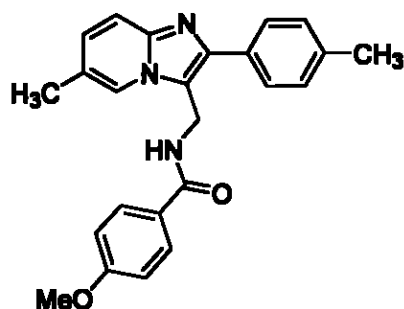
Rdto. 89%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.18 (NH, 1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.27-7.14 (Ar, 11H, m), 4.94 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) $m/z = 424$ (MH $^+$)

HPLC = 98.5%

Ejemplo 11: 4-Metoxi-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-benzamida



10

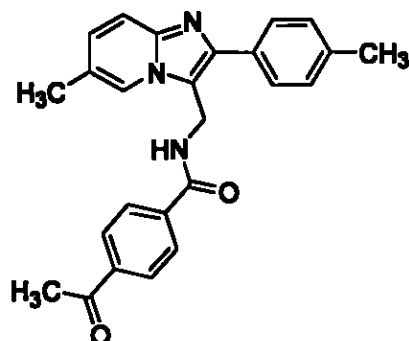
Rdto. 14%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.8 (NH, 1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.28-6.95 (Ar, 11H, m), 4.89 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.78 (MeO, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

15 MS (ES) $m/z = 386$ (MH $^+$)

HPLC = 98.3%

Ejemplo 12: 4-Acetil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-benzamida



20

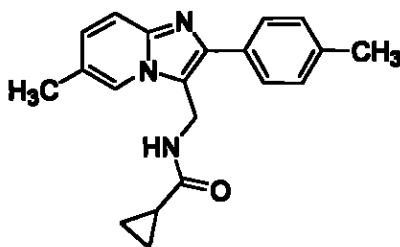
Rdto. 17%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 (NH, 1H, t, J = 4.8 Hz), 8.28-7.14 (Ar, 11H, m), 4.93 (CH_2 , 2H, d, J = 4.8 Hz), 2.6 (Me-CO, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 398 (MH $^+$)

HPLC = 94.9%

Ejemplo 13: (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



10

Rdto. 60%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.6 (NH, 1H, t, J = 5.2 Hz), 8.16-7.13 (Ar, 7H, m), 4.72 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s), 1.59 (CH, 1H, m), 0.76 (CH_2CH_2 , 4H, m).

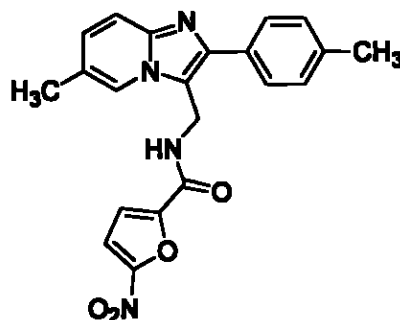
15

MS (ES) m/z = 320 (MH $^+$)

HPLC = 99.3%

Ejemplo 14: (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico

20



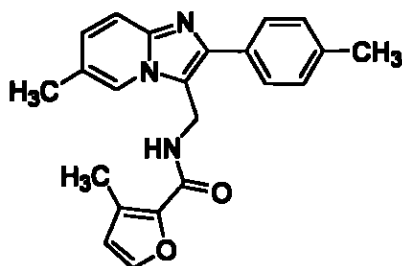
Rdto. 27%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (NH, 1H, m), 8.25-7.15 (Ar, 9H, m), 4.91 (CH_2 , 2H, d, $J = 4$ Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) $m/z = 391$ (MH $^+$)

HPLC = 97.9%

Ejemplo 15: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-furan-2-carboxílico



10

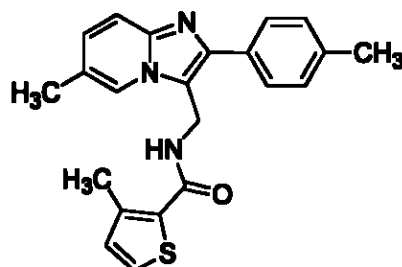
Rdto. 3%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.74 (NH, 1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.25-6.21 (Ar, 9H, m), 5.85 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s), 1.03 (Me-furano, 3H, s).

15 MS (ES) $m/z = 360$ (MH $^+$)

HPLC = 93.7%

Ejemplo 16: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico



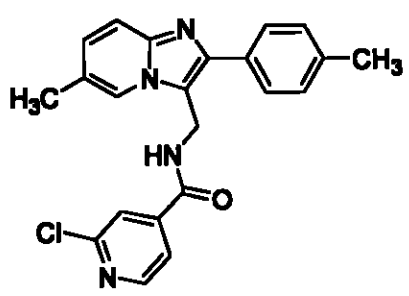
20

Rdto. 29%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.6 (NH, 1H, m), 8.3-6.9 (Ar, 9H, m), 4.87 (CH₂, 2H, d, J= 5.2 Hz), 2.37 (Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 HPLC = 87.1%

Ejemplo 17: 2-Cloro-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-isonicotinamida



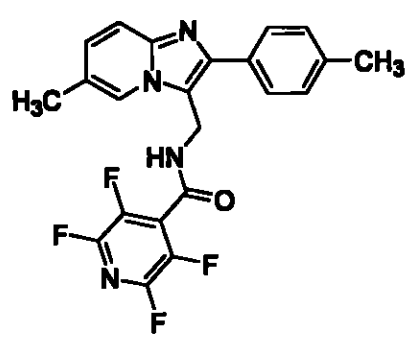
10 Rdto. 15%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (NH, 1H, m), 8.56-7.16 (Ar, 10H, m), 4.92 (CH₂, 2H, d, J= 4.4 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

HPLC = 99.2%

15

Ejemplo 18: 2,3,5,6-Tetrafluoro-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-isonicotinamida

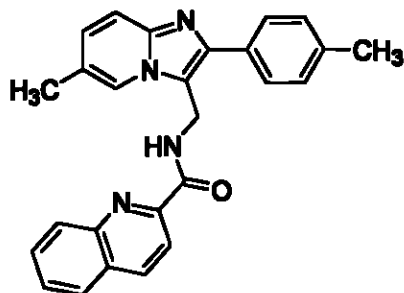


Rdto. 13%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.65 (NH, 1H, m), 8.19 (Ar, 7H, m), 4.99 (CH_2 , 2H, m), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

5 HPLC = 96.9%

Ejemplo 19: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico



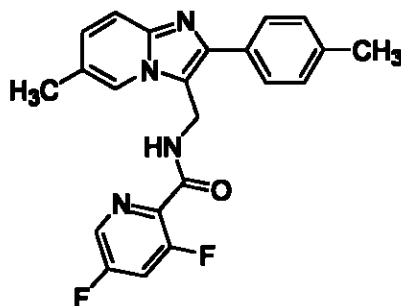
10 Rdto. 17%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.47 (NH, 1H, t, J = 4.8 Hz), 8.57-7.13 (Ar, 13H, m), 5.05 (CH_2 , 2H, d, J = 4.8 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.29 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 407 (MH $^+$)

15 HPLC = 90.5%

Ejemplo 20: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,5-difluoropiridina-2-carboxílico



20

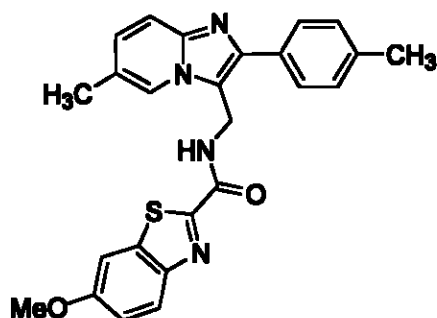
Rdto. 86%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (NH, 1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.54-7.14 (Ar, 9H, m), 4.92 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) $m/z = 393$ (MH $^+$)

HPLC = 96.6%

10 **Ejemplo 21:** (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-benzotiazol-2-carboxílico



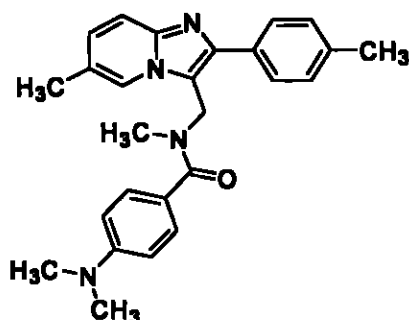
Rdto. 10%

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (NH, 1H, m), 8.02-7.12 (Ar, 10H, m), 4.67 (CH_2 , 2H, m), 4.06 (MeO, 3H, s), 2.27 (Ph-Me, 3H, s), 2.17 (Me, 3H, s).

MS (ES) $m/z = 443$ (MH $^+$)

HPLC = 100%

20 **Ejemplo 22:** 4-Dimetilamino-N-metil-N-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ylmetil)-benzamida



A una solución de 4-dimetilamino-*N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-benzamida (1 eq) en DMF seco se añaden 1.2 eq de NaH (60%) bajo atmósfera de argon. Se agita la suspensión durante 10 min a temperatura ambiente. Después se añaden 1.1 eq de MeI y se agita la correspondiente mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Tras dicho período, se añade NaOH 0.5 N. La mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina al vacío para obtener 0.58 eq de 4-dimetilamino-*N*-metil-*N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-benzamida.

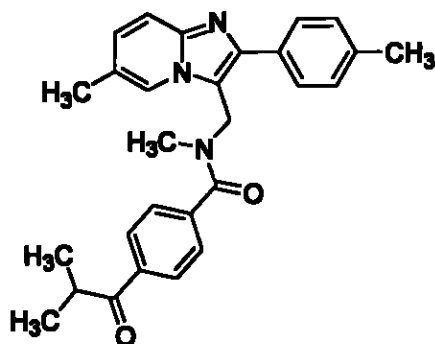
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.23-6.67 (Ar, 11H, m), 5.19 (CH₂, 2H, s), 2.92 (NMe₂, 6H, s), 2.58 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).

MS (ES) m/z = 413 (MH⁺)

HPLC = 90.8%

Los compuestos de los Ejemplos 23-36 se preparan siguiendo este procedimiento a partir de las correspondientes amidas *N*-desalquiladas.

Ejemplo 23: 4-Isobutiril-*N*-metil-*N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-benzamida



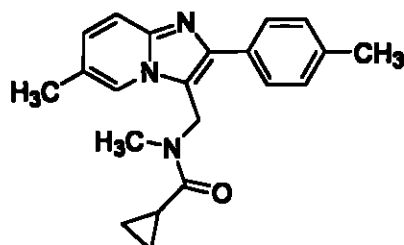
Rdto. 20%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31-7.18 (Ar, 11H, m), 5.27 (CH₂, 2H, s), 3.64 (CH, 1H, hept, J= 6.8 Hz), 2.46 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s), 1.09 (Me, 6H, d, J= 6.8 Hz).

