

**DERIVADOS DE 2-FENIL-3-(PIPERAZINOMETIL)IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA
COMO BLOQUEADORES DE LOS CANALES TASK-1 Y TASK-2 PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON
EL SUEÑO**

5

La presente solicitud se refiere a derivados novedosos de 2-fenil-3-(piperazinometil)imidazo[1,2-a]piridina, a los procesos para prepararlos, a su uso por sí solos o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, tales como, trastornos respiratorios
10 relacionados con el sueño, tales como apneas obstructivas del sueño y apneas centrales del sueño y ronquidos.

Los canales de potasio son prácticamente proteínas de membrana ubicuas que están involucradas en una gran cantidad de distintos procesos fisiológicos. Aquí también se incluye la regulación del potencial de membrana y la excitabilidad eléctrica de las neuronas y las células musculares. Los
15 canales de potasio se dividen en tres grupos principales que difieren en la cantidad de dominios transmembrana (2, 4 o 6). El grupo de canales de potasio donde dos dominios que forman poros están flanqueados por cuatro dominios transmembrana se denominan canales K2P. Funcionalmente, los canales K2P median, de forma sustancialmente independiente del tiempo y el voltaje, las corrientes de fondo K^+ y su aporte al mantenimiento del potencial de membrana en
20 reposo es esencial. La familia de los canales K2P incluye 15 miembros que se dividen en seis subfamilias, en base a las similitudes de secuencia, estructura y función: TWIK, TREK, TASK, TALK, THIK y TRESK.

De interés particular son TASK-1 (KCNK3 o K2P3.1) y TASK-3 (KCNK9 o K2P9.1) de la subfamilia TASK (*canal K^+ sensible al ácido relacionado con TWIK*). Funcionalmente, estos
25 canales se caracterizan por el hecho de que, durante el mantenimiento de las cinéticas independientes al voltaje, tienen flujos de "filtrado" o de "fondo" que fluyen a través de ellos y responden a varias influencias fisiológicas y patológicas aumentando o reduciendo su actividad. La reacción sensible a un cambio del pH extracelular es característica de los canales TASK: Con un pH ácido se inhiben los canales y con un pH alcalino se activan.

30 TASK-1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central y en el sistema cardiovascular. La expresión relevante de TASK-1 se demostró en el cerebro, en los ganglios espinales, en motoneuronas del nervio hipogloso y el nervio trigémino, en el corazón, el glomus carotídeo, la arteria pulmonar, la aorta, el pulmón, el páncreas, la placenta, el útero, el riñón, la glándula suprarrenal, el intestino delgado y el estómago y también en linfocitos T. TASK-3 se expresa
35 principalmente en el sistema nervioso central. La expresión relevante de TASK-3 se demostró en el

cerebro, en las motoneuronas del nervio hipogloso y el nervio trigémino y en las células neuroepiteliales del glomus carotídeo y en el pulmón y también en linfocitos T. Una expresión menor se encuentra en el corazón, el estómago, el tejido testicular y la glándula suprarrenal.

Los canales TASK-1 y TASK-3 desempeñan un papel en la regulación de la respiración. Ambos canales se expresan en las neuronas respiratorias del centro respiratorio en el tronco cerebral, como por ejemplo, en neuronas que generan el ritmo respiratorio (el grupo respiratorio ventral con el complejo de pre-Bötzinger) y en el locus cerúleo noradrenérgico y también en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Debido a la dependencia del pH, aquí los canales TASK tienen la función de un sensor que traduce los cambios en el pH extracelular a las señales celulares correspondientes [Bayliss *et ál.*, *Pflugers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. TASK-1 y TASK-3 también se expresan en el glomus carotídeo, un quimiorreceptor periférico que mide el pH, el contenido de O₂ y CO₂ de la sangre y transmite señales al centro respiratorio en el tronco cerebral para regular la respiración. Se demostró que los ratones con inactivación de TASK-1 tienen una respuesta ventilatoria reducida (aumento de la velocidad de respiración y el volumen corriente) a la hipoxia y la hipercapnia normóxica [Trapp *et ál.*, *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Adicionalmente, los canales TASK-1 y TASK-3 se demostraron en las motoneuronas del nervio hipogloso, el 12vo nervio craneal, que tiene un papel importante en mantener abiertas las vías respiratorias superiores [Berg *et ál.*, *J. Neurosci.* 24, 6693-6702 (2004)].

En un modelo de apnea del sueño en un cerdo anestesiado, la administración intranasal de un bloqueador del canal de potasio que bloquea el canal TASK-1 en el rango nanomolar produjo la inhibición de la colapsabilidad de la musculatura respiratoria faríngea y la sensibilización del reflejo de presión negativa de las vías respiratorias superiores. Se supone que la administración intranasal del bloqueador del canal de potasio despolariza los mecanorreceptores en las vías respiratorias superiores y a través de la activación del reflejo de presión negativa, produce un aumento de la actividad de la musculatura de las vías superiores, por lo tanto estabilizando las vías respiratorias superiores y evitando el colapso. En virtud de la estabilización de las vías respiratorias superiores, el bloqueo del canal TASK puede ser de gran importancia para la apnea obstructiva del sueño y también para el ronquido [Wirth *et ál.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper *et ál.*, *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio relacionado con el sueño que se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores. Cuando se inspira aire, la permeabilidad de las vías respiratorias superiores se garantiza por la interacción de dos fuerzas opuestas. Los efectos dilatadores de la musculatura de las vías respiratorias superiores contrarresta la presión intraluminal negativa, la cual contrae el lumen. La contracción activa del diafragma y los otros músculos respiratorios auxiliares genera una presión

negativa en las vías respiratorias, por lo que constituye la fuerza motora de la respiración. La estabilidad del tracto respiratorio superior se determina sustancialmente mediante la propiedad de coordinación y contracción de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores.

El músculo geniogloso desempeña un papel determinante en la patogénesis de la apnea obstructiva del sueño. La actividad del músculo geniogloso aumenta al reducirse la presión en la faringe en el sentido de un mecanismo de compensación dilatador. Inervado por el nervio hipogloso, lleva la lengua hacia adelante y hacia abajo, ensanchando por lo tanto la vía respiratoria faríngea [Verse *et ál.*, *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. La tensión de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores se modula, por ejemplo, mediante mecanorreceptores/receptores de estiramiento en la cavidad nasal/faringe [Bouillette *et ál.*, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. En los pacientes dormidos que sufren de graves apneas del sueño, con anestesia local del tracto respiratorio superior, se observa una reducción adicional de la actividad del músculo geniogloso [Berry *et ál.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Los pacientes que sufren de apneas obstructivas del sueño tienen una mortalidad y morbilidad altas como resultado de trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, infarto de miocardio y apoplejía [Vrints *et ál.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].

En el caso de la apnea central del sueño, debido a la disminución de la función cerebral y la disminución de la regulación respiratoria ocurren inhibiciones episódicas del impulso respiratorio. Los trastornos respiratorios centrales tienen como resultado paros respiratorios mecánicos, es decir, durante estos episodios no hay actividad respiratoria; temporalmente, todos los músculos respiratorios, incluyendo el diafragma, se encuentran en reposo. En el caso de la apnea central del sueño no hay obstrucción de las vías respiratorias superiores.

En el caso del ronquido primario, del mismo modo tampoco hay obstrucción de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, debido a la constricción de las vías respiratorias superiores, aumenta la velocidad de flujo del aire que se inhala y exhala. Esto, junto con la relajación de la musculatura, produce que los tejidos blandos de la cavidad oral y la faringe aleteen en el flujo de aire. Esta vibración suave genera los típicos sonidos del ronquido.

El ronquido obstructivo (síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquido fuerte, síndrome de hipopnea) es producido por una obstrucción parcial repetida de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Esto tiene como resultado una mayor resistencia respiratoria y por lo tanto un aumento del trabajo de respiración con fluctuaciones significativas de la presión intratorácica. Durante la inspiración, la presión intratorácica negativa puede alcanzar valores similares a los que se encuentran como resultado de una obstrucción completa de las vías respiratorias durante la apnea obstructiva del sueño. Las consecuencias patofisiológicas para el corazón, la circulación y la calidad del sueño corresponden con las de la apnea obstructiva del

sueño. Tal como sucede con la apnea obstructiva del sueño, se supone que la patogénesis es un mecanismo de reflejo disminuido de los músculos dilatadores de la faringe durante la inspiración al estar durmiendo. Frecuentemente, el ronquido obstructivo es la etapa preliminar de la apnea obstructiva del sueño [Hollandt *et ál.*, *HNO* 48, 628-634 (2000)].

- 5 Además, también parece que los canales TASK desempeñan un papel en la apoptosis de las neuronas. En el modelo animal de encefalomielitis autoinmune inducida por la glicoproteína mielínica oligodendrocitaria (MOG), un modelo animal de esclerosis múltiple, los ratones con inactivación de TASK-1 mostraron una degeneración neuronal reducida. Al prevenir la apoptosis neuronal, la inhibición de los canales TASK parece actuar de forma neuroprotectora y por lo tanto
10 puede ser de interés para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos [Bittner *et ál.*, *Brain* 132, 2501-2516 (2009)].

- Además, se ha descrito que los linfocitos T expresan canales TASK-1 y TASK-3 y que la inhibición de estos canales conlleva una producción reducida de citocina y la proliferación luego de la estimulación de linfocitos T. La inhibición selectiva de los canales TASK en los linfocitos T
15 mejoró el transcurso de la enfermedad en un modelo animal de esclerosis múltiple. El bloqueo de los canales TASK puede ser por lo tanto de importancia para el tratamiento de los trastornos autoinmunes [Meuth *et ál.*, *J. Biol. Chem.* 283, 14559-14579 (2008)].

- TASK-1 y TASK-3 también se expresan en el corazón [Rinné *et ál.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 81, 71-80 (2015)]. Ya que TASK-1 se expresa de forma particularmente fuerte en el sistema de
20 conducción de estímulos nerviosos y en la aurícula, este canal puede desempeñar un papel en la interrupción de la conducción de estímulos o en el desencadenamiento de arritmias supraventriculares. En el corazón, TASK-1 parece contribuir con una corriente de fondo, que por su parte contribuye con el mantenimiento del potencial de reposo, la duración del potencial de acción y la repolarización [Kim *et ál.*, *Am. J. Physiol.* 277, H1669-1678 (1999)]. Al usar células de
25 músculo cardíaco de humano, se demostró que el bloqueo de la corriente de iones de TASK-1 tiene como resultado un potencial de acción más prolongado [Limberg *et ál.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 613-624 (2011)]. Adicionalmente, se demostró un tiempo QT prolongado en los ratones con inactivación de TASK-1 [Decher *et ál.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 77-86 (2011)]. Por lo tanto, la inhibición de los canales TASK puede ser de importancia para el tratamiento de arritmias
30 cardíacas, en particular la fibrilación auricular.

En determinados recipientes, también parece que los canales TASK desempeñan un papel en la regulación del tono vascular. Se observó una expresión relevante de TASK-1 en los músculos lisos de las arterias pulmonares y mesentéricas. En estudios de las células de músculo liso de arterias pulmonares de humano se demostró que TASK-1 desempeña un papel en la regulación del tono

vascular pulmonar. TASK-1 puede estar involucrado en la vasoconstricción pulmonar inducida por acidosa e hipóxica [Tang *et ál.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 41, 476-483 (2009)].

En las células glomerulares de la corteza suprarrenal, TASK-1 desempeña un papel en la conductividad del potasio [Czirjak *et ál.*, *Mol. Endocrinol.* 14, 863-874 (2000)].