MS (ES) m/z = 440 (MH⁺)

HPLC = 83.7%

Ejemplo 24: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido cyclopropanocarboxílico



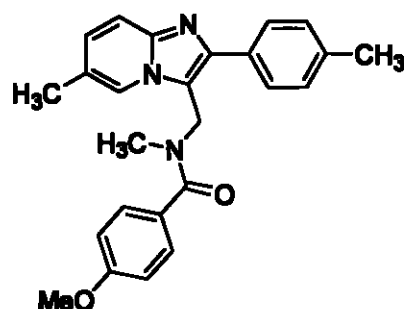
Rdto. 100%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08-7.14 (Ar, 7H, m), 5.09 (CH₂, 2H, s), 2.72 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.25 (Me, 3H, s), 1.89 (CH, 1H, m), 0.8 (CH₂, 4H, m).

MS (ES) m/z = 334 (MH⁺)

HPLC = 98.6%

Ejemplo 25: 4-Metoxi-N-metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-benzamida



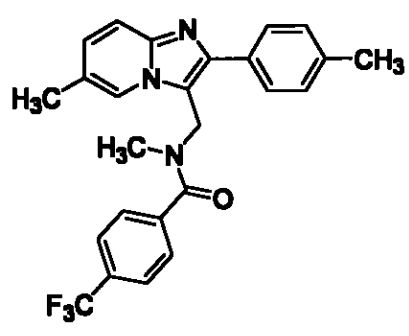
Rdto. 93%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.45-7.68 (Ar, 11H, m), 5.2 (CH₂, 2H, s), 3.77 (MeO, 3H, s), 2.55 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, m).

5 MS (ES) m/z = 400 (MH⁺)

HPLC = 95%

Ejemplo 26: N-Metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-benzamida



10

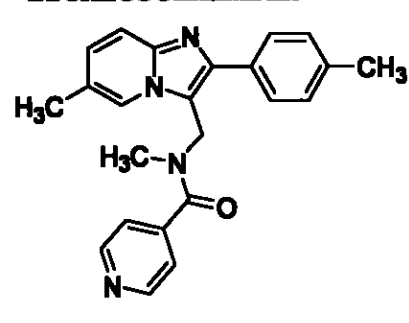
Rdto. 100%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30-7.18 (Ar, 11H, m), 5.27 (CH₂, 2H, s), 2.5 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

15 MS (ES) m/z = 438 (MH⁺)

HPLC = 95.9%

Ejemplo 27: N-Metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-isonicotinamida



20

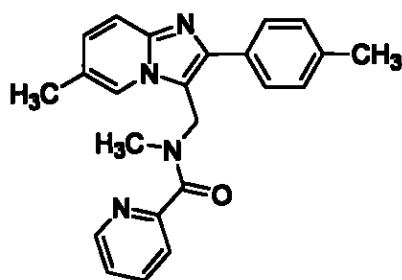
Rdto. 22%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63-7.19 (Ar, 11H, m), 5.25 (CH₂, 2H, s), 2.46 (N-Me, 3H, s), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 371 (MH⁺)

HPLC = 94.6%

Ejemplo 28: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico



10

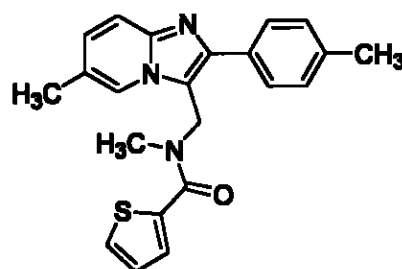
Rdto. 77%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53-7.18 (Ar, 11H, m), 5.27 (CH₂, 2H, s), 2.54 (N-Me, 3H, s), 2.33 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

15 MS (ES) m/z = 371 (MH⁺)

HPLC = 80.6%

Ejemplo 29: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico



20

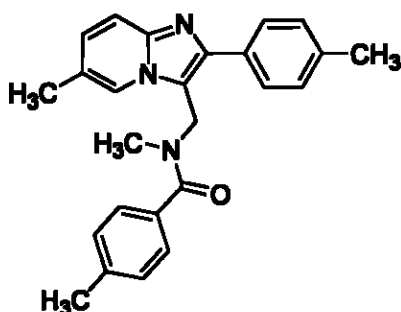
Rdto. 100%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.22-7.09 (Ar, 10H, m), 5.26 (CH_2 , 2H, s), 2.77 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 376 (MH $^+$)

HPLC = 87%

Ejemplo 30: 4,N-Dimetil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo [1,2-a]piridin-3-ilmetil)-benzamida



10

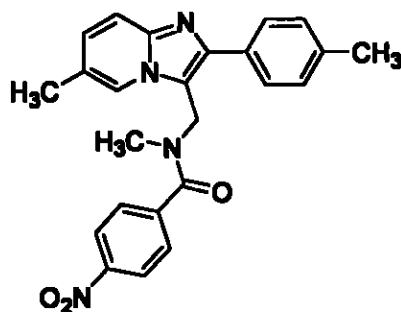
Rdto. 83%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.67-7.16 (Ar, 11H, m), 5.22 (CH_2 , 2H, s), 2.52 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

15 MS (ES) m/z = 384 (MH $^+$)

HPLC = 99%

Ejemplo 31: N-Metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4-nitro-benzamida



20

15

Rdto. 48%

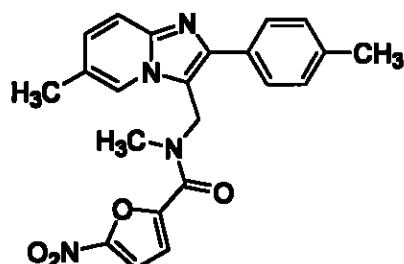
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30-7.19 (Ar, 11H, m), 5.27 (CH₂, 2H, s), 2.49 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 415 (MH⁺)

HPLC = 100%

Ejemplo 32: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico

10



Rdto. 42%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26-7.19 (Ar, 9H, m), 5.26 (CH₂, 2H, s), 2.82 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

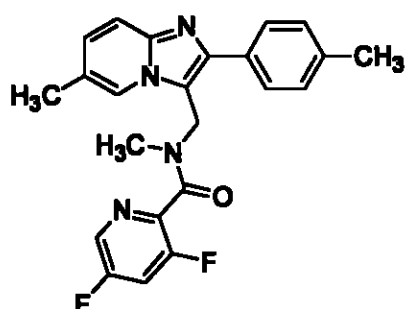
15

MS (ES) m/z = 405 (MH⁺)

HPLC = 98.8%

Ejemplo 33: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico

20



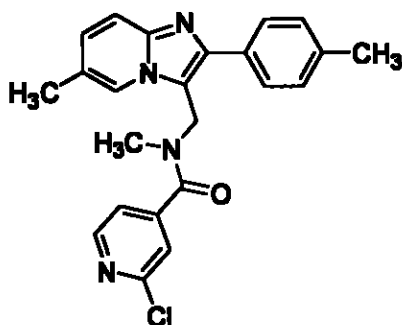
Rdto. 27%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.55-7.20 (Ar, 9H, m), 5.3 (CH₂, 2H, s), 2.46 (N-Me, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 407 (MH⁺)

HPLC = 96.6%

Ejemplo 34: 2-Cloro-*N*-metil-*N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo [1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-isonicotinamida



10

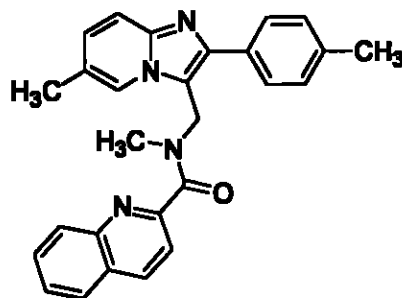
Rdto. 61%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51-7.22 (Ar, 10H, m), 5.26 (CH₂, 2H, s), 2.48 (N-Me, 3H, s), 2.38 (Ph-Me, 3H, s), 2.36 (Me, 3H, s).

15 MS (ES) m/z = 405 (MH⁺)

HPLC = 83.6%

Ejemplo 35: Metil-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido quinolina-2-carboxílico



20

KA

Rdto. 60%

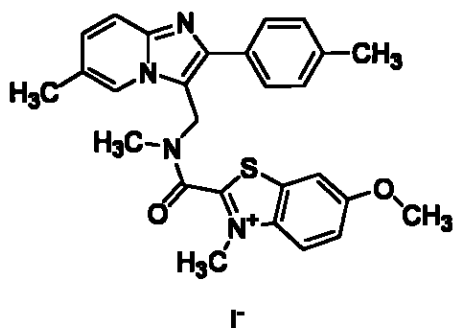
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.77-7.16 (Ar, 13H, m), 5.35 (CH₂, 2H, s), 2.65 (N-Me, 3H, s), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.33 (Me, 3H, s).

5 MS (ES) m/z = 421 (MH⁺)

HPLC = 96.6%

Ejemplo 36: Yoduro de 6-metoxi-3-metil-2-[metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ylmetil)-carbamoil]-3-benzotiazolio

10



Rdto. 85%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53-7.29 (Ar, 10H, m), 4.73 (CH₂, 2H, s), 3.94 (MeO, 3H, s), 3.44 (Me-thiazole, 3H, s), 2.97 (N-Me, 3H, s), 2.37 (Ph-Me, 3H, s), 2.32 (Me, 3H, s).

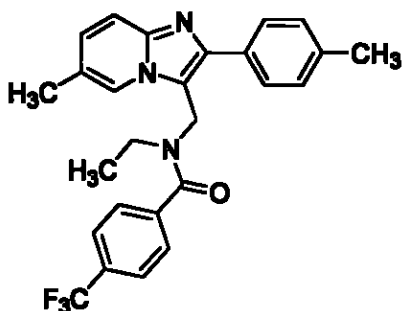
15

MS (ES) m/z = 471 (MH⁺)

HPLC = 97.6%

Ejemplo 37: N-Etil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-benzamida

20



A una solución de *N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-benzamida (1 eq) en DMF seco se añaden 1.2 eq de NaH (60%) bajo atmósfera de argon. La suspensión se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Después se añaden 1.1 eq de EtI y se agita la correspondiente mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Tras dicho período, se añade NaOH 0.5 N. La mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina al vacío para obtener 0.47 eq de *N*-etil-*N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-benzamida.

Rdto. 47%

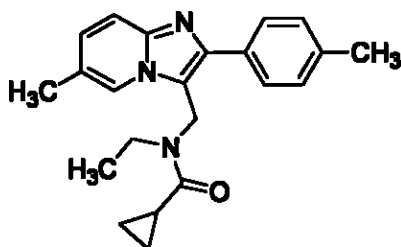
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26-7.19 (Ar, 11H, m), 5.32 (CH₂, 2H, s), 2.7 (CH₂-Me, 2H, m), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.33 (Me, 3H, s), 0.55 (Me-CH₂, 3H, m).