- 5 Posiblemente, los canales TASK también desempeñan un papel importante en la apoptosis y la tumorigénesis. En biopsias de cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón y también en cáncer de próstata en metástasis y en las células de melanoma, se encontró que TASK-3 está fuertemente sobreexpresado [Mu *et ál.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003); Kim *et ál.*, *APMIS* 112, 588-594 (2004); Pocsai *et ál.*, *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 2364-2376 (2006)]. Una mutación puntual en
10 el canal TASK-3, que apaga la función del canal, cancela de forma simultánea la acción de formación de tumores (proliferación, crecimiento tumoral, resistencia a la apoptosis) [Mu *et ál.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003)]. La sobreexpresión de TASK-3 y TASK-1 en una línea celular de fibroblastos murinos (células C8) inhibe las vías de apoptosis intracelular [Liu *et ál.*, *Brain Res.* 1031, 164-173 (2005)]. Por consiguiente, el bloqueo de los canales TASK también puede ser
15 relevante para el tratamiento de varios trastornos neoplásicos.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar sustancias novedosas que actúen como bloqueadores potentes y selectivos de canales TASK-1 y TASK-3 y que, como tales, sean adecuadas en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como las apneas obstructivas y centrales del
20 sueño y los ronquidos, y también otros trastornos.

US 2002/0022624-A1 describe varios derivados de azaindol, tales como imidazo[1,2-a]piridinas como antagonistas de sustancia P para el tratamiento de trastornos del SNC. WO 2004/035578-A1 divulga derivados de 3-(aminometil)imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores de sintasa NO que pueden usarse para el tratamiento de varios trastornos. WO 2009/143156-A2 reivindica derivados
25 de 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina que, como moduladores de receptores GABA_A, son igualmente adecuados para tratar trastornos del SNC. WO 2011/113606-A1 y WO 2012/143796-A2 divulgan derivados de imidazol bicíclicos adecuados para el tratamiento de infecciones bacterianas y trastornos inflamatorios. EP 2 671 582-A1 divulga derivados de imidazol bicíclicos y opciones para su uso terapéutico como inhibidores de canales de calcio de tipo T. WO 2012/130322-A1
30 describe derivados de 2,6-diaril-3-(piperazinometil)imidazo[1,2-a]piridina, que, en virtud de su actividad inhibidora de HIF-1, son adecuados en particular para el tratamiento de trastornos inflamatorios e hiperproliferativos. WO 2014/187922-A1 divulga varios derivados de 2-fenil-3-(piperazinometil)imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores de los transportadores de glucosa (GLUT) que pueden usarse para tratar trastornos inflamatorios, proliferativos, metabólicos,
35 neurológicos y/o autoinmunes.

Además, varios derivados de {4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]piperazin-1-il} metanona de *Chemical Abstracts* se indexan como sustancias de "Biblioteca química" sin referencia de bibliografía, entre otros los compuestos

- (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona [Número de registro CAS 1327935-11-4],
- (3-clorofenil){4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]piperazin-1-il} metanona [Número de registro CAS 1300380-37-3],
- (4-etilfenil){4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]piperazin-1-il} metanona [Número de registro CAS 1296556-17-6],
- 10 fenil{4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]piperazin-1-il} metanona [Número de registro CAS 1062372-04-6]
- y
- ciclopropil{4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]piperazin-1-il} metanona [Número de registro CAS 950099-20-4].
- 15 Una aplicación médica-terapéutica no se ha descrito específicamente hasta ahora para los compuestos mencionados.

Otros derivados de (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}-piperazin-1-il)metanona que figuran a continuación también se indexaron a partir de *Chemical Abstracts* en las respectivas fechas de entrada determinadas (ED) como sustancias de "Biblioteca química" sin referencia de bibliografía

- (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metoxifenil)-metanona [Número de registro CAS 1899197-66-0, ED 28 abr 2016],
- (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclohexil) metanona [Número de registro CAS 1899359-25-1, ED 28 abr 2016],
- 25 (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)-metanona [Número de registro CAS 1899359-35-3, ED 28 abr 2016],
- (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metilfenil)- metanona [Número de registro CAS 1906559-37-2, ED 09 may 2016],
- (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-metoxifenil)- metanona [Número de registro CAS 1906734-00-6, ED 09 may 2016],
- 30 (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-fluorofenil)metanona [Número de registro CAS 1906738-71-3, ED 09 may 2016],
- (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-metilfenil)- metanona [Número de registro CAS 1907498-96-7, ED 10 may 2016],

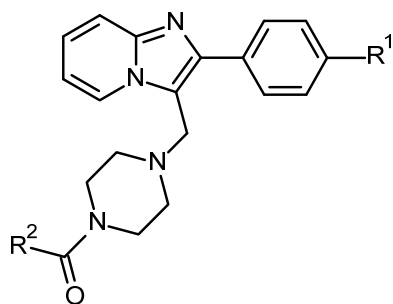
(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclobutil)metanona [Número de registro CAS 1907503-77-8, ED 10 may 2016],

y

(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona
5 [Número de registro CAS 1907618-99-8, ED 10 may 2016].

Una aplicación médica-terapéutica tampoco se ha descrito específicamente para estos compuestos.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



(I)

donde

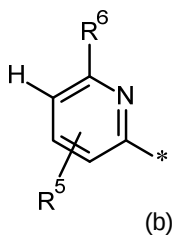
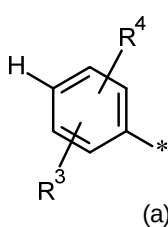
R¹ representa halógeno, ciano, alquilo-(C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo

y

R² representa cicloalquilo-(C₄-C₆) en el cual un grupo de anillo CH₂ puede remplazarse por -
15 O-

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

R³ representa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo-(C₁-C₃) o alcoxi-(C₁-C₃),
20

donde alquilo-(C₁-C₃) y alcoxi-(C₁-C₃) pueden estar sustituidos hasta tres veces por flúor,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo

5 y

R⁶ representa hidrógeno, alcoxi-(C₁-C₃), ciclobutiloxi, oxetan-3-iloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi o tetrahydro-2H-piran-4-iloxi,

donde alcoxi-(C₁-C₃) puede estar sustituido hasta tres veces por flúor,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

- 10 Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, los compuestos abarcados por la fórmula (I) y que son de las fórmulas mencionadas a continuación y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, y los compuestos abarcados por la fórmula (I) y que se mencionan a continuación como modalidades y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, en la medida en que los compuestos abarcados
- 15 por la fórmula (I) y mencionados a continuación ya no sean las sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. También se comprenden las sales que en sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que se pueden usar, por ejemplo, para aislar,

20 purificar o almacenar los compuestos de la invención.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido

25 fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido benzoico y ácido embónico.

Los solvatos en el contexto de la invención se describen como las formas de los compuestos de la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido a través de la coordinación con

30 moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos donde la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en distintas formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales u otros, si corresponde, como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en el caso de atropisómeros). La presente invención por lo tanto comprende los enantiómeros y
5 diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes homogéneos estereoisoméricamente pueden aislarse de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de forma conocida; preferentemente se usan procesos de cromatografía con este fin, especialmente la cromatografía HPLC en una fase aquiral o quiral.

Si los compuestos de la invención pueden tener lugar de forma tautomérica, la presente invención
10 comprende todas las formas tautoméricas.

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas de los compuestos de la invención. En la presente se entiende que una variante isotópica de un compuesto de la invención significa un compuesto donde al menos un átomo dentro del compuesto de la invención fue intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con masa atómica diferente que la
15 masa atómica que general o predominantemente tiene lugar en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de la invención, especialmente aquellas donde se incorporó
20 uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución del ingrediente activo en el cuerpo; debido a una capacidad de preparación y detectabilidad comparativamente fácil, especialmente los compuestos etiquetados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados a estos efectos. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede producir beneficios terapéuticos particulares como
25 consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción de la dosis activa requerida; tales modificaciones de los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, posiblemente constituir una modalidad preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procesos comúnmente utilizados conocidos por los expertos en la técnica, por
30 ejemplo, mediante los métodos descritos a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, mediante el uso de modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Además, la presente invención también abarca profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere aquí a los compuestos que pueden en sí mismos ser activos o

inactivos desde el punto de vista biológico, pero que se convierten al estar presentes en el cuerpo, por ejemplo, mediante una vía metabólica o hidrolítica, en compuestos de la invención.

En el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los sustituyentes y radicales se definen de la siguiente forma:

- 5 En el contexto de la invención, alquilo-(C₁-C₄) representa un radical de alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

- En el contexto de la invención, alquilo-(C₁-C₃) representa un radical de alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo e
10 isopropilo.

Alcoxi-(C₁-C₃) en el contexto de la invención representa un radical alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi.

- Cicloalquilo-(C₄-C₆) en el contexto de la invención representa un grupo cicloalquilo saturado
15 monocíclico con 4 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Halógeno, en el contexto de la invención, incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia al flúor, cloro o bromo.

- En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen
20 independientemente entre sí. Cuando los radicales en los compuestos de la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. Se prefiere la sustitución por un sustituyente o por dos sustituyentes idénticos o diferentes. Se da preferencia particular a la sustitución por un sustituyente.

- Se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I) en los
25 cuales

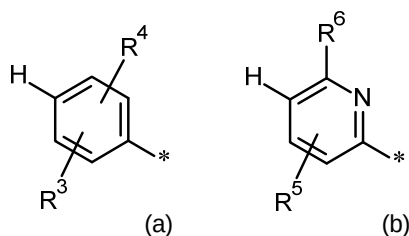
R¹ representa flúor, cloro, bromo, metilo, isopropilo, *terc*-butilo o ciclopropilo.

y

R² representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

o

representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

R^3 representa flúor, cloro, ciano, alquilo-(C₁-C₃), alcoxi-(C₁-C₃), o trifluorometoxi,

5 R^4 representa hidrógeno, flúor o cloro,

R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo

y

R^6 representa hidrógeno o alcoxi-(C₁-C₃) que puede estar sustituido hasta tres veces por flúor,

10 y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Una modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa cloro o bromo,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

15 Otra modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^1 representa metilo, isopropilo, *terc*-butilo o ciclopropilo.

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

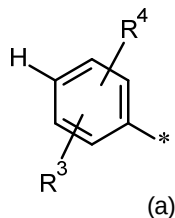
20 Otra modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Otra modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa un grupo fenilo de la fórmula (a)



5 en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente,

R^3 representa flúor, cloro, ciano, alquilo-(C_1 - C_3) o alcoxi-(C_1 - C_3)

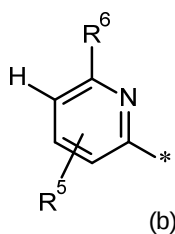
y

R^4 representa hidrógeno, flúor o cloro,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

10 Otra modalidad particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la cual

R^2 representa un grupo piridilo de la fórmula (b)



en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente,

15 R^5 representa hidrógeno, cloro o bromo

y

R^6 representa alcoxi-(C_1 - C_3) que puede estar sustituido hasta tres veces por flúor,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula
20 (I) en la cual

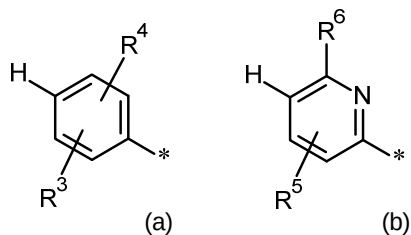
R¹ representa cloro, bromo, isopropilo o ciclopropilo.

y

R² representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

o

5 representa un grupo fenilo de la fórmula (a) o un grupo piridilo de la fórmula (b)



en el cual * marca el enlace al grupo carbonilo adyacente y

R³ representa flúor, cloro, ciano, metilo, isopropilo, metoxi o etoxi,

R⁴ representa hidrógeno, flúor o cloro,

10 R⁵ representa hidrógeno, cloro o bromo

y

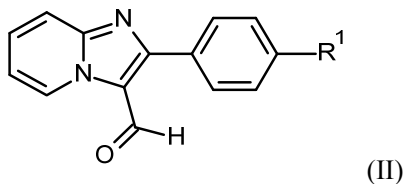
R⁶ representa metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o isopropoxi,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

15 Independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificados, las definiciones radicales individuales especificadas en las combinaciones particulares o las combinaciones preferidas de radicales también se rempazan como se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones.