MS (ES) *m/z* = 452 (MH⁺)

HPLC = 99.8%

El compuesto del Ejemplo 38 se prepara de acuerdo con este procedimiento a partir de la correspondiente amida *N*-desalquilada.

Ejemplo 38: Etil-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



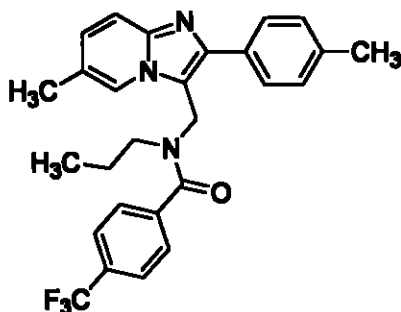
Rdto. 41%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.07-7.14 (Ar, 7H, m), 5.12 (CH₂, 2H, s), 3.08 (CH₂-Me, 2H, q, J = 7.2 Hz), 2.36 (Ph-Me, 3H, s), 2.25 (Me, 3H, s), 1.85 (CH, 3H, m), 0.81 (Me-CH₂, 3H, t, J = 7.2 Hz), 0.73 (CH₂, 4H, m).

MS (ES) m/z = 348 (MH⁺)

HPLC = 92.3%

Ejemplo 39: *N*-(6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-*N*-propil-4-trifluorometil-benzamida



A una solución de *N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-benzamida (1 eq) en DMF seco se añaden 1.2 eq de NaH (60%) bajo atmósfera de argon. La suspensión se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Después se añaden 1.1 eq de PrI y se agita la correspondiente mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Tras dicho período, se añade NaOH 0.5 N. La mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina al vacío para obtener 0.17 eq de *N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-*N*-propil-4-trifluorometil-benzamida.

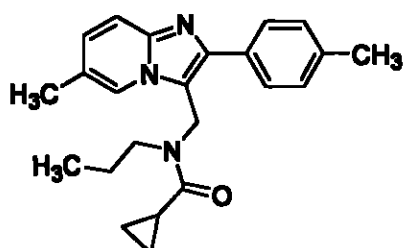
Rdto. 17%

MS (ES) m/z = 466 (MH⁺)

HPLC = 83.9%

El compuesto del Ejemplo 40 se prepara de acuerdo con este procedimiento a partir de la correspondiente amida *N*-desalquilada.

- 5 **Ejemplo 40:** (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-propil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



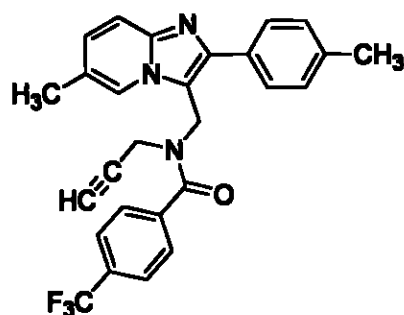
Rdto. 35%

10 MS (ES) $m/z = 362$ (MH⁺)

HPLC = 89.8%

- Ejemplo 41:** *N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-*N*-prop-2-ynil-4-trifluorometil-benzamida

15



- 20 A una solución de *N*-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-benzamida (1 eq) en DMF seco se añaden 1.2 eq de NaH (60%) bajo atmósfera de argón. La suspensión se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Después se añaden 1.1 eq de 3-bromo-propino y la correspondiente mezcla se agita durante 1 h a temperatura

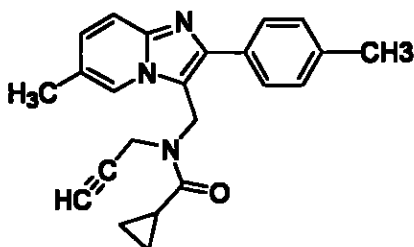
ambiente. Tras dicho período se añade NaOH 0.5 N. La mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina al vacío para obtener 0.16 eq de N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-N-prop-2-inil-4-trifluorometil-benzamida.

MS (ES) m/z = 462 (MH⁺)

HPLC = 84%

El compuesto del Ejemplo 42 se prepara de acuerdo con este procedimiento a partir de la correspondiente amida N-desalquilada.

Ejemplo 42: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-prop-2-inil-amida del ácido ciclopropano-carboxílico

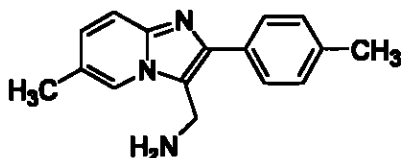


Rdto. 29%

MS (ES) m/z = 358 (MH⁺)

HPLC = 84.7%

Ejemplo 43: C-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metilamina



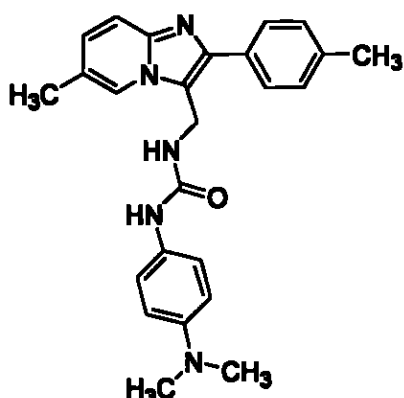
Una solución de 3 g (13 mmoles) bromuro de 6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]-4-piridinio en 50 mL ácido acético se añade a una solución de 1 g (13 mmoles) de N-metanolacetamida en 50 mL de ácido acético. A la solución
5 resultante se añaden lentamente 5 g (54 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado. Se agita el crudo a temperatura ambiente durante 1.5 horas y después a reflujo durante 2 horas. La reacción se deja enfriar y se añaden 50 mL de agua. El crudo se basifica con amoníaco 25% y se extrae
10 con diclorometano. La fase orgánica se seca, se filtra y el disolvente se elimina al vacío para obtener 3.86 g (13.2 mmoles, rdto. 97%) de la correspondiente amida. Esta amida se disuelve en 150 mL de etanol y se añaden 50 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se calienta la mezcla a
15 reflujo durante 30 min. Se neutraliza el crudo y el disolvente se elimina. El residuo se extrae con DCM-agua, y la fase orgánica se seca, se filtra y se evapora, para obtener 3.2 g (12.8 mmoles, 97%) de C-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metilamina en forma de un
20 sólido blanco.

MS (ES) m/z = 252 (MH⁺)

HPLC = 90%

Ejemplo 44: 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea
25

53



A una solución de 1 eq de C-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metilamine en piridina se
 5 añade una solución de 1-(4-dimetilamino-fenil)-isocianato
 (1 eq) en piridina. Se agita la mezcla a temperatura
 ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente y se
 añade agua al residuo. El sólido así obtenido se filtra,
 se lava con agua y se seca sobre cloruro cálcico para dar
 1-(4-dimetilamino-fenil)-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-
 10 a]piridin-3-ilmetil)-urea.

Rdto. 27%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.78 (NH, 1H, s), 8.45 (NH, 1H, m), 7.80-6.80 (Ar, 11H, m), 4.76 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.85 (Me_2N , 6H, s), 2.43 (Ph-Me, 3H, s), 2.4 (Me, 3H, s).
 15 s).

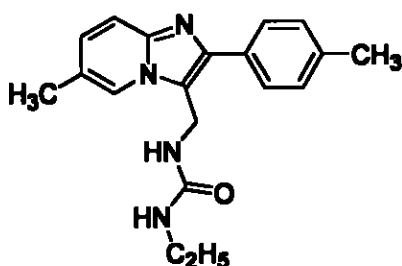
MS (ES) $m/z = 414$ (MH $^+$)

HPLC = 94%

Los compuestos de los Ejemplos 45-49 se preparan de
 20 acuerdo con este procedimiento a partir de los
 correspondientes isocianatos.

Ejemplo 45: 1-Etil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]
 piridin-3-ilmetil)-urea

54



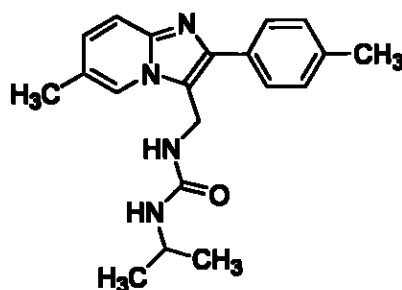
Rdto. 27%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84-7.41 (Ar, 7H, m), 6.78 (NH, 1H, m), 6.08 (NH, 1H, m), 4.67 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.01 (CH_2 , 2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.44 (Ph-Me, 3H, s), 2.4 (Me, 3H, s), 0.97 (Me- CH_2 , 3H, t, J = 6.8 Hz).

MS (ES) m/z = 323 (MH $^+$)

HPLC = 100%

10 **Ejemplo 46:** 1-Isopropil-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea



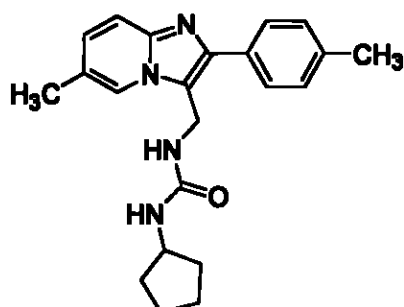
Rdto. 28%

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83-7.42 (Ar, 7H, m), 6.61 (NH, 1H, m), 5.93 (NH, 1H, d, J = 8 Hz), 4.68 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.67 (CH-Me $_2$, 1H, m), 2.43 (Ph-Me, 3H, s), 2.41 (Me, 3H, s), 1.00 (Me $_2$ -CH, 6H, d, J = 6 Hz).

MS (ES) m/z = 337 (MH $^+$)

20 HPLC = 100%

Ejemplo 47: 1-Ciclopentil-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea



Rdto. 36%

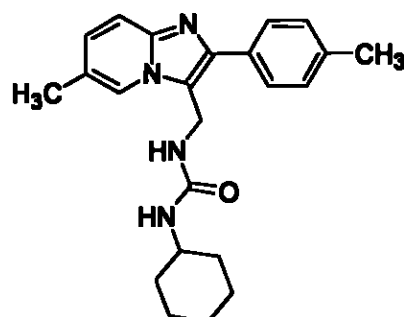
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.79-7.40 (Ar, 7H, m), 6.52 (NH, 1H, m), 6.05 (NH, 1H, d, J = 7.6 Hz), 4.68 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.85 (CH, 1H, m), 2.42 (Ph-Me, 3H, s), 2.4 (Me, 3H, s), 1.76-1.22 ($(\text{CH}_2)_4$, 8H, m).