Se da preferencia muy particular a las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

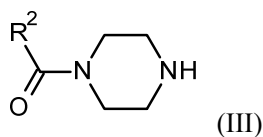
20 La invención proporciona adicionalmente un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado por el hecho de que un compuesto de la fórmula (II)



donde R¹ tiene el significado provisto anteriormente

se hace reaccionar en presencia de un agente adecuado de reducción ya sea

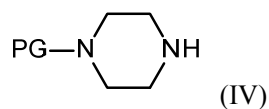
[A] con un compuesto de la fórmula (III)



donde R² tiene el significado provisto anteriormente

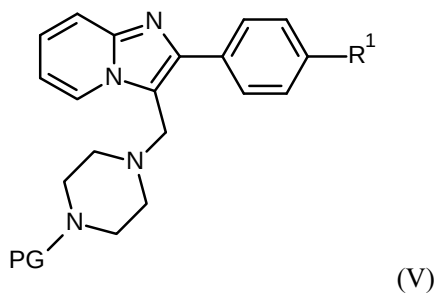
o

[B] con un derivado de piperazina protegida de la fórmula (IV)



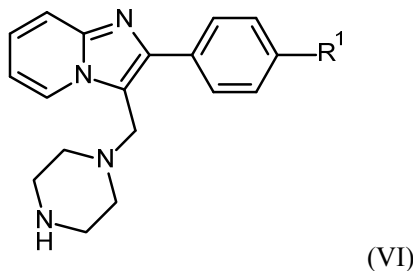
donde PG representa un grupo amino protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo,

para proporcionar inicialmente un compuesto de fórmula (V)



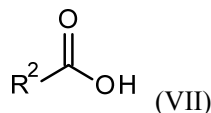
donde PG y R¹ tienen los significados provistos anteriormente,

el grupo protector PG se retira posteriormente y el compuesto resultante de la fórmula (VI)



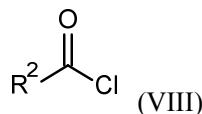
donde R¹ tiene el significado provisto anteriormente

se hace reaccionar posteriormente con un ácido carboxílico de la fórmula (VII)



5 donde R² tiene el significado provisto anteriormente

con activación de la función del ácido carboxílico en (VII) o se hace reaccionar con el cloruro de ácido correspondiente de la fórmula (VIII)



donde R² tiene el significado provisto anteriormente

10

y los compuestos resultantes de la fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) solventes y/o (ii) ácidos apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los agentes de reducción apropiados para los pasos del proceso [A] (II) + (III) → (I) y [B] (II) + (IV) → (V) [aminaciones reductoras] con tales objetivos son borohidruros de metal alcalino
 15 habituales, tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio; se da preferencia a usar triacetoxiborohidruro de sodio. La adición de un ácido, tal como ácido acético en particular y/o un agente de deshidratación, por ejemplo un tamiz molecular u ortoformato de trimetilo u ortoformato de trietilo, puede ser ventajosa en estas reacciones.

Los solventes adecuados para estas reacciones son especialmente alcoholes tales como metanol,
 20 etanol, *n*-propanol o isopropanol, éteres tales como éter de diisopropilo, éter de metil *terc*-butilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, solventes apróticos polares tales como acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida (DMF) o mezclas de tales solventes; se da preferencia a usar

tetrahidrofurano. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0°C a +50°C.

Un grupo amino protector habitual tal como *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Z) o (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc) puede ser adecuado para usar como grupo protector PG en el compuesto (IV); se da preferencia a usar *terc*-butoxicarbonilo (Boc). La eliminación del grupo protector en el paso del proceso [B] (V) → (VI) se lleva a cabo mediante métodos conocidos. Por lo tanto, el grupo *terc*-butoxicarbonilo se elimina generalmente mediante el tratamiento con un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un solvente inerte tal como éter de dietilo, 1,4-dioxano, diclorometano o ácido acético. En el caso de benciloxycarbonilo como grupo protector, se elimina preferentemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como paladio sobre carbono activado. El grupo (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo se elimina generalmente con la ayuda de una base amina secundaria tal como dietilamina o piperidina [véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3era edición, Thieme, 2005].

El paso del proceso [B] (VI) + (VII) → (I) [formación de amidas] se lleva a cabo mediante métodos conocidos con la ayuda de un agente de condensación o activación. Tales agentes adecuados son, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α -cloroenaminas tales como 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina, derivados de 1,3,5-triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, compuestos de fósforo tales como anhídrido *n*-propanofosfónico (PPA), cianofosfonato de dietilo, azida de difenilfosforilo (DPPA), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), o compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), opcionalmente en combinación con auxiliares adicionales tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y también como base de un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o una base amina terciaria tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-

metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). El agente de condensación o activación preferido que se utiliza es 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina en combinación con piridina como base o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina.

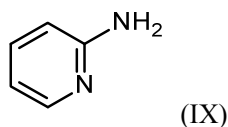
- 5 El proceso alternativo a través del cloruro de carbonilo (VIII) [(VI) + (VIII) → (I)] se lleva a cabo generalmente en presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), piridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN); se da preferencia a usar trietilamina o *N,N*-
10 diisopropiletilamina.

- Los solventes inertes adecuados para estas reacciones que forman amidas son, por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil *terc*-butilo, tetrahidrofuran, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter de bis(2-metoxietil), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, halohidrocarburos tales como diclorometano,
15 triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o solventes apróticos polares tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, butironitrilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropileneurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP); también es posible usar mezclas de tales solventes. Se da preferencia a usar diclorometano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o
20 mezclas de estos solventes. Las reacciones se llevan a cabo generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -20°C a +60°C, preferentemente de 0°C a +40°C.

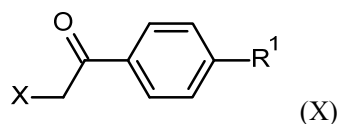
- En los pasos del proceso [B] (VI) + (VII) → (I) y (VI) + (VIII) → (I), el compuesto amina (VI) también puede usarse en la forma de una sal, por ejemplo como clorhidrato o trifluoroacetato. En tal caso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad apropiadamente mayor de la base
25 auxiliar respectiva usada.

Los procesos que se describen anteriormente pueden llevarse a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar); en general, cada una de las reacciones se lleva a cabo a presión atmosférica.

- Por su parte, los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse mediante procesos conocidos en
30 la bibliografía mediante la condensación de 2-aminopiridina (IX)



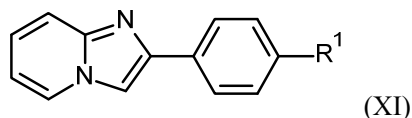
en presencia de una base con un derivado de acetofenona de la fórmula (X)



donde R¹ tiene el significado provisto anteriormente

y

- 5 X representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, para proporcionar una 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina de la fórmula (XI)



donde R¹ tiene el significado provisto anteriormente

- 10 que luego se formula con una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo para proporcionar (II).

- La reacción de condensación (IX) + (X) → (XI) se lleva a cabo generalmente en un solvente alcohólico tal como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol o *n*-butanol, en un éter tal como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil *terc*-butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter de bis(2-metoxietil) o en un solvente aprótico dipolar tal como *N,N*-
15 dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropileneurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP), a una temperatura en el intervalo de +20°C a +120°C; preferentemente, el solvente utilizado es etanol.

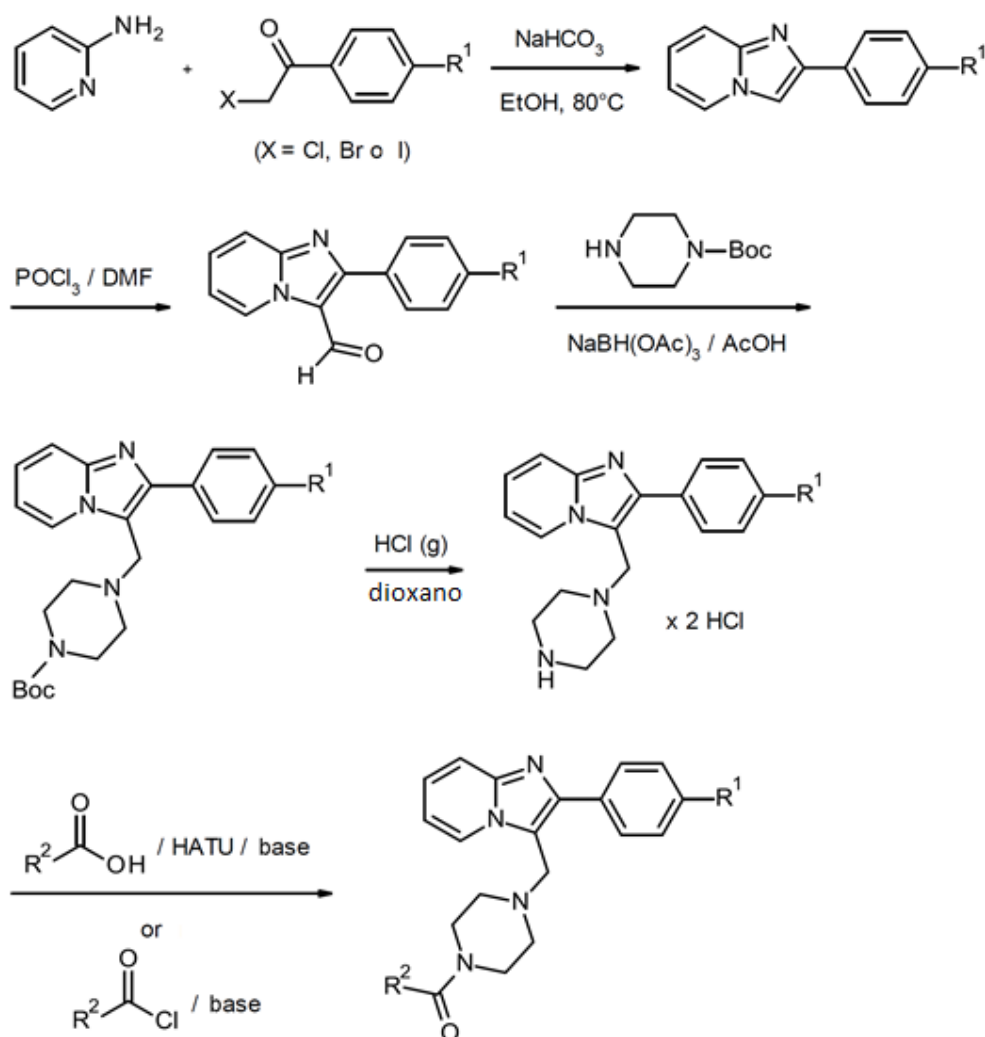
- Las bases adecuadas para esta reacción son en particular bicarbonatos o carbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o carbonato de litio, carbonato
20 de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o ya sea alúmina; se da preferencia a usar bicarbonato de sodio. Opcionalmente, si la temperatura de reacción aumenta de forma correspondiente, la reacción también puede llevarse a cabo sin la adición de una base.

- La formulación regioselectiva (XI) → (II) se lleva a cabo en las condiciones habituales de una
25 reacción Vilsmaier-Haack tratando (XI) con una mezcla preformada de *N,N*-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo que se usa con gran exceso y de manera simultánea también sirve como solvente. La reacción se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0°C a +100°C.

Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (VII), (VIII), (IX) y (X) se encuentran ya sea disponibles comercialmente o descritos como tales en la bibliografía, o pueden prepararse simplemente a partir de otros compuestos disponibles comercialmente por métodos familiares para el experto en la técnica y conocidos de la literatura. Varios procedimientos detallados y referencias adicionales pueden encontrarse en la sección experimental, en la sección de preparación de los compuestos de partida y los intermedios.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1



10

Los compuestos de la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para prevenir y tratar enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son bloqueadores potentes y selectivos de canales TASK-1 y TASK-3 y son por lo tanto adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos y procesos patológicos, en particular los causados por la activación de TASK-1 y/o TASK-3 o por TASK-1 y/o TASK-3 activados y de trastornos secundarios al daño causado por TASK-1 y/o TASK-3.

A efectos de la presente invención, se incluye en particular los trastornos del grupo de trastornos respiratorios y trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como apnea obstructiva del sueño (en adultos y niños), ronquidos primarios, ronquidos obstructivos (síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquidos fuertes, síndrome de hipopnea), apnea central del sueño, apneas del sueño combinadas, respiración de Cheyne-Stokes, apnea primaria del sueño en la infancia, evento aparentemente mortal, apnea central del sueño como resultado del uso de medicamentos o el uso de otras sustancias, síndrome de hipoventilación por obesidad, impulso respiratorio central interrumpido, muerte súbita infantil, síndrome de hipoventilación alveolar primaria, hipoxia y apnea posoperatorias, trastornos respiratorios musculares, trastornos respiratorios luego del uso de respiradores a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en montañas altas, enfermedades pulmonares crónicas y agudas con hipoxia e hipercapnia, hipoventilación alveolar no obstructiva relacionada con el sueño y el síndrome congénito de hipoventilación alveolar central.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse adicionalmente para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos tales como demencia, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Wilson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, taupatía, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, atrofia multisistémica, ataxias espinocerebelares, atrofia muscular espinobulbar del tipo Kennedy, ataxia de Friedreich, atrofia dentatorubro-palidoluisiana, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, distrofia neuroaxonal infantil, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, degeneración lobular frontotemporal con sistema ubiquitina proteasoma y encefalopatía familiar con inclusiones de neuroserpina.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de trastornos neuroinflamatorios y neuroinmunológicos del sistema nervioso central (SNC) tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple (encefalomielitis diseminada), mielitis trasnversa, neuromielitis óptica, encefalomielitis diseminada aguda, neuritis óptica, meningitis, encefalitis, enfermedades desmielinizantes y también cambios vasculares inflamatorios en el sistema nervioso central.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos neoplásicos tales como, por ejemplo, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de próstata.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o
5 prevención de arritmias cardíacas, por ejemplo, arritmias auriculares y ventriculares, defectos de la conducción tales como bloqueos aurículo-ventriculares de primer a tercer grado, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles AV juntales, síndrome del seno enfermo, síncope y taquicardia de reentrada del
10 nódulo AV.

Otros trastornos cardiovasculares en los cuales pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención son, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, pectoris de angina estable y no estable, presión sanguínea alta (hipertensión), hipertensión pulmonar-arterial (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), hipertensión
15 renal, trastornos vasculares cardíacos y periféricos, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (SCA), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía del Bóxer, aneurismas, shocks tal como shock cardiogénico, shock séptico o shock anafiláctico, además trastornos tromboembólicos e isquemias tales como la isquemia de miocardio, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques
20 isquémicos y transitorios, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, perturbaciones circulatorias periféricas, daño por reperfusión, trombosis venosa y arterial, microalbuminuria, insuficiencia de miocardio, disfunción endotelial, daño micro y macrovascular (vasculitis) y
25 también para prevenir restenosis, por ejemplo, luego de terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (ACTP), trasplantes cardíacos y operaciones de bypass.

En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" comprende tanto las formas crónicas y agudas de insuficiencia cardíaca, y también tipos de enfermedades específicas o
30 relacionadas con la misma, tales como, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca asociada con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica,
35 insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide,

estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos de válvula cardíaca combinados, inflamación de miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca del diabético, cardiomiopatía del alcohólico, trastornos de almacenamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

- 5 Los compuestos de la invención pueden ser usados adicionalmente para tratar y/o prevenir trastornos asmáticos de distinta gravedad con características intermitentes o persistentes (asma refractivo, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por medicamentos -o polvo), distintas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica) o bronquiectasis, neumonía, enfermedad del pulmón de granjero y
- 10 relacionadas, tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal (que incluye rinitis relacionada con medicamentos, rinitis vasomotórica y rinitis alérgica estacional, por ejemplo, fiebre del heno) y pólipos.

- Los compuestos de la invención también son adecuados para tratar y/o prevenir trastornos renales, en particular insuficiencia renal y falla de los riñones. En el contexto de la presente invención, los
- 15 términos "insuficiencia renal" y "falla de los riñones" comprenden tanto las manifestaciones crónicas y aguda de las mismas y también los trastornos renales subyacentes o relacionados tales como la hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, trastornos nefropáticos tales como enfermedad renal congénita y primaria, nefritis, trastornos
- 20 renales inmunológicos tales como rechazo de trasplante renal y trastornos renales inducidos por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que puede caracterizarse con un diagnóstico, por ejemplo, por una menor excreción de creatinina y/o agua inusual, concentraciones de urea,
- 25 nitrógeno, potasio y/o creatinina en sangre inusualmente elevadas, actividad modificada de las enzimas renales, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmolaridad de la orina o volumen de la orina modificado, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en los glomerulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de compuestos de la invención para tratar y/o prevenir las secuelas de la
- 30 insuficiencia renal, por ejemplo, hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, perturbaciones de electrolitos (por ejemplo, hipercalcemia, hiponatremia) y perturbaciones en el metabolismo óseo y de carbohidratos.

- Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del tracto urogenital, tal como, por ejemplo, síndrome benigno de próstata (SBP),
- 35 hiperplasia benigna de próstata (HBP), agrandamiento benigno de próstata (ABP), obstrucción del

orificio de salida de la vejiga (OOV), síndromes del tracto urinario inferior (STUI), vejiga hiperactiva neurogénica (VHN), incontinencia, tal como, por ejemplo, incontinencia urinaria combinada, incontinencia urinaria urgente, incontinencia urinaria por estrés o incontinencia urinaria por reflujo (IUC, IUU, IUS, IUS), dolor pélvico y también disfunción eréctil y

5 disfunción sexual femenina.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adicionalmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunes tales como, por ejemplo, trastornos reumatoideos, trastornos oculares inflamatorios, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar grave (ALI),

10 deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por el humo de cigarrillo), fibrosis quística (FQ), sepsis (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, uforitis, salpingitis y vulvovaginitis y también para el tratamiento y/o prevención de

15 trastornos fibróticos de los órganos internos tales como, por ejemplo, el pulmón, corazón, riñón, médula espinal y especialmente el hígado, de fibrosis dermatológicas y de trastornos oculares fibróticos. En el contexto de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" incluye en particular trastornos tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis de endomiocardio, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico como

20 resultado de la diabetes, fibrosis de médula espinal, fibrosis peritoneal y trastornos fibróticos similares, escleroderma, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica, nevus, retinopatía del diabético, vitroretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoidosis). Los compuestos de la invención pueden ser utilizados de igual forma para promover la mejora de heridas, para controlar la cicatrización postoperatoria, por ejemplo, luego de las operaciones de

25 glaucoma y cosméticamente para la piel envejecida o queratinizada.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de arteriosclerosis, trastornos del metabolismo de lípidos y dislipidemias (hipolipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterinemia, abetalipoproteinemia, sitosterolemia), zantomatosis, enfermedad de Tangier,

30 adiposidad, obesidad, trastornos metabólicos (síndrome metabólico, hiperglicemia, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y secuelas diabéticas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), anemias tales como anemias hemolíticas, en particular hemoglobinopatías tales como anemia de células falciformes y talasemias, anemias megalobásticas, anemias por

35 deficiencia de hierro, anemias por pérdida grave de sangre, anemias de desplazamiento y anemias aplásicas, de trastornos del tracto gastrointestinal y el abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis,

esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, pruritis anal, diarrea, enfermedad celiaca, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), trastornos del sistema nervioso central (apoplejía, epilepsia, depresión), trastornos inmunes, trastornos de la tiroides (hipertireosis), trastornos cutáneos (psoriasis, acné, eccema, 5 neurodermitis, múltiples formas de dermatitis, queratitis, bulosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfoma, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), trastornos oculares inflamatorios (sacoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveitis, corioditis, oftalmítis), trastornos virales (causados por influenza, adeno y coronavirus, por ejemplo VPH, CMVH, VIH, SARS), de 10 trastornos del esqueleto óseo y articulaciones y musculoesqueléticos, de cambios inflamatorios de las arterias (múltiples formas de arteritis tales como endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis de células gigantes y arteritis granulomatosa y el síndrome de Horto, el síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu), síndrome de Muckle-Well, enfermedad de Kikuchi, policondritis, 15 escleroderma y también otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico, por ejemplo, cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, por reacciones de rechazo luego de trasplantes de órganos y para la cicatrización de heridas y angiogénesis, especialmente en el caso de heridas crónicas.

En virtud de su perfil de propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención son 20 preferentemente adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apneas obstructivas y centrales del sueño y también ronquidos primarios y obstructivos, para el tratamiento y/o prevención de las arritmias cardíacas y también para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos, neuroinflamatorios y neuroinmunológicos.

25 Las enfermedades mencionadas anteriormente bien caracterizadas en los humanos también pueden aparecer con una etiología comparable en otros mamíferos y pueden tratarse de igual forma con los compuestos de la presente invención.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibir, retrasar, 30 comprobar, aliviar, atenuar, restringir, reducir, suprimir, repeler o curar una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud, o el desarrollo, transcurso o evolución de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se utiliza aquí como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" y "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener

una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de tales estados y/o síntomas de tales estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud puede ser parcial o completo.

- 5 La presente invención por lo tanto proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para tratar y/o prevenir trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.

- 10 La presente invención además proporciona un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método para tratar y/o prevenir los trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.

- 15 La presente invención además proporciona un método para tratar y/o prevenir trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente, utilizando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o si es necesario, en combinación con una o más sustancias activas desde el punto de vista farmacológico adicionales, siempre y cuando esta combinación no produzca efectos secundarios indeseables o inaceptables. Por consiguiente, la presente invención además proporciona medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y uno o más ingredientes activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o prevención de los trastornos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de combinación de ingredientes activos adecuados con este fin incluyen:

- 20
- estimulantes respiratorios tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, teofilina, doxapram, nicetamida o cafeína;
 - psicoestimulantes tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, modafinil o armodafinil;
 - anfetaminas y derivados de anfetaminas tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, anfetamina, metanfetamina o metilfenidato;
- 25
- inhibidores de la reabsorción de serotonina, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina o trazodona;
- 30

- precursores de la serotonina tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, L-triptofano;
- inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, venlafaxina o duloxetina;
- antidepresivos serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, mirtazapina;
- inhibidores selectivos de la reabsorción de noradrenalina, tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, reboxetina;
- antidepresivos tricíclicos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, amitriptilina, protriptilina, doxepina, trimipramina, imipramina, clomipramina o desipramina;
- agonistas alfa2-adrenérgicos, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, clonidina;
- agonistas GABA, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, baclofen;
- simpatomiméticos alfa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, xilometazolina, oximetazolina, fenilefrina, nafazolina, tetrizolina o tramazolina;
- glucocorticoides tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, fluticason, budesonida, beclometasona, mometasona, tixocortol o triamcinolona;
- agonistas de receptores canabinoides;
- inhibidores de carboanhidrasa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, acetazolamida, metazolamida o diclofenamida;
- antagonistas de receptores de opioides y benzodiacepina tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, flumazenil, naloxona o naltrexona;
- inhibidores de colinesterasa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, neostigmina, piridostigmina, fisostigmina donepezil, galantamina o rivastigmina;
- antagonistas de • *N*-metil-D-aspartato y glutamato tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, amantadina, memantina o sabeluzol;
- antagonistas de receptores de nicotina;
- antagonistas de receptores de leucotrieno tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, montelukast o tripelukast;
- antagonistas de receptores de dopamina, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, derivados de dromperidona, metoclopramida o benzamida, butirofenona o fenotiazina;
- supresores del apetito, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, sibutramina, topiramato, fentermina, inhibidores de lipasa o antagonistas de receptores de canabinoides.