MS (ES) m/z = 363 (MH^+)

HPLC = 99%

10

Ejemplo 48: 1-Ciclohexil-3-(6-metil-2-*p*-tolil-imidazo [1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-urea



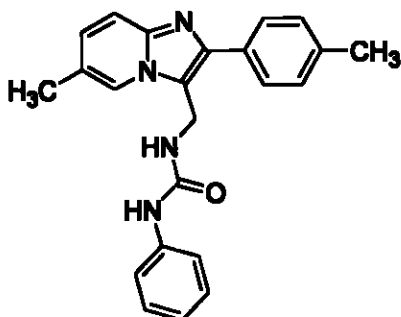
Rdto. 46%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75-7.40 (Ar, 7H, m), 6.54 (NH, 1H, m), 5.94 (NH, 1H, d, J = 6.8 Hz), 4.68 (CH_2 , 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.9 (CH, 1H, m), 2.42 (Ph-Me, 3H, s), 2.4 (Me, 3H, s), 1.72-1.04 ($(\text{CH}_2)_5$, 10H, m).

MS (ES) m/z = 377 (MH^+)

20 HPLC = 98%

Ejemplo 49: 1-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-3-fenil-urea



5

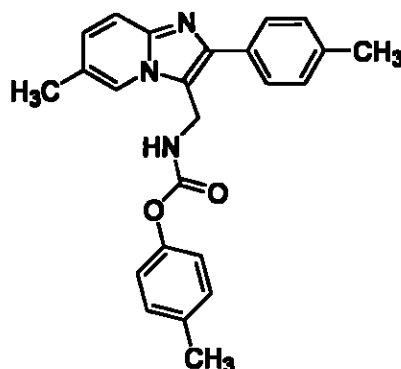
Rdto. 30%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.43 (NH, 1H, s), 8.34-6.88 (Ar, 12H, m), 6.83 (NH, 1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.74 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.35 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

10 MS (ES) $m/z = 371$ (MH $^+$).

HPLC = 92%

Ejemplo 50: Ester de p-tolilo del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico



15

A una solución de 1 eq de C-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metilamina en piridina se añade una solución de p-tolil-cloroformiato (1 eq) en piridina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente
20 durante 24 horas. Se elimina el disolvente y se añade agua

al residuo. El sólido así obtenido se filtra, se lava con agua y se seca sobre cloruro cálcico para dar el ester de *p*-tolilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico.

5 Rdto. 16%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.41-6.93 (Ar, 11H, m), 6.62 (NH, 1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.71 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.35 (impy-Ph-Me, 3H, s), 2.3 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).

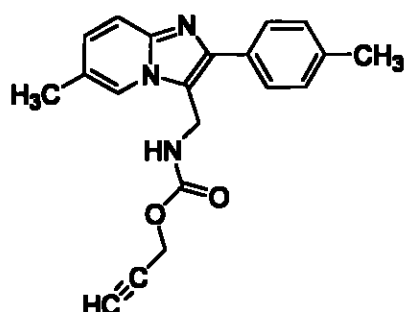
MS (ES) $m/z = 386$ (MH $^+$)

10 HPLC = 80%

Los compuestos de los Ejemplos 51-57 se preparan de acuerdo con este procedimiento a partir de los correspondientes cloroformatos.

15

Ejemplo 51: Ester de prop-2-inilo del ácido (6-Metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico



20 Rdto. 5%

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21-7.15 (Ar, 7H, m), 8.05 (NH, 1H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.66 (CH_2 -C, 2H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.64 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.5 (CH, 1H, t, $J = 2.4$ Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

25 MS (ES) $m/z = 334$ (MH $^+$)

HPLC = 98%

Cc1ccc(cc1)c2nc3ccc(C)cc3n2CC(=O)OC

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.23-7.14 (Ar, 7H, m), 7.83 (NH, 1H, m), 4.61 (CH₂, 2H, d, J = 5.2 Hz), 3.56 (MeO, 3H, s), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s).

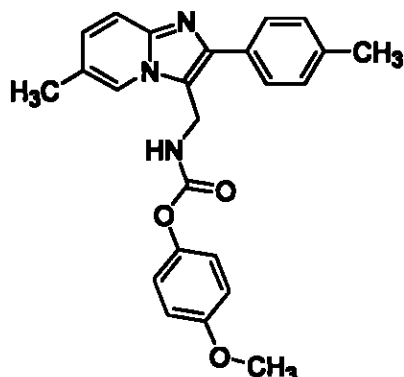
10 HPLC = 100%

Cc1ccc(cc1)c2nc3cc(C)ccn3c2CNC(=O)OCC4=CC=CC=C4

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21-7.14 (Ar, 12H, m), 7.98 (NH, 1H, m), 5.08 (CH₂-Ph, 2H, s), 4.65 (CH₂, 2H, d, J= 5.6 Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.28 (Me, 3H, s).

HPLC = 86%

Ejemplo 54: Ester de 4-metoxi-fenilo del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico



Rdto. 41%

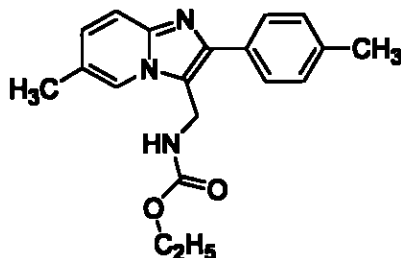
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70-6.89 (Ar, 11H, m), 8.50 (NH, 1H, m), 4.74 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.73 (MeO, 3H, s), 2.45 (Ph-Me, 3H, s), 2.39 (Me, 3H, s).

MS (ES) $m/z = 402$ (MH $^+$)

HPLC = 88%

10

Ejemplo 55: Ester de etilo del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico



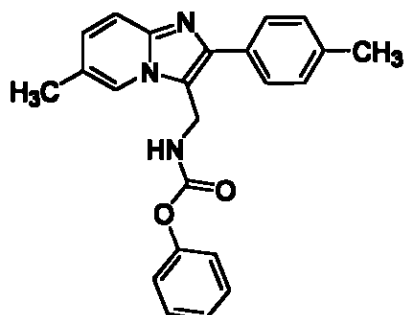
15 Rdto. 23%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46-7.32 (Ar, 7H, m), 4.63 (CH_2 , 2H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.02 (CH_2 -Me, 2H, m), 2.49 (Ph-Me, 3H, s), 2.37 (Me, 3H, s), 1.15 (Me, 3H, t, $J = 6.8$ Hz).

MS (ES) $m/z = 324$ (MH $^+$)

20 HPLC = 81%

Ejemplo 56: Ester de fenilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico



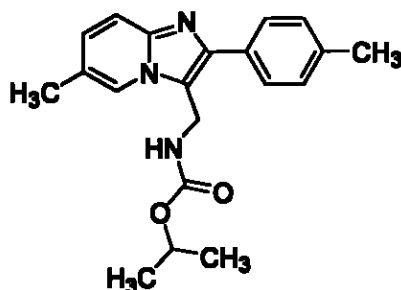
5 Rdto. 22%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.70-6.72 (Ar, 12H, m), 8.56 (NH, 1H, m), 4.76 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.45 (Ph-Me, 3H, s), 2.39 (Me, 3H, s).

MS (ES) $m/z = 372$ (MH $^+$)

10 HPLC = 90%

Ejemplo 57: Ester de isopropilo del ácido (6-metil-2-*p*-tolil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilmetil)-carbámico



15 Rdto. 16%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.25-7.14 (Ar, 7H, m), 7.75 (NH, 1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.81 (CH, 1H, m), 4.62 (CH_2 , 2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.34 (Ph-Me, 3H, s), 2.31 (Me, 3H, s), 1.17 (Me_2CH , 6H, d, $J = 6.4$ Hz).

20 MS (ES) $m/z = 338$ (MH $^+$)

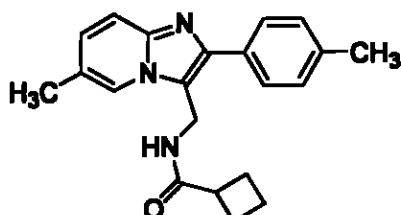
HPLC = 98%

Los compuestos de los Ejemplos 58-90 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 a partir de C-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-metilamina y los correspondientes cloruros de ácido.

5

Ejemplo 58: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico

10



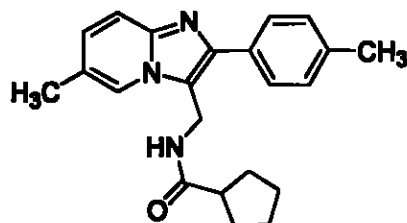
MS (ES) m/z = 334 (MH⁺)

15

HPLC = 99%

Ejemplo 59: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico

20



MS (ES) m/z = 348 (MH⁺)

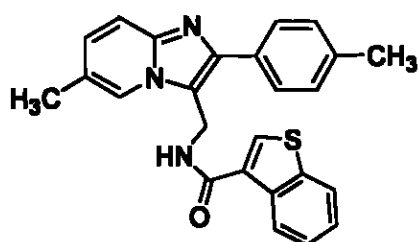
25

HPLC = 99%

Ejemplo 60: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

30

62



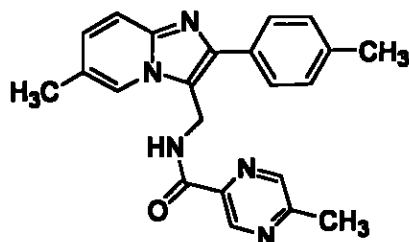
5

MS (ES) $m/z = 413$ (MH⁺)

HPLC = 97%

Ejemplo 61: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico

10



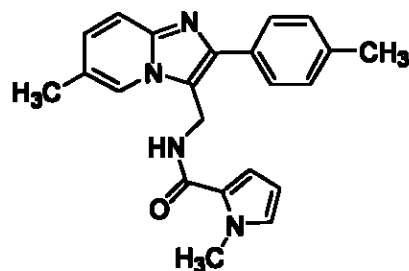
15

MS (ES) $m/z = 372$ (MH⁺)

HPLC = 90%

Ejemplo 62: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-pirrólo-2-carboxílico

20



25

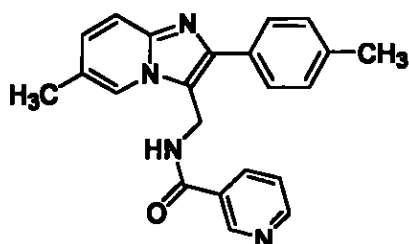
MS (ES) $m/z = 359$ (MH⁺)

HPLC = 90%

190

Ejemplo 63: N-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-nicotinamida

5

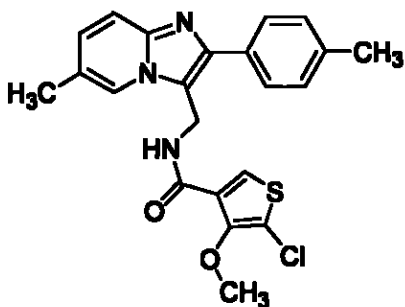


MS (ES) m/z = 357 (MH⁺)

HPLC = 92%

10 **Ejemplo 64:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-cloro-4-metxi-tiiofeno-3-carboxílico