- inhibidores de bomba de protones, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol o rabeprazol;
- nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprusido de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
- 5 • compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) y/o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5, tales como, sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;
- activadores independientes de hemo y NO de ciclase de guanilato soluble (sGC), tales como en
10 particular, los compuestos descritos en WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- estimuladores dependientes de hemo y NO de ciclase de guanilato soluble (sGC), tales como en particular riociguat, vericiguat y los compuestos descritos en WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO
15 2012/059549;
- análogos de prostaciclina y antagonistas de receptores IP, a modo de ejemplo y con preferencia iloprost, beraprost, treprostinil, epoprostenol o selexipag;
- antagonistas de receptores de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán;
- 20 • compuestos que inhiben la elastasa de neutrófilos humanos (ENH), a modo de ejemplo y con preferencia sivelestat o DX-890 (reltran);
- compuestos que inhiben la degradación y alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMPs), especialmente inhibidores de estromelisina, collagenasas, gelatinasas y agrecanasas (en este contexto
25 particularmente de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y metaloelastasa (MMP-12);
- compuestos que bloquean la unión de serotonina con sus receptores, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor 5-HT_{2B} tal como PRX-08066;
- antagonistas de factores del crecimiento, citocinas y quimiocinas, a modo de ejemplo y con
30 preferencia, antagonistas de TGF-β, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e integrinas;
- compuestos inhibidores de cinasa Rho, a modo de ejemplo y con preferencia fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049;

- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de cinasa, en particular del grupo de inhibidores de tirosina
5 cinasa y/o serina/treonina cinasa, a modo de ejemplo y con preferencia nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib o tandutinib;
- agentes antiobstructivos tal como se usan, por ejemplo, para tratar la enfermedad pulmonar
10 obstructiva crónica (EPOC) o el asma bronquial, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de agonistas administrados por inhalación o de forma sistémica del receptor beta-adrenérgico (beta-mimético) y sustancias anti-muscarinérgicas administradas por inhalación:
- agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos, a modo de
15 ejemplo y con preferencia del grupo de los corticoesteroides administrados de forma sistémica o por inhalación y también fumarato de dimetilo, fingolimod, acetato de glatiramer, β -interferones, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona, inmunoglobulinas, acetilcisteína, montelukast, tielukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxycarbamida, azitromicina, interferon- γ , pirfenidona o etanercept;
- agentes antifibróticos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, antagonistas del
20 receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA-1), inhibidores de CTGF, antagonistas de IL-4, antagonistas de IL-13, antagonistas de TGF- β o pirfenidona;
- agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de agregación de plaquetas, las sustancias anticoagulantes y profibrinolíticas;
- ingredientes activos hipotensivos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de
25 antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides y también los diuréticos; y/o
- compuestos activos que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y con preferencia, del
30 grupo de los agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de

colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a); y/o

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor beta-adrenérgico, a modo de ejemplo y con preferencia
5 albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalin, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol o salmeterol.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarinérgica, a modo de ejemplo y con preferencia bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.

10 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un corticoesteroide, a modo de ejemplo y con preferencia prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, beclometasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.

Se entiende preferentemente que los agentes antitrombóticos son compuestos del grupo de
15 inhibidores de agregación de plaquetas, las sustancias anticoagulantes y profibrinolíticas;

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de plaquetas, a modo de ejemplo y con preferencia aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en
20 combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin o clexane.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa, a modo de ejemplo y con preferencia tirofiban o abciximab.

25 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

30 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y con preferencia coumarina.

- Se entiende preferentemente que los agentes hipotensivos son los compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides y los diuréticos.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y con preferencia nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.

- 10 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, a modo de ejemplo y con preferencia prazosina.

- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueadores de receptores beta, a modo de ejemplo y con preferencia propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran junto con un antagonista de angiotensina AII, donde los ejemplos preferidos son losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embusartan.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y con preferencia enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

- 30 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, a modo de ejemplo y con preferencia espironolactona, eplerenona o finerenona.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, 5 diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamterena.

Se entiende preferentemente que los modificadores del metabolismo de lípidos son compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, los inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o 10 PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa y los antagonistas de lipoproteína(a).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y con preferencia torcetrapib (CP-529 15 414), JTT-705 o la vacuna de CETP (Avant).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con agonista receptor tiroideo tal como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en 20 combinación con un inhibidor de reductasa HMG-CoA de la clase de las estatinas, a modo de ejemplo y con preferencia lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia 25 BMS-188494 o TAK-475.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y con preferencia avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en 30 combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y con preferencia implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma, a modo de ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

- 5 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-delta, a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

- 10 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia orlistat.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, a modo de ejemplo y con preferencia colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

- 15 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

- 20 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), a modo de ejemplo y con preferencia calcio gemcabeno (CI-1027) o ácido nicotínico.

- 25 Se da particular preferencia a las combinaciones de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo formado por estimulantes respiratorios, psicoestimulantes, inhibidores de la reabsorción de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, estimulantes de sGC, antagonistas de receptores mineralcorticoides, fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y fármacos citotóxicos.

- 30 Si se necesita, las sustancias de acuerdo con la invención también pueden usarse junto con el uso de uno o más dispositivos o auxiliares técnicos médicos, siempre y cuando esto no produzca efectos secundarios indeseados e inaceptables. Los dispositivos y auxiliares médicos adecuados para tal aplicación combinada son, a modo de ejemplo y con preferencia:

- dispositivos de ventilación con presión positiva de las vías respiratorias, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, dispositivos CPAP (*presión positiva continua de las vías respiratorias*), dispositivos BiPAP (*presión positiva binivel de las vías respiratorias*) y dispositivos IPPV (*ventilación con presión positiva intermitente*);
- 5 • neuroestimuladores del nervio hipogloso;
- auxiliares intraorales tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, correctores de protrusión;
- válvulas nasales desechables;
- stents nasales.

- 10 La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, generalmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y su uso a los efectos antes mencionados.

- Los compuestos de la invención pueden actuar de forma sistémica o local. A estos efectos, pueden administrarse de forma adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral, parenteral, pulmonar,
- 15 intrapulmonar (inhalación), nasal, intranasal, faríngea, lingual, sublingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica o como implante o stent.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

- Las formas de administración adecuadas para administración oral son las que funcionan de acuerdo
- 20 con la técnica previa y liberan los compuestos de la invención rápidamente y/o de forma modificada y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, por ejemplo, tabletas (tabletas recubiertas o no recubiertas, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución tardía o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la invención), tabletas o películas/oblatos que se desintegran
- 25 rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), tabletas recubiertas con azúcar, gránulos, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- La administración parenteral puede eludir el paso de absorción (por ejemplo, darse de forma intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluir una absorción (por
- 30 ejemplo, darse por inhalación, de forma intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral

incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son formas de medicamentos inhalables (que incluyen inhaladores de polvos, nebulizadores, aerosoles medidos), gotas nasales, soluciones o pulverizadores, pulverizadores de garganta, tabletas, películas/oblatos o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oído u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o stents.

10 Se da preferencia a la administración oral, intravenosa, intranasal y faríngea.

De acuerdo con una modalidad, la administración se realiza de forma intranasal. De acuerdo con una modalidad, la administración intranasal se realiza con la ayuda de gotas nasales o un pulverizador nasal. De acuerdo con una modalidad, la administración intranasal se realiza con la ayuda de un pulverizador nasal.

15 Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto puede lograrse de forma conocida en sí misma mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes incluyen portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectación (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinadores (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

25 En general, se ha descubierto que es ventajoso en el caso de la administración parenteral administrar cantidades de alrededor de 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la dosis es de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente alrededor de 0,01 a 20 mg/kg y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

30 De acuerdo con una modalidad, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día. De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 1 µg a 250 µg por día. De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 1 µg a 120 µg por día.

De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra de forma intranasal una vez por día, antes de irse a dormir. De acuerdo con una modalidad, la dosis de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra una vez por día, en cada caso la mitad en cada orificio nasal.

5 De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis de alrededor de 0,1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra una vez por día antes de irse a dormir, en cada caso la mitad en cada orificio nasal.

De todas formas puede ser necesario desviarse de las cantidades establecidas, específicamente como función del peso corporal, vía de administración, respuesta individual al ingrediente activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante el cual se lleva a cabo la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente menos que el mínimo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos el límite máximo mencionado puede superarse. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser recomendable dividir las en varias dosis individuales durante el día.

10

15

Los ejemplos de trabajo que siguen ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
Ac	acetilo
ac.	acuoso, solución acuosa
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
br.	amplio (en la señal NMR)
Ej.	Ejemplo
Bu	butilo
C	concentración
ca.	alrededor de
cat.	catalítico
CI	ionización química (en MS)
D	doblete (en NMR)
D	día(s)
DCI	ionización química directa (en MS)

Dd	doblete o dobletes (en NMR)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Dq	doblete de cuartetos (en NMR)
Dt	doblete de tripletes (en NMR)
EI	ionización por impacto de electrones (en MS)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en MS)
Et	etilo
H	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
iPr	isopropilo
conc.	concentrada (en el caso de una solución)
LC	cromatografía líquida
LC-MS	cromatografía líquida - espectrometría de masas acopladas
Lit.	Referencia de bibliografía
M	multiplete (en NMR)
Me	metilo
Min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
Pr	propilo
Q	cuartete (en NMR)
cuant.	cuantitativo (en rendimiento químico)
RP	fase inversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC, LC-MS)
S	singlete (en NMR)
T	triplete (en NMR)
tBu	<i>tert</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta

v/v relación volumen a volumen (de una solución)

tog. junto

Métodos LC-MS y HPLC:

Método 1 (LC-MS):

Instrumento: Sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8
5 μm , 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99% fuerza ácido fórmico, fase móvil
B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99% fuerza ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90% A $\rightarrow$ 1,2 min
5% A $\rightarrow$ 2,0 min 5% A; temperatura: 50°C; velocidad de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208-
400 nm.

Método 2 (LC-MS):

10 Instrumento MS: Thermo Scientific FT-MS; UHPLC instrumento Thermo Scientific UltiMate
3000; columna: Waters HSS T3 C18 1,8 μm , 75 mm x 2,1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01%
ácido fórmico, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,01% ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% B
 $\rightarrow$ 2,5 min 95% B $\rightarrow$ 3,5 min 95% B; temperatura: 50°C; velocidad de flujo: 0,90 ml/min;
detección UV: 210-300 nm.

15 **Método 3 (LC-MS):**

Instrumento MS: Waters Micromass QM; instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna:
Agilent ZORBAX Extend-C18 3,5 μm , 50 mm x 3,0 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol
carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% A $\rightarrow$ 0,2 min 98%
A $\rightarrow$ 3,0 min 5% A $\rightarrow$ 4,5 min 5% A; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 1,75 ml/min;
20 detección UV: 210 nm.

Método 4 (LC-MS):

Instrumento MS: Waters Micromass Quattro Micro; instrumento HPLC: Waters UPLC Acquity;
columna: Waters BEH C18 1,7 μm , 50 mm x 2,1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol
formato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95% A $\rightarrow$ 0,1 min 95% A
25 $\rightarrow$ 2,0 min 15% A $\rightarrow$ 2,5 min 15% A $\rightarrow$ 2,51 min 10% A $\rightarrow$ 3,0 min 10% A; temperatura: 40°C;
velocidad de flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 5 (LC-MS):

Instrumento: Agilent MS Quad 6150 con HPLC Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC
HSS T3 1,8 μm , 50 mm x 2,1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99% fuerza ácido
30 fórmico, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de 99% fuerza ácido fórmico; gradiente: 0,0

min 90% A → 0,3 min 90% A → 1,7 min 5% A → 3,0 min 5% A; velocidad de flujo: 1,20 ml/min; temperatura: 50°C; detección UV: 205-305 nm.

Método 6 (HPLC preparativa):

- Instrumento: Abimed Gilson 305; columna: Reprosil C18 10 µm, 250 mm x 30 mm; fase móvil A: agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min 10% B, 3-27 min 10% B → 95% B, 27-34,5 min 95% B, 34,5-35,5 min 95% B → 10% B, 35,5-36,5 min 10% B; velocidad de flujo: 50 ml/min; temperatura ambiente, detección UV: 210 nm.

Detalles adicionales:

- La descripción de los patrones de acoplamiento de las señales ¹H NMR que siguen está orientada por la apariencia visual de las señales en cuestión y no corresponde necesariamente a una interpretación estricta, físicamente correcta. En general, el cambio químico establecido refiere al centro de la señal en cuestión; en el caso de los multipletes amplios, en general se proporciona un intervalo.

Los puntos de fusión y los intervalos de los puntos de fusión, si se establecen, no están corregidos.

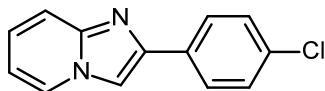
- En los casos donde los productos de reacción se obtuvieron mediante trituración, agitación o recristalización, fue frecuentemente posible aislar cantidades adicionales del producto del licor madre respectivo mediante cromatografía. Sin embargo, a continuación se prescinde de una descripción de esta cromatografía a menos que gran parte del rendimiento total solo haya podido aislarse en este paso.
- Todos los reactivos cuya preparación no se describa explícitamente en la presente a continuación se compraron comercialmente de fuentes generalmente accesibles. Para todos los otros reactivos cuya preparación no se describe asimismo en la presente a continuación y que no se obtuvieron comercialmente o se obtuvieron de fuentes que no son generalmente accesibles, se proporciona una referencia a la referencia a la bibliografía publicada donde se describe su preparación.

25

Materiales de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina

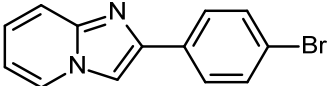
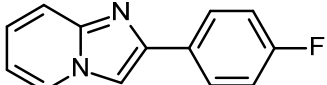


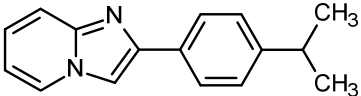
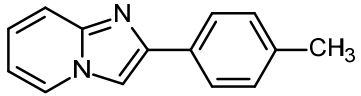
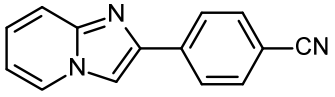
Se agregó 10,95 g (130 mmol) de bicarbonato de sodio a una solución de 20 g (85,65 mmol) de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona y 8,87 g (94,22 mmol) de piridina-2-amina en 200 ml de etanol y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La reacción se hizo enfriar en primer lugar hasta temperatura ambiente y luego hasta 0°C (baño de hielo). El precipitado resultante se filtró y se lavó varias veces con una mezcla de etanol/agua (2:1). El sólido luego se secó a presión reducida a 40°C durante la noche. Esto proporcionó 19,8 g del producto diana, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

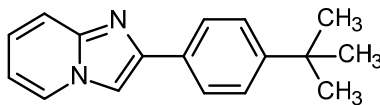
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 6,87-6,94 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (d, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,58 min; m/z = 229/231 (M+H)⁺.

De manera análoga al Ejemplo 1A, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida mencionados en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
2A	2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona y piridina-2-amina	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): 6,88-6,94 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R _t = 0,63 min; m/z = 273/275 (M+H) ⁺ .
3A	2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y piridina-2-amina	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm): 6,90 (t, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 8,00 (dd, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,52 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R _t = 0,49 min; m/z = 213 (M+H) ⁺ .

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
4A	2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 2-bromo-1-(4-isopropilfenil)etanona y piridina-2-amina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,23 (d, 6H), 2,85-2,96 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,51 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,68 min; m/z = 237 (M+H)⁺.
5A	2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 2-bromo-1-(4-metilfenil)etanona y piridina-2-amina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,33 (s, 3H), 6,88 (t, 1H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,50 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,49 min; m/z = 209 (M+H)⁺.
6A	4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo  a partir de 4-(bromoacetil)benzonitrilo y piridina-2-amina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 6,94 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (s, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,51 min; m/z = 220 (M+H)⁺.

Ejemplo 7A2-(4-*terc*-Butilfenil)imidazo[1,2-a]piridina

- 5 Una mezcla de 1 g (5,67 mmol) de 1-(4-*terc*-butilfenil)etanona, 1,23 g (13,05 mmol) de piridina-2-amina y 1,728 g (6,81 mmol) de yodo se agitó a una temperatura de 120°C durante 2 horas. Luego

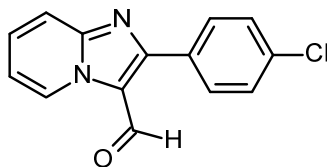
se agregó 15 ml de agua y 8,51 ml de 1 N de solución de hidróxido de sodio acuosa y la mezcla se agitó a 100°C durante una hora adicional. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó alrededor de 100 ml de agua y alrededor de 100 ml de acetato de etilo. Luego de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage 100 g KP-sil; velocidad de flujo: 100 ml/ min; gradiente fase móvil: 1,3 min ciclohexano/acetato de etilo 92:8 → durante 13 min ciclohexano/acetato de etilo 34:66 → 2,6 min ciclohexano/acetato de etilo 34:66). Esto proporcionó 970 mg (3,87 mmol, 68% de teoría) del compuesto diana.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,32 (s, 9H), 6,88 (t, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,51 (d, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; m/z = 251 (M+H)⁺.

Ejemplo 8A

2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído



15

300 ml de DMF se enfriaron hasta 0°C. Luego se agregó lentamente 44 ml (470,08 mmol) de oxicloruro de fósforo gota a gota. La solución de reacción luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una hora adicional. Luego se agregó 43 g (188,03 mmol) de 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina un poco por vez. Durante la adición, la solución de reacción se calentó hasta 35°C. Luego de finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se agregó lentamente a 3 litros de agua helada. El sólido resultante se filtró con succión, se lavó varias veces con agua y se secó en un gabinete de secado a alto vacío a 40°C durante la noche. Esto proporcionó 39,6 g (154,27 mmol, 82% de teoría) del producto diana.

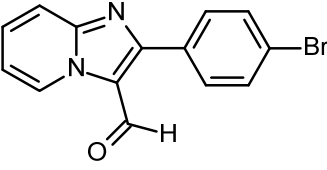
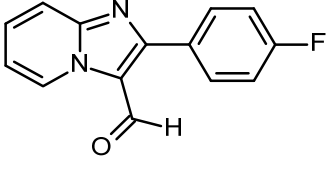
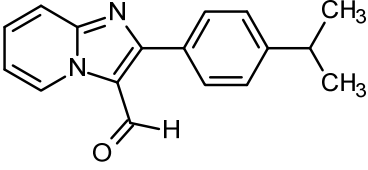
20

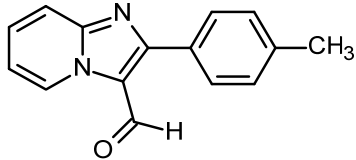
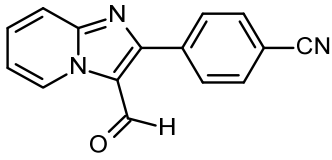
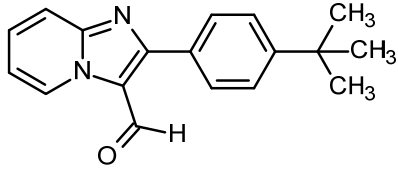
25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 7,37 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,90-7,99 (m, 3H), 9,58 (d, 1H), 10,02 (s, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; m/z = 257/259 (M+H)⁺.

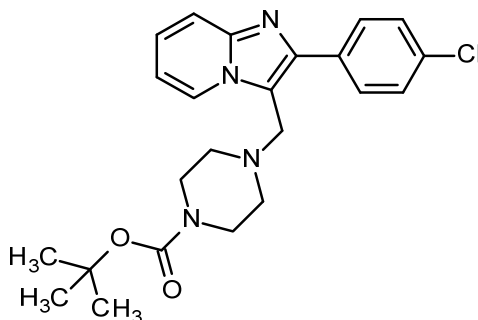
De manera análoga al Ejemplo 8A, se prepararon los siguientes compuestos a partir del material de partida mencionado en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / material de partida	Datos analíticos
9A	2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído  a partir de 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 7,35 (t, 1H), 7,72-7,80 (m, 3H), 7,85-7,95 (m, 3H), 9,58 (d, 1H), 10,02 (s, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,76 min; m/z = 301/303 (M+H)⁺.
10A	2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído  a partir de 2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 7,32-7,45 (m, 3H), 7,77 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,99 (dd, 2H), 9,58 (d, 1H), 10,01 (s, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min; m/z = 241 (M+H)⁺.
11A	2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído  a partir de 2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,27 (d, 6H), 2,93-3,05 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 9,58 (d, 1H), 10,03 (s, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; m/z = 265 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / material de partida	Datos analíticos
12A	2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído  a partir de 2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,41 (s, 3H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,77-7,86 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 9,60 (d, 1H), 10,02 (s, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min; m/z = 237 (M+H)⁺.
13A	4-(3-formilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo  a partir de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 7,38 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 9,59 (d, 1H), 10,05 (s, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,77 min; m/z = 248 (M+H)⁺.
14A	2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído  a partir de 2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridina	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,35 (s, 9H), 7,35 (t, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,89-7,97 (m, 1H), 9,59 (d, 1H), 10,04 (s, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 2,13 min; m/z = 279 (M+H)⁺.