15

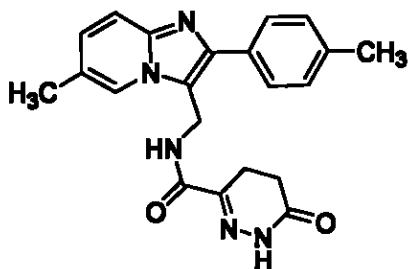


MS (ES) m/z = 427 (MH⁺)

20 HPLC = 98%

Ejemplo 65: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazina-3-carboxílico

25

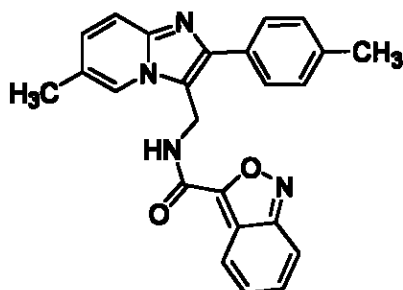


30 MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 99%

Ejemplo 66: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico

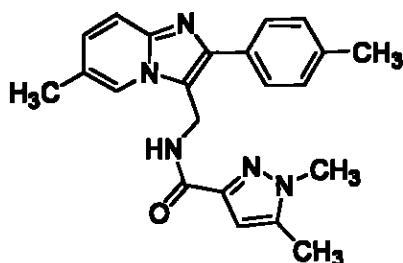
5

10 MS (ES) m/z = 397 (MH⁺)

HPLC = 97%

Ejemplo 67: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

15



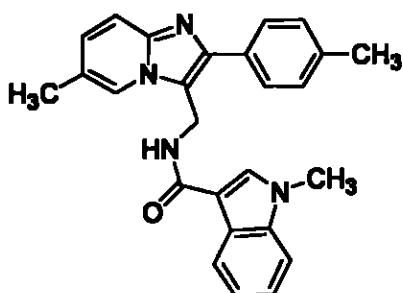
20

MS (ES) m/z = 374 (MH⁺)

HPLC = 99%

Ejemplo 68: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico

25



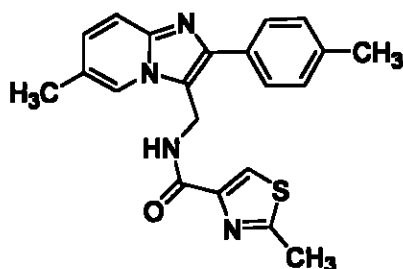
30

122

MS (ES) m/z = 410 (MH⁺)

HPLC = 98%

5 **Ejemplo 69:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico

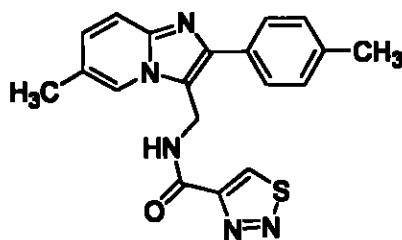


10

MS (ES) m/z = 377 (MH⁺)

HPLC = 99%

15 **Ejemplo 70:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido [1,2,3]tiadiazol-4-carboxílico

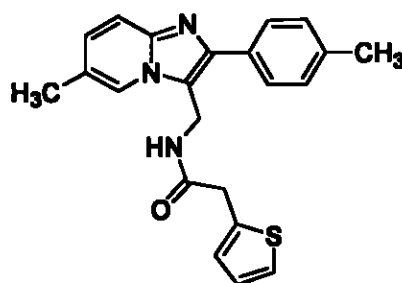


20

MS (ES) m/z = 364 (MH⁺)

HPLC = 99%

25 **Ejemplo 71:** N-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-2-tiofen-2-il-acetamida



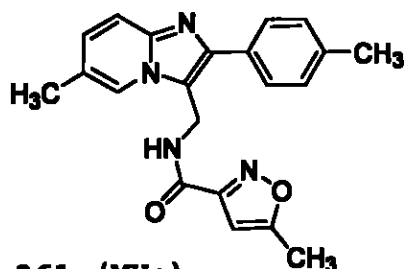
30

MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 98%

Ejemplo 72: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

10

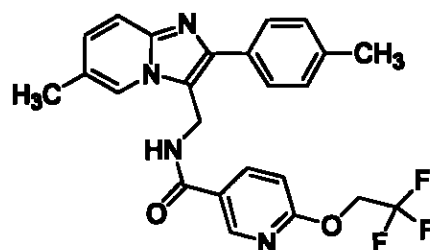


MS (ES) m/z = 361 (MH⁺)

HPLC = 97%

Ejemplo 73: N-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida

20

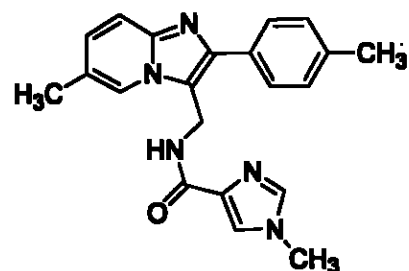


MS (ES) m/z = 455 (MH⁺)

HPLC = 91%

Ejemplo 74: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

30

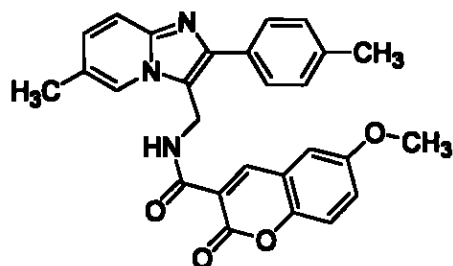


MS (ES) $m/z = 360$ (MH⁺)

HPLC = 99%

5 **Ejemplo 75:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico

10



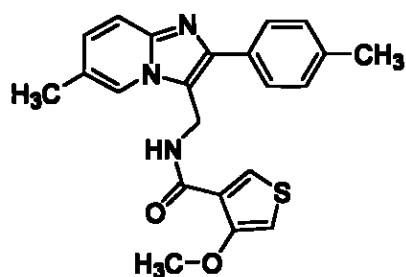
MS (ES) $m/z = 454$ (MH⁺)

15

HPLC = 89%

Ejemplo 76: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico

20



25

MS (ES) $m/z = 392$ (MH⁺)

HPLC = 93%

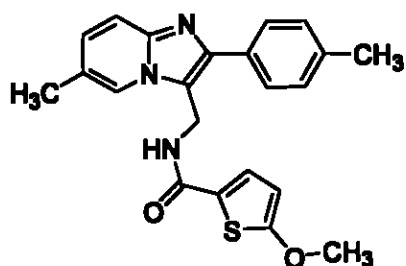
Ejemplo 77: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-metoxi-tiofeno-2-carboxílico

30

125

68

5

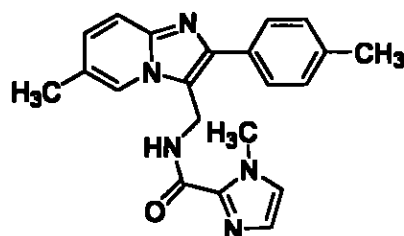


MS (ES) m/z = 392 (MH⁺)

HPLC = 91%

10 **Ejemplo 78:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

15



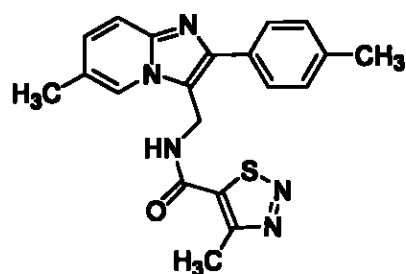
MS (ES) m/z = 360 (MH⁺)

HPLC = 90%

20

Ejemplo 79: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

25



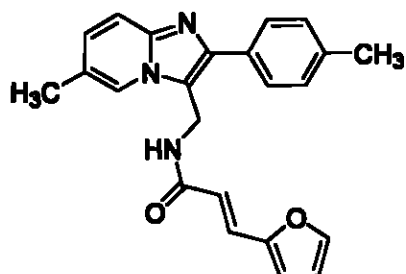
30

MS (ES) m/z = 378 (MH⁺)

HPLC = 91%

Ejemplo 80: 3-Furan-2-il-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-acrilamida

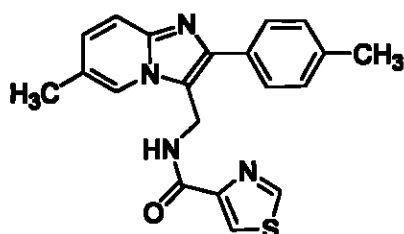
5



10 MS (ES) m/z = 372 (MH+)
HPLC = 96%

Ejemplo 81: (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico

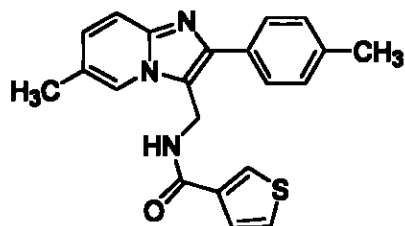
15



20 MS (ES) m/z = 363 (MH+)
HPLC = 98%

Ejemplo 82: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico

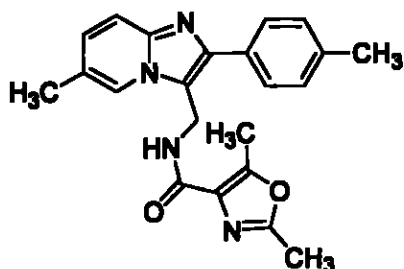
25



30 MS (ES) m/z = 362 (MH+)
HPLC = 95%

Ejemplo 83: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico

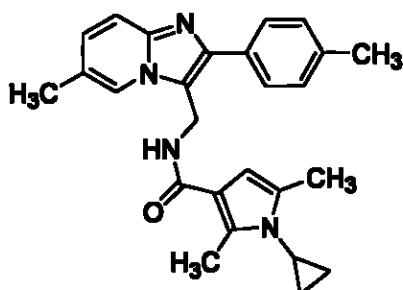
5



10 MS (ES) m/z = 375 (MH⁺)
HPLC = 98%

Ejemplo 84: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-ciclopropil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

15

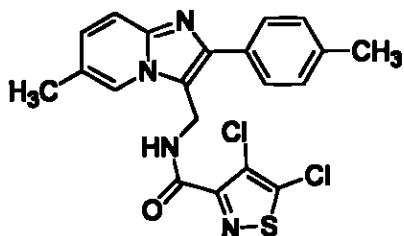


20

MS (ES) m/z = 414 (MH⁺)
HPLC = 95%

Ejemplo 85: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4,5-dicloro-isotiazol-3-carboxílico

25



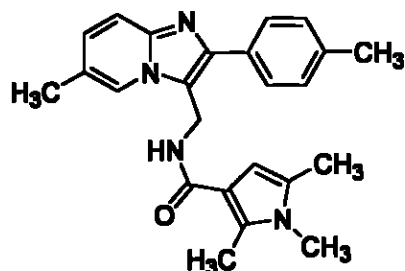
30

MS (ES) $m/z = 432$ (MH⁺)

HPLC = 92%

5 **Ejemplo 86:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

10

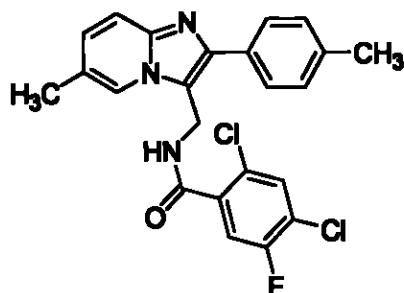


MS (ES) $m/z = 387$ (MH⁺)

15 HPLC = 96%

Ejemplo 87: 2,4-Dicloro-5-fluoro-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-benzamida

20



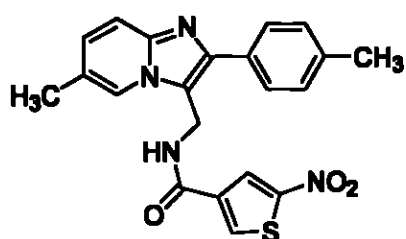
25 MS (ES) $m/z = 443$ (MH⁺)

HPLC = 91%

Ejemplo 88: (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-nitro-tiofeno-3-carboxílico

30

179

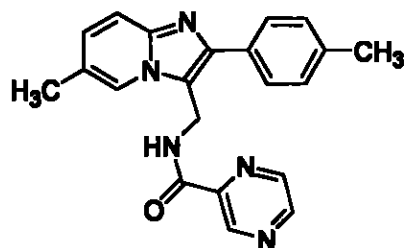


5

MS (ES) $m/z = 407$ (MH⁺)

HPLC = 97%

10 **Ejemplo 89:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico

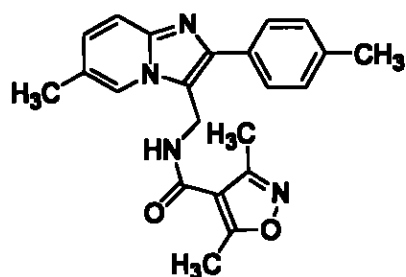


15

MS (ES) $m/z = 358$ (MH⁺)

HPLC = 97%

20 **Ejemplo 90:** (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico



25

MS (ES) $m/z = 375$ (MH⁺)

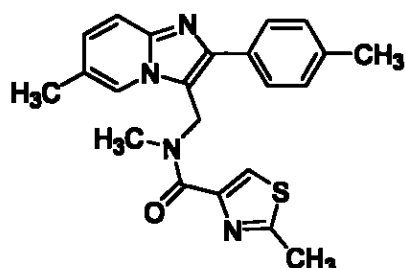
HPLC = 93%

180
180

Los compuestos de los Ejemplos 91-100 se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 22.

5 **Ejemplo 91:** Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico

10



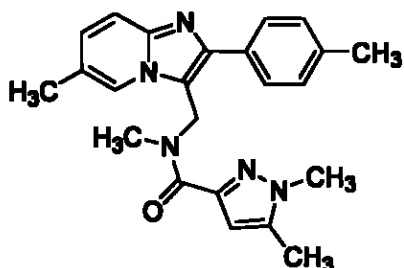
MS (ES) m/z = 392 (MH⁺)

15

HPLC = 99%

Ejemplo 92: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico

20



25

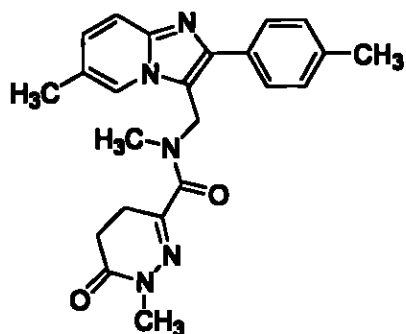
MS (ES) m/z = 388 (MH⁺)

HPLC = 90%

281
181

Ejemplo 93: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina-3-carboxílico

5



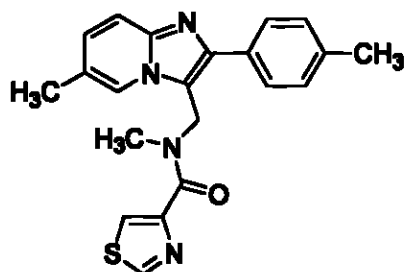
10

MS (ES) m/z = 404 (MH⁺)

HPLC = 90%

Ejemplo 94: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico

15



20

MS (ES) m/z = 377 (MH⁺)

HPLC = 99%

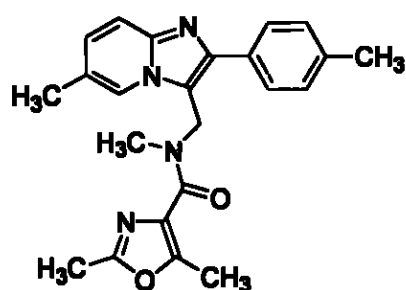
25

Ejemplo 95: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico

30

102
182

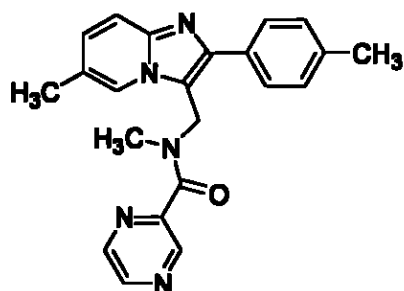
5

MS (ES) m/z = 389 (MH⁺)

HPLC = 91%

10 **Ejemplo 96:** Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido pirazina-2-carboxílico

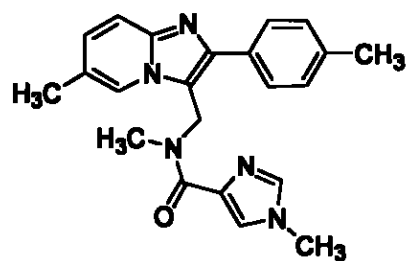
15

MS (ES) m/z = 372 (MH⁺)

20 HPLC = 98%

25 **Ejemplo 97:** Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico

25

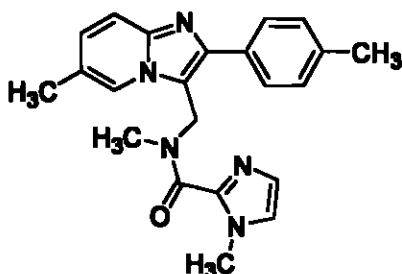
30 MS (ES) m/z = 374 (MH⁺)

HPLC = 95%

183
183

Ejemplo 98: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

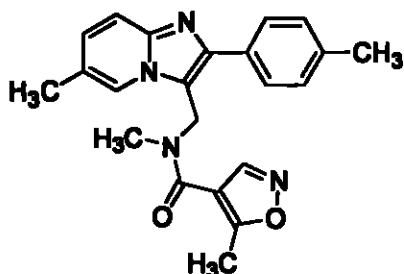
5



10 MS (ES) m/z = 374 (MH⁺)
HPLC = 99%

Ejemplo 99: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico

15

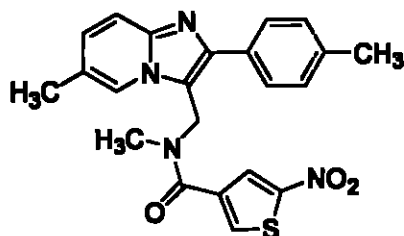


20

MS (ES) m/z = 375 (MH⁺)
HPLC = 99%

Ejemplo 100: Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-nitro-tiofeno-3-carboxílico

25



30

184

MS (ES) m/z = 421 (MH+)

HPLC = 90%

5

Ejemplo 101: Comprimidos de 5 mg

Principio activo	5.0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Croscarmelosa sódica	12.0 mg
Talco	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
Polisorbato 80	1.0 mg
Lactosa	75.0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3.0 mg
Polietilenglicol 4000	0.5 mg
Dióxido de titanio E171	1.5 mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	125.0 mg

10

Ejemplo 102: Cápsulas de 10 mg

Principio activo	10.0 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Crospovidona	12.0 mg
Talco	4.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
Laurilsulfato sódico	1.5 mg
Lactosa	77.0 mg
Gelatina	28.5 mg
Dióxido de titanio E171	1.5 mg
Indigotina E132	0.02 mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0 mg

185

Ejemplo 103: Gotas orales

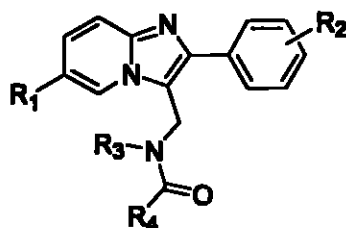
Principio activo	0.5	g
Propilenglicol	10.0	g
Glicerina	5.0	g
Sacarina sódica	0.1	g
Polisorbato 80	1.0	g
Esencia de limón	0.2	g
Etanol	25.0	mL
Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

188
186

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula (I):

5



(I)

así como las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables;

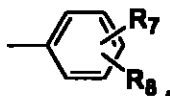
10 donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6), haloalquil(C_1-C_6), -O-alquil(C_1-C_6), fluoro, cloro y bromo;

15 R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquil(C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)alquil(C_1-C_6), alquenil(C_2-C_6), alquenil(C_2-C_6)alquil(C_1-C_6), alquinil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6)alquil(C_1-C_6);

20 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquil(C_2-C_6), cicloalquil(C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)alquil(C_1-C_6), alquinil(C_2-C_6)alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-O-alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-NH-alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-N(dialquil(C_1-C_6)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,

25



fenilalquil(C_2-C_6), fenilalquenil(C_2-C_6), naftil, naftil monosustituido, naftil disustituido, naftilalquil(C_1-C_6),

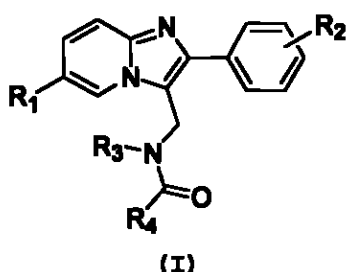
187
187

- naftilalquenil(C₂-C₆), furil, furil sustituido, benzofuril, benzofuril sustituido, pirrolil, pirrolil sustituido, isoxazolil, isoxazolil sustituido, benzoisoxazolil, benzoisoxazolil sustituido, imidazolil, imidazolil sustituido, benzimidazolil, benzimidazolil sustituido, indolil, indolil sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil sustituido, benzotienil, benzotienil sustituido, tiazolil, tiazolyl sustituido, benzotiazolil, benzotiazolil sustituido, quinolinil, quinolinil sustituido, isoquinolinil, isoquinolinil sustituido, piridil, piridil sustituido, pirazinil, pirazinil sustituido, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinil, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazinil sustituido, tiadiazolil, tiadiazolil sustituido, isotiazolil, isotiazolil sustituido, tienilmetil, 2-oxocromenil, 2-oxocromenol sustituido, 2-(furan-2-il)vinil, oxazolil, oxazolil sustituido, y benzisoxazolil;
- R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado, fenilalquil(C₁-C₆), haloalquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₆), alquenil(C₂-C₆) y alquinil(C₂-C₆), alquenil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquinil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido; y
- R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil(C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquil(C₃-C₆), alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), -OH, -O-alkyl(C₁-C₆), -SH, -S-alkyl(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalquil(C₁-C₆), -NHalquil(C₁-C₆), -Ndialquil(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alquil(C₁-C₆),

188
188

-COalquil(C₁-C₆), -COOalquil(C₁-C₆), -CO-NHalquil(C₁-C₆),
-CONdialquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril y
heteroaril sustituido.