Ejemplo 15A

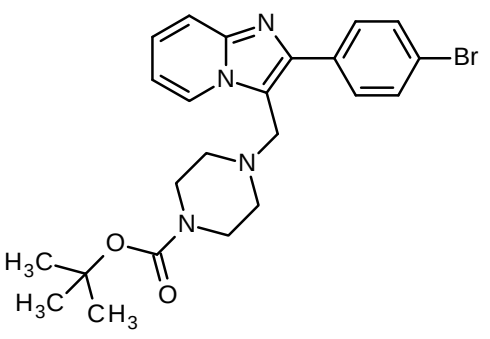
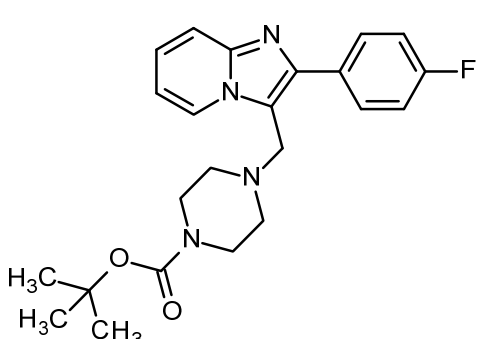
4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

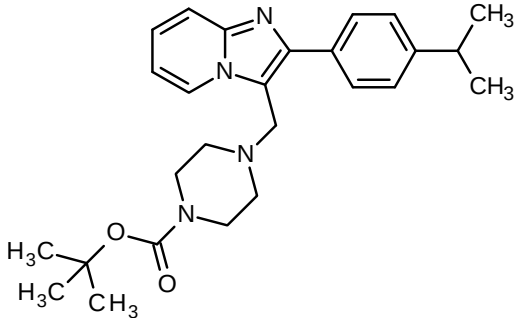
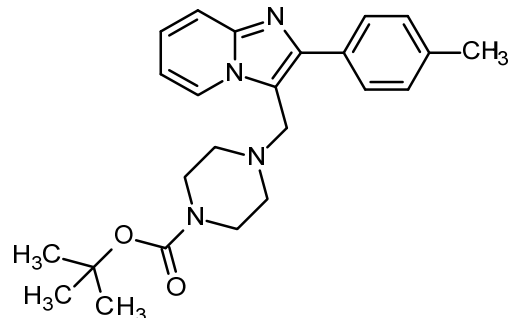


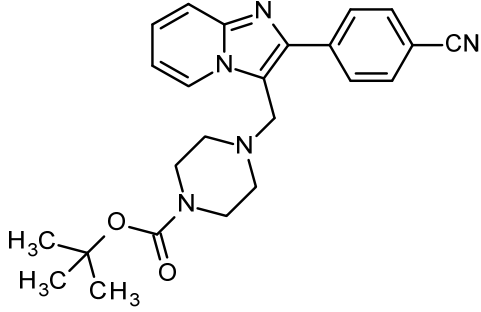
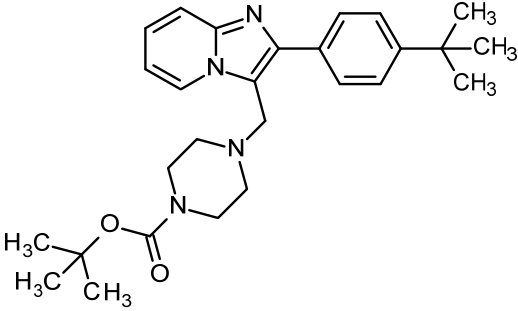
- En argón y a temperatura ambiente, se disolvió 1 g (3,90 mmol) de 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído en 20 ml de THF, y se agregó 1,45 g (7,79 mmol) de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 0,45 ml (7,79 mmol) de ácido acético. Posteriormente, se agregó 2,48 g de triacetoxiborohidruro de sodio (11,69 mmol) un poco por vez y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de finalizar la reacción, se agregó agua lentamente y con cuidado gota a gota (evolución de gas) y luego se agregó acetato de etilo. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida en un evaporador giratorio. El residuo resultante se aplicó a gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Esto proporcionó 1,27 g (2,97 mmol, 76% de teoría) del compuesto diana.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1,38 (s, 9H), 2,31-2,44 (m, 4H), 3,22-3,32 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,99 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,56 (d, 1H).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,85 min; m/z = 427/429 (M+H)⁺.

- De manera análoga al Ejemplo 15A, se prepararon los siguientes compuestos a partir de los materiales de partida mencionados en cada caso:

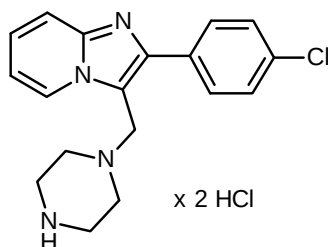
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
16A	4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  a partir de 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído y piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,38 (s, 9H), 2,31-2,44 (m, 4H), 3,21-3,32 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,99 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; m/z = 471/473 (M+H)⁺.
17A	4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  a partir de 2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído y piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,38 (s, 9H), 2,34-2,44 (m, 4H), 3,21-3,32 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,98 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,30 (t, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,88-7,97 (m, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; m/z = 411 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
18A	4-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  a partir de 2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído y piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,25 (d, 6H), 1,38 (s, 9H), 2,34-2,44 (m, 4H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 4H), parcialmente escondido por la señal de agua), 4,00 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,54 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; m/z = 435 (M+H)⁺.
19A	4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  a partir de 2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído y piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,38 (s, 9H), 2,36 (br. s, 7H), 3,22-3,34 (m, 4H), parcialmente escondido por la señal de agua), 3,99 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,53 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; m/z = 407 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
20A	4- {[2-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  a partir de 4-(3-formilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo y piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,38 (s, 9H), 2,35-2,44 (m, 4H), 3,23-3,35 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de agua), 4,03 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,60 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,54 min; m/z = 418 (M+H)⁺.
21A	4- {[2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo  a partir de 2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído y piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,33 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 2,35-2,45 (m, 4H), 3,22-3,35 (m, 4H, escondido por la señal de agua), 4,00 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,54 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,72 min; m/z = 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 22A

Diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina

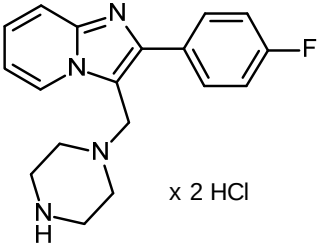
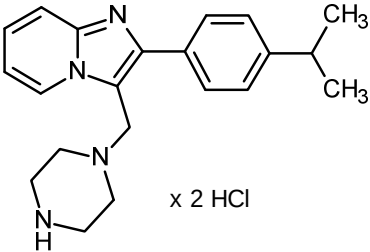


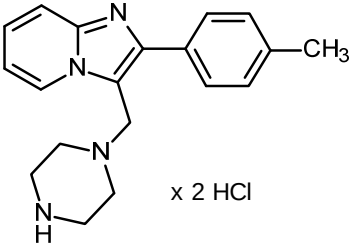
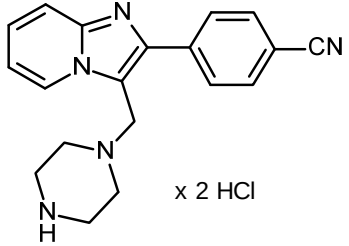
Con agitación, se agregó, 41,11 ml de 4 M de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano a 2,34 g (5,48 mmol) de 4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter de dietilo y se secó a alto vacío a 40°C. Esto proporcionó 2,48 g del producto diana, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

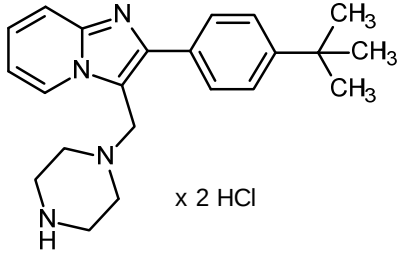
10 LC/MS [Método 1]: $R_t = 0,35$ min; $m/z = 327/329$ (M+H)⁺

De manera análoga al Ejemplo 22A, se prepararon los siguientes compuestos a partir del material de partida mencionado en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / material de partida	Datos analíticos
23A	Diclorhidrato de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina a partir de 4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	LC-MS (Método 1): $R_t = 0,38$ min; $m/z = 371/373$ (M+H)⁺.

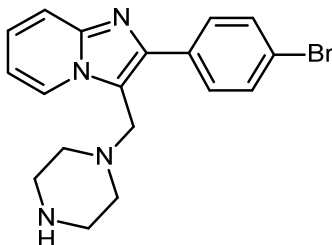
Ejemplo	Nombre / estructura / material de partida	Datos analíticos
24A	Diclorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	LC-MS (Método 1): $R_t = 0,21 \text{ min}$; $m/z = 311 (M+H)^+$.
25A	Diclorhidrato de 2-(4-isopropilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 4-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	LC-MS (Método 1): $R_t = 0,46 \text{ min}$; $m/z = 335 (M+H)^+$.

Ejemplo	Nombre / estructura / material de partida	Datos analíticos
26A	Diclorhidrato de 2-(4-metilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	LC-MS (Método 1): $R_t = 0,23 \text{ min}$; $m/z = 307 (M+H)^+$.
27A	Diclorhidrato de 2-(4-cianofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de 4-{[2-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo	LC-MS (Método 1): $R_t = 0,30 \text{ min}$; $m/z = 318 (M+H)^+$.

Ejemplo	Nombre / estructura / material de partida	Datos analíticos
28A	Diclorhidrato de 2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina  x 2 HCl a partir de 4- {[2-(4-<i>terc</i>.-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil} piperazina-1-carboxilato <i>terc</i>-butilo	LC-MS (Método 4): $R_t = 1,54 \text{ min}$; $m/z = 349 (M+H)^+$.

Ejemplo 29A

2-(4-Bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina

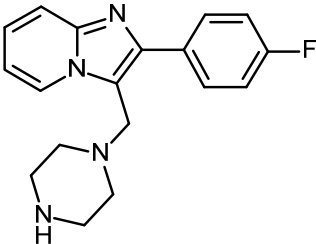


- 5 Se disolvió 8,60 g (19,36 mmol) de diclorhidrato de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina en 83 ml de THF, se agregó 13,5 ml (97 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó agua y acetato de etilo a la solución de reacción. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo diez veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y
- 10 se concentraron hasta sequedad a presión reducida en un evaporador giratorio. Esto proporcionó 3,15 g (8,48 mmol, 44% de teoría) del producto diana, que se usó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 2,29-2,43 (m, 4H), 2,61-2,75 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,54 (d, 1H).

- 15 LC-MS (Método 2): $R_t = 0,59 \text{ min}$; $m/z = 371/373 (M+H)^+$.

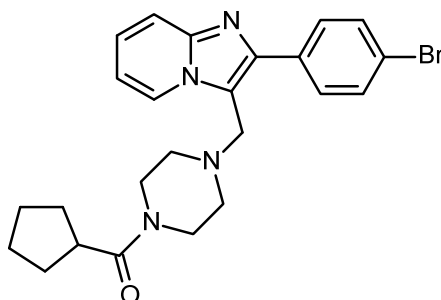
De manera análoga al Ejemplo 29A, se preparó el siguiente compuesto a partir del material de partida mencionado:

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
30A	2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina  a partir de diclorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina	LC-MS (Método 3): $R_t = 1,89$ min; $m/z = 311$ (M+H)⁺.