- 5 2. Un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula
(I):



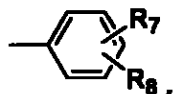
- 10 así como las correspondientes sales farmacéuticamente
aceptables;

donde

- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que
consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado,
15 alquénil(C₂-C₆), alquínil(C₂-C₆), haloalquil(C₁-C₆), -O-
alquil(C₁-C₆), fluoro, cloro y bromo;

- R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquil(C₃-C₆),
cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₆), alquénil(C₂-C₆),
20 alquénil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquínil(C₂-C₆), alquínil(C₂-
C₆)alquil(C₁-C₆);

- R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
haloalquil(C₂-C₆), cicloalquil(C₃-C₅), cicloalquil(C₃-
C₆)alquil(C₁-C₆), alquínil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-
25 C₆)-O-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NH-alquil(C₁-C₆),
alquil(C₁-C₆)-N(dialquil(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



fenilalquil(C₂-C₆), fenilalquenil(C₂-C₆), naftil, naftil monosustituido, naftil disustituido, naftilalquil(C₁-C₆), naftilalquenil(C₂-C₆), furil, furil sustituido, benzofuril, benzofuril sustituido, pirrolil, pirrolil sustituido, isoxazolil, isoxazolil sustituido, benzoisoxazolil, benzoisoxazolil sustituido, imidazolil, imidazolil sustituido, benzimidazolil, benzimidazolil sustituido, indolil, indolil sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil sustituido, benzotienil, benzotienil sustituido, tiazolil, tiazolyl sustituido, benzotiazolil, benzotiazolil sustituido, quinolinil, quinolinil sustituido, isoquinolinil, isoquinolinil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado, fenilalquil(C₁-C₆), haloalquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₆), alquenil(C₂-C₆) y alquinil(C₂-C₆), alquenil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquinil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido; y

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil(C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquil(C₃-C₆), alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), -OH, -O-alkyl(C₁-C₆), -SH, -S-alkyl(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalquil(C₁-C₆), -NHalquil(C₁-C₆), -Ndialquil(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alquil(C₁-C₆), -COalquil(C₁-C₆), -COOalquil(C₁-C₆), -CO-NHalquil(C₁-C₆), -CONDialquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ es un grupo metilo y R₂ es un grupo metilo en

1010

posición para; y R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metil, etil, n-propil, i-propil, ciclopropil y 2-propinil.

5 4. Un compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 se selecciona del grupo que consiste en ciclopropil, ciclobutil, 2-propinil, N,N-dimetil-4-aminofenil, 2-furil, 5-NO₂-2-furil, 2-pirrolil, 2-tienil, 2-piridil, 4,6-difluoro-2-piridil, 2-cloro-4-piridil, 4-
10 piridil, 5-metil-2-pirazinil, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il, [1,2,3]tiadiazol-4-il, 2-tienilmetil, 1-metil-1H-imidazol-2-il, 4-tiazolil, 2,5-dimetil-4-oxazolil y 3,5-dimetil-4-isoxazolil.

15 5. Un compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque R_4 se selecciona del grupo que consiste en ciclopropil, 2-propinil, N,N-dimetil-4-aminofenil, 2-furil, 5-NO₂-2-furil, 2-pirrolil, 2-tienil, 2-piridil, 4,6-difluoro-2-piridil, 2-cloro-4-
20 piridil y 4-piridil.

6. Un compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 es



25 7. Un compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque R_5 es hidrógeno o metil; y R_6 se selecciona del grupo que consiste en metil, etil, n-propil, i-propil, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2-propinil y fenil.

30 8. Un compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 es



1a

9. Un compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste en metil, etil, n-propil, i-propil, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2-propinil, 4-metil-fenil, 4-metoxi-fenil y
5 fenil.

10. Un compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

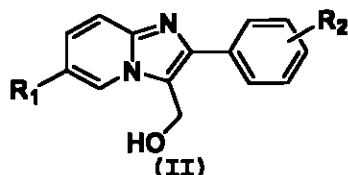
- 10 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida
15 del ácido tiofeno-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico;
20 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-benzotiazol-2-carboxílico;
4-Dimetilamino-N-metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-
25 a]piridin-3-ilmetil)-benzamida;
Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
30 Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;

- Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico;
2-Cloro-N-metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]
piridina-3-ilmetil)-isonicotinamida;
- 5 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
10 amida del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina-3-
carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido [1,2,3]tiadiazol-4-carboxílico;
N-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
15 2-tiofen-2-il-acetamida;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido tiazol-4-carboxílico;
- 20 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico; y
Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-
25 ilmetil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico.

11. Un compuesto según las reivindicaciones 6 y 7,
caracterizado porque dicho compuesto se selecciona del
grupo que consiste en:
- 30 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-
a]piridin-3-ilmetil)-urea;

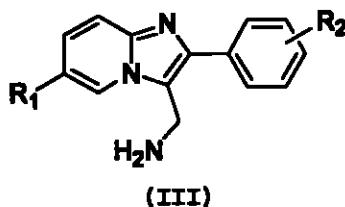
- 1-Etil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea;
1-Isopropil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea;
5 1-Ciclopentil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea;
1-Ciclohexil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea; y
1-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-3-
10 fenil-urea;
12. Un compuesto según las reivindicaciones 8 y 9, caracterizado porque dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 15 Ester *p*-tolyl del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester prop-2-inil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester metil del ácido (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
20 Ester bencil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester 4-metoxi-fenil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
25 Ester etil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester fenil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico; y
Ester isopropil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico.
30

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el intermedio (II):



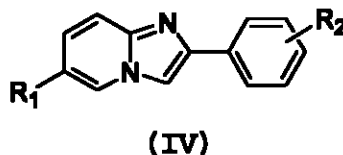
con el nitrilo de la fórmula R_4-CN donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

10 14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el intermedio (III):



con cloruro de acilo de la fórmula R_4-COCl , un isocianato de la fórmula R_4-CNO o un cloroformiato de la fórmula $R_4-OCOCl$, donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

20 15. Un proceso para preparar el intermedio (III), según la reivindicación 14, donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados definidos en la fórmula (I), caracterizado por hacer reaccionar en las condiciones ácidas adecuadas, el intermedio (IV)



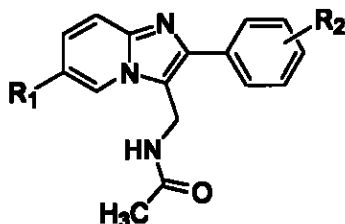
con el intermedio (V):



(V)

donde Q se selecciona del grupo que consiste en -OH,

5 -Oalkyl(C₁-C₃), -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃Cl⁻, -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃Br⁻,
-N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃I⁻, y la posterior hidrolización del
intermedio (VI) obtenido:



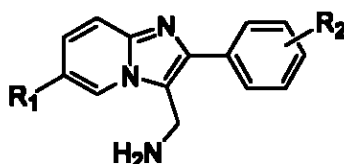
10

(VI)

para obtener dicho compuesto (III).

16. Un proceso según la reivindicación 15, caracterizado
15 por utilizar el intermedio de fórmula (V) donde Q es -OH.

17. Un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula
(III):



20

(III)

así como las correspondientes sales farmacéuticamente
25 aceptables;

donde R₁ y R₂ tienen los significados definidos en la
fórmula (I) con la condición de que:

R₁ no puede ser hidrógeno cuando R₂ es p-metil o p-metoxi
o p-cloro.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, donde R_1 es un grupo metilo y R_2 es un grupo metilo en posición para.

5 19. Un método de tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor $GABA_A$ en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10 20. Un método de tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor α_1-GABA_A en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

15 21. Un método de tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor α_2-GABA_A en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un
20 compuesto de la reivindicación 1.

22. Un método de tratamiento o prevención de la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño o insomnio; para inducir sedación-hipnosis, anestesia o relajación
25 muscular; o para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

5 24. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA_A.

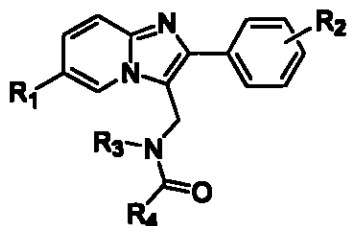
10 25. El uso según la reivindicación 24, donde las enfermedades están relacionadas con la modulación de los receptores α_1 -GABA_A.o α_2 -GABA_A.

15 26. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la ansiedad, epilepsia, trastornos del sueño o insomnio; para inducir sedación-hipnosis, anestesia o relajación muscular; o para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración.

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula general (I):

5



(I)

10 así como las correspondiente sales farmacéuticamente aceptables;

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado definido en las reivindicaciones. Los compuestos poseen afinidad específica por el receptor $GABA_A$ y son por lo tanto útiles en el tratamiento y prevención de las enfermedades moduladas por las subunidades α_1 y α_2 de los receptores $GABA_A$.

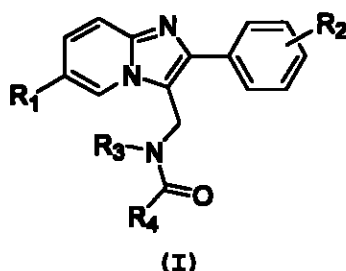
15

2019
1919

**REIVINDICACIONES
MODIFICADAS**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula (I):



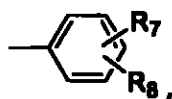
así como las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables;

donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C_1-C_6) lineal o ramificado, alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6), haloalquil(C_1-C_6), -O-alquil(C_1-C_6), fluoro, cloro y bromo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquil(C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)alquil(C_1-C_6), alquenil(C_2-C_6), alquenil(C_2-C_6)alquil(C_1-C_6), alquinil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6)alquil(C_1-C_6);

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, haloalquil(C_2-C_6), cicloalquil(C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)alquil(C_1-C_6), alquinil(C_2-C_6)alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-O-alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-NH-alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-N(dialquil(C_1-C_6)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



fenilalquil(C_2-C_6), fenilalquenil(C_2-C_6), naftil, naftil monosustituido, naftil disustituido, naftilalquil(C_1-C_6),

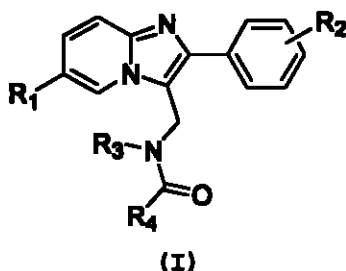
201
201

naftilalquenil(C₂-C₆), furil, furil sustituido, benzofuril,
benzofuril sustituido, pirrolil, pirrolil sustituido,
isoxazolil, isoxazolil sustituido, benzoisoxazolil,
benzoisoxazolil sustituido, imidazolil, imidazolil
5 sustituido, benzimidazolil, benzimidazolil sustituido,
indolil, indolil sustituido, pirazolil, pirazolil
sustituido, tienil, tienil sustituido, benzotienil,
benzotienil sustituido, tiazolil, tiazolyl sustituido,
benzotiazolil, benzotiazolil sustituido, quinolinil,
10 quinolinil sustituido, isoquinolinil, isoquinolinil
sustituido, piridil, piridil sustituido, pirazinil,
pirazinil sustituido, 6-oxo-1,4,5,6-
tetrahidropiridazinil, 6-oxo-1,4,5,6-
tetrahidropiridazinil sustituido, tiadiazolil,
15 tiadiazolil sustituido, isotiazolil, isotiazolil
sustituido, tienilmetil, 2-oxocromenil, 2-oxocromenol
sustituido, 2-(furan-2-il)vinil, oxazolil, oxazolil
sustituido, y benzisoxazolil;
R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que
20 consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado,
fenilalquil(C₁-C₆), haloalquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆),
cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₆), alquenil(C₂-C₆) y
alquinil(C₂-C₆), alquenil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquinil(C₂-
C₆)alquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril,
25 heteroaril sustituido; y
R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que
consiste en alquil(C₂-C₆) lineal o ramificado,
cicloalquil(C₃-C₆), alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), -OH,
-O-alkyl(C₁-C₆), -SH, -S-alkyl(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆),
30 ω,ω,ω-trifluoroalquil(C₁-C₆), -NHalquil(C₁-C₆),
-Ndialquil(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alquil(C₁-C₆),

202

-COalquil(C₁-C₆), -COOalquil(C₁-C₆), -CO-NHalquil(C₁-C₆),
-CONDialquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril y
heteroaril sustituido.

- 5 2. Un compuesto de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula
 (I):



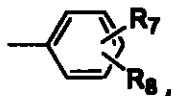
- 10 así como las correspondientes sales farmacéuticamente
 aceptables;

 donde

- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado,
15 alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), haloalquil(C₁-C₆), -O-
 alquil(C₁-C₆), fluoro, cloro y bromo;

- R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
 alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquil(C₃-C₆),
 cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₆), alquenil(C₂-C₆),
20 alquenil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquinil(C₂-C₆), alquinil(C₂-
 C₆)alquil(C₁-C₆);

- R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
 haloalquil(C₂-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-
 C₆)alquil(C₁-C₆), alquinil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-
25 C₆)-O-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NH-alquil(C₁-C₆),
 alquil(C₁-C₆)-N(dialquil(C₁-C₆)), -OR₅, -NHR₅, -NR₅R₆,



fenilalquil(C₂-C₆), fenilalquenil(C₂-C₆), naftil, naftil monosustituido, naftil disustituido, naftilalquil(C₁-C₆), naftilalquenil(C₂-C₆), furil, furil sustituido, benzofuril, benzofuril sustituido, pirrolil, pirrolil sustituido, isoxazolil, isoxazolil sustituido, benzoisoxazolil, benzoisoxazolil sustituido, imidazolil, imidazolil sustituido, benzimidazolil, benzimidazolil sustituido, indolil, indolil sustituido, pirazolil, pirazolil sustituido, tienil, tienil sustituido, benzotienil, benzotienil sustituido, tiazolil, tiazolyl sustituido, benzotiazolil, benzotiazolil sustituido, quinolinil, quinolinil sustituido, isoquinolinil, isoquinolinil sustituido, piridil y piridil sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquil(C₁-C₆) lineal o ramificado, fenilalquil(C₁-C₆), haloalquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₆), alquenil(C₂-C₆) y alquinil(C₂-C₆), alquenil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), alquinil(C₂-C₆)alquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido; y

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquil(C₂-C₆) lineal o ramificado, cicloalquil(C₃-C₆), alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), -OH, -O-alkyl(C₁-C₆), -SH, -S-alkyl(C₁-C₆), halo-alquil(C₁-C₆), ω,ω,ω-trifluoroalquil(C₁-C₆), -NHalquil(C₁-C₆), -Ndialquil(C₁-C₆), -NO₂, -CN, -SO₂alquil(C₁-C₆), -COalquil(C₁-C₆), -COOalquil(C₁-C₆), -CO-NHalquil(C₁-C₆), -CONDialquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido, heteroaril y heteroaril sustituido.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ es un grupo metilo y R₂ es un grupo metilo en

2021

posición para; y R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metil, etil, n-propil, i-propil, ciclopropil y 2-propinil.

5 4. Un compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 se selecciona del grupo que consiste en ciclopropil, ciclobutil, 2-propinil, N,N-dimetil-4-aminofenil, 2-furil, 5-NO₂-2-furil, 2-pirrolil, 2-tienil, 2-piridil, 4,6-difluoro-2-piridil, 2-cloro-4-piridil, 4-
10 piridil, 5-metil-2-pirazinil, 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il, [1,2,3]tiadiazol-4-il, 2-tienilmetil, 1-metil-1H-imidazol-2-il, 4-tiazolil, 2,5-dimetil-4-oxazolil y 3,5-dimetil-4-isoxazolil.

15 5. Un compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque R_4 se selecciona del grupo que consiste en ciclopropil, 2-propinil, N,N-dimetil-4-aminofenil, 2-furil, 5-NO₂-2-furil, 2-pirrolil, 2-tienil, 2-piridil, 4,6-difluoro-2-piridil, 2-cloro-4-
20 piridil y 4-piridil.

6. Un compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 es



25 7. Un compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque R_5 es hidrógeno o metil; y R_6 se selecciona del grupo que consiste en metil, etil, n-propil, i-propil, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2-propinil y fenil.

30 8. Un compuesto según la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 es



205

9. Un compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque R₅ se selecciona del grupo que consiste en metil, etil, n-propil, i-propil, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2-propinil, 4-metil-fenil, 4-metoxi-fenil y
5 fenil.

10. Un compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida
15 del ácido tiofeno-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico;
20 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 3,5-difluoro-piridina-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-benzotiazol-2-carboxílico;
4-Dimetilamino-N-metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-
25 a]piridin-3-ilmetil)-benzamida;
Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
30 Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;

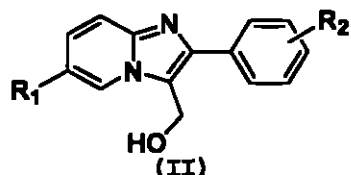
- Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 5-nitro-furan-2-carboxílico;
2-Cloro-N-metil-N-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]
piridina-3-ilmetil)-isonicotinamida;
5 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
10 amida del ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazina-3-
carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido [1,2,3]tiadiazol-4-carboxílico;
N-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
15 2-tiofen-2-il-acetamida;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido tiazol-4-carboxílico;
20 (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-
amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico; y
Metil-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-
25 ilmetil)-amida del ácido tiazol-4-carboxílico.

11. Un compuesto según las reivindicaciones 6 y 7,
caracterizado porque dicho compuesto se selecciona del
grupo que consiste en:
30 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-
a]piridin-3-ilmetil)-urea;

202

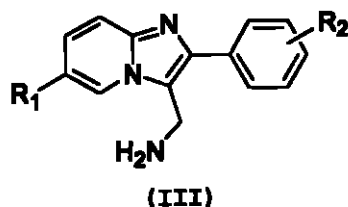
- 1-Etil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea;
1-Isopropil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea;
5 1-Ciclopentil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea;
1-Ciclohexil-3-(6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-urea; y
1-(6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-3-
10 fenil-urea;
12. Un compuesto según las reivindicaciones 8 y 9, caracterizado porque dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 15 Ester p-tolyl del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester prop-2-inil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester metil del ácido (6-Metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
20 Ester bencil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester 4-metoxi-fenil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
25 Ester etil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico;
Ester fenil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico; y
Ester isopropil del ácido (6-metil-2-p-tolil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)-carbámico.
30

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el intermedio (II):



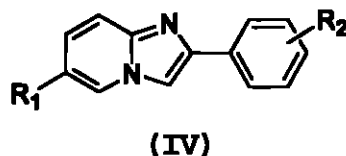
con el nitrilo de la fórmula R_4-CN donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el intermedio (III):



con cloruro de acilo de la fórmula R_4-COCl , un isocianato de la fórmula R_4-CNO o un cloroformiato de la fórmula R_4-OCOC , donde R_1 , R_2 y R_4 tienen los significados definidos en la fórmula (I).

15. El proceso según la reivindicación 14, que además comprende reaccionar previamente en las condiciones ácidas adecuadas, un intermedio de fórmula (IV)

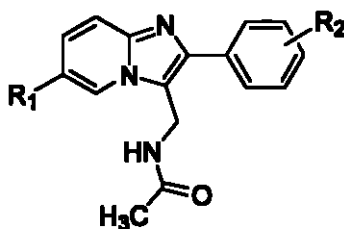


con un intermedio de fórmula (V):



(V)

donde Q se selecciona del grupo que consiste en -OH,
-Oalkyl(C₁-C₃), -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃Cl⁻, -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃Br⁻,
5 -N⁺(alkyl(C₁-C₃))₃I⁻, y la posterior hidrolización del
intermedio (VI) obtenido:



(VI)

para obtener dicho intermedio (III).

16. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado
por utilizar el intermedio de fórmula (V) donde Q es -OH.

17. Una composición farmacéutica que comprende un
compuesto de la reivindicación 1 en asociación con
excipientes terapéuticamente inertes.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058648- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 18:59:18
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 209



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la Invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudio M. Neiva C.
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

211

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PALACIO EASTMAN CARLOS HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
FERRER INTERNACIONAL, S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	7 58648
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/055753
	Fecha inicio fase nacional	11/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

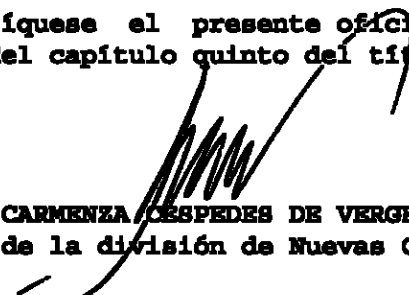
8910

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 JUL 2007
adpall