5 Ejemplos de trabajo:

Ejemplo 1

(4-{[2-(4-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentil)metanona



Método de síntesis 1

- Se disolvió 100 mg (0,27 mmol) de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y 35 μ l (0,32 mmol) de ácido ciclopentanocarboxílico en 2 ml de DMF, y se agregó 133 mg (0,35 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y 94 μ l (0,54 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó luego directamente en sus componentes mediante HPLC

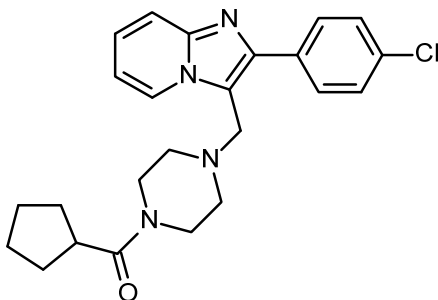
preparativa (Método 6). Esto proporcionó 61 mg (0,13 mmol, 48% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,81$ min; $m/z = 467/469$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,42-1,77 (m, 8H), 2,35-2,46 (m, 4H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 2

(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentil)metanona



10 **Método de síntesis 2**

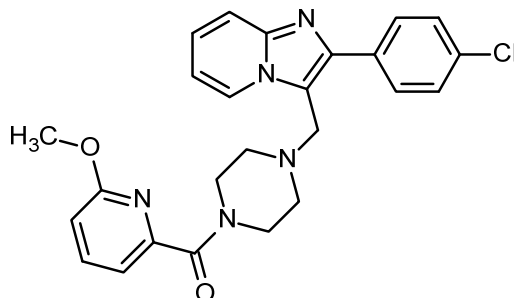
Se disolvió 150 mg (0,38 mmol) de diclorhidrato 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina en 2 ml de DMF, y se agregó 261 μ l (1,50 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 47 mg (0,41 mmol) de ácido ciclopentanocarboxílico y 214 mg (0,56 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó luego directamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 110 mg (0,26 mmol, 69% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,80$ min; $m/z = 423/425$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,42-1,78 (m, 8H), 2,34-2,46 (m, 4H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 3

(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona



Método de síntesis 3

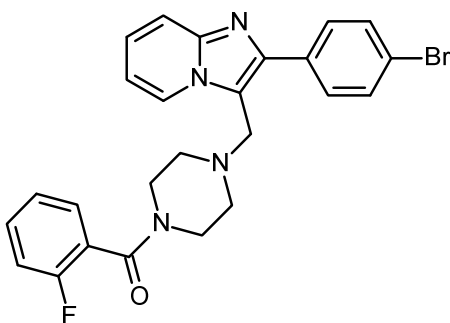
Se disolvió 46 mg (0,30 mmol) de ácido 6-metoxipiridina-2-carboxílico en 1,5 ml de DMF, se agregó 124 mg (0,33 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 100 mg (0,25 mmol) de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y 0,13 ml (0,75 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó luego directamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 81 mg (0,15 mmol, 60% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,74$ min; $m/z = 462/464$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,42-2,48 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,37-3,47 (m, 2H), 3,55-3,67 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 4

(4-{[2-(4-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona



Método de síntesis 4

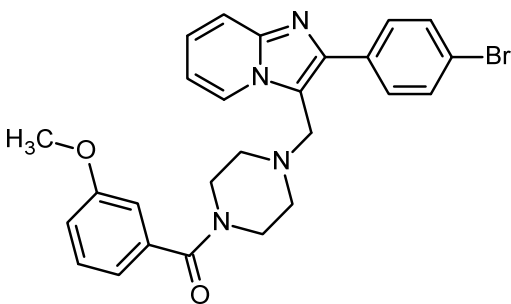
Se absorbió 1,77 g (3,98 mmol) de diclorhidrato de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina en 30 ml de diclorometano, se agregó 2,77 ml (15,90 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego de enfriarse la solución de reacción hasta 0°C, se agregó gota a gota 0,52 ml (4,37 mmol) de cloruro de 2-fluorobenzoilo y la mezcla luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante la noche. Luego de la adición de agua, la solución se agitó en un embudo de separación y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad a presión reducida en un evaporador giratorio. El residuo resultante se aplicó a gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage; fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Esto proporcionó 1,42 g (2,88 mmol, 72% de teoría) del compuesto diana.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,74$ min; $m/z = 493/495$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,36-2,45 (m, 2H), 2,47-2,59 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,13-3,23 (m, 2H), 3,56-3,68 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,23-7,41 (m, 4H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 5

(4-{[2-(4-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona



Método de síntesis 5

Se absorbió 100 mg (0,27 mmol) de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina en 3 ml de diclorometano, se agregó 56 μ l (0,40 mmol) de trietilamina y 1,65 mg (0,01 mmol) de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina y la mezcla se enfrió luego hasta 0°C. Luego se agregó gota a gota 45 μ l (0,30 mmol) de cloruro de 3-metoxibenzoilo con agitación y la mezcla luego se regresó a temperatura ambiente mediante calentamiento y se agitó a esta temperatura durante la noche. Luego de la adición de agua y diclorometano, la fase acuosa resultante se extrajo tres veces más con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se

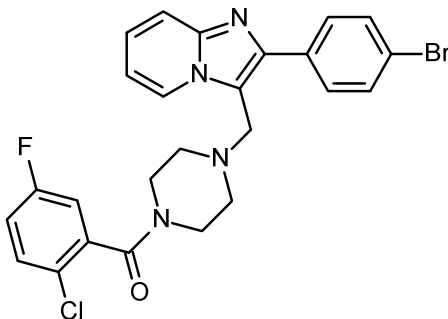
filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida en un evaporador giratorio. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo. Luego de un tiempo breve, se precipitó un sólido de la solución, donde el sólido se filtró con succión, se lavó varias veces con acetonitrilo y luego se secó a alto vacío a 40°C. Esto proporcionó 51 mg del compuesto del título. El licor madre obtenido se concentró en un evaporador giratorio y el residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 23 mg adicionales del compuesto del título. En total se obtuvo 74 mg (0,14 mmol, 54% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,81$ min; $m/z = 505/507$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,35-2,56 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,22-3,38 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,47-3,66 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,86-6,94 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 6

(4-{[2-(4-Bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-cloro-5-fluorofenil)metanona



Método de síntesis 6

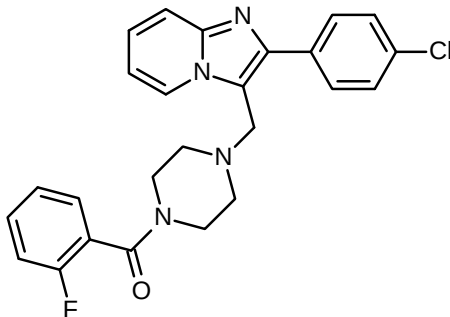
Se absorbió 47 mg (0,27 mmol) of ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico en 1 ml de diclorometano, se agregó 100 mg (0,27 mmol) de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 0,07 ml (0,81 mmol) de piridina y 0,06 ml (0,43 mmol) de 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno, disueltos en 3 ml de diclorometano y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró y el residuo se separó en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 76 mg (0,14 mmol, 52% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0,86$ min; $m/z = 527/529$ (M+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2,38-2,46 (m, 2H), 2,46-2,57 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,06-3,16 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,57 (d, 1H).

Ejemplo 7

5 (4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona



Método de síntesis 7

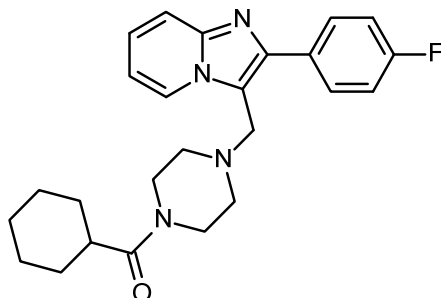
Se disolvió 100 mg (0,25 mmol) de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina en 1,5 ml de DMF, y se agregó 0,17 ml (1,00 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 39 mg (0,28 mmol) de ácido 2-fluorobenzoico y 143 mg (0,38 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó luego directamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 76 mg (0,17 mmol, 68% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,77 min; m/z = 449/451 ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2,35-2,44 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,12-3,23 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,23-7,41 (m, 4H), 7,44-7,56 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo 8

(4-{[2-(4-Fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclohexil)metanona



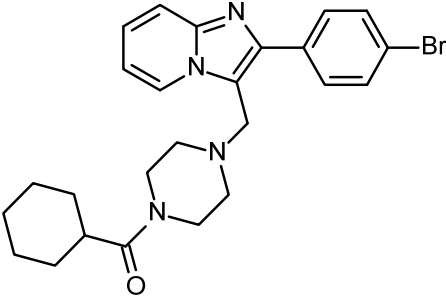
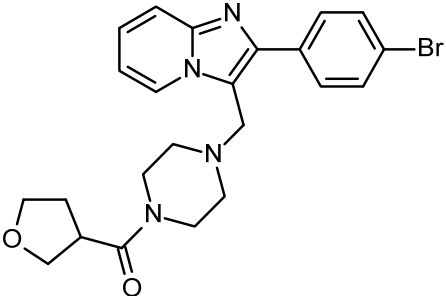
Método de síntesis 8

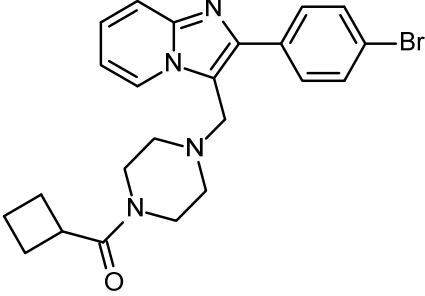
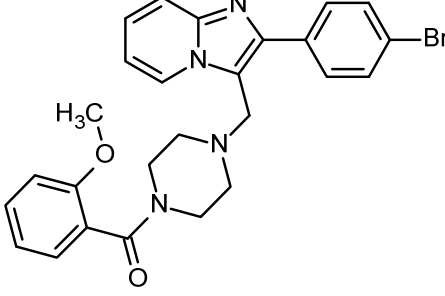
Se disolvió 45 mg (0,35 mmol) de ácido ciclohexanocarboxílico en 1,5 ml de DMF, se agregó 184 mg (0,48 mmol) hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 100 mg (0,32 mmol) de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridina y 0,11 ml (0,64 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó luego directamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 75 mg (0,17 mmol, 53% de teoría) del compuesto del título.

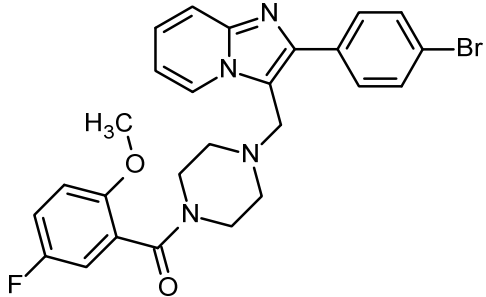
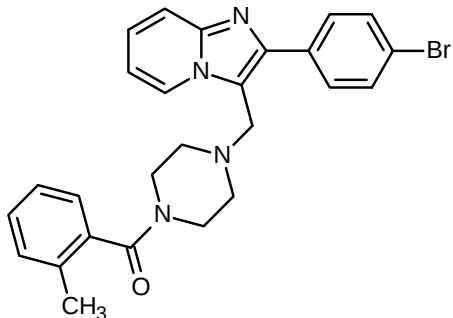
LC-MS (Método 1): $R_t = 0,75$ min; $m/z = 421$ ($M+H$)⁺.

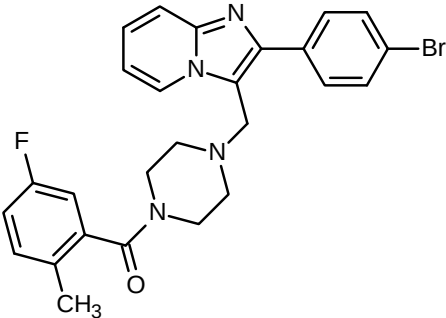
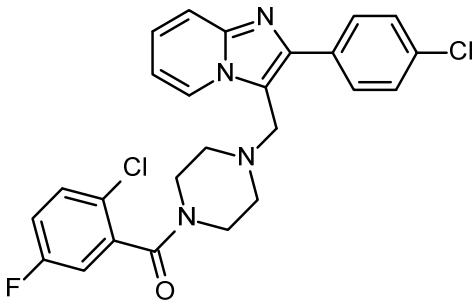
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,06-1,36 (m, 5H), 1,52-1,73 (m, 5H), 2,34-2,47 (m, 4H), 2,47-2,58 (m, 1H, escondido por la señal de DMSO), 3,36-3,48 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 6,97 (td, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,57 (d, 1H).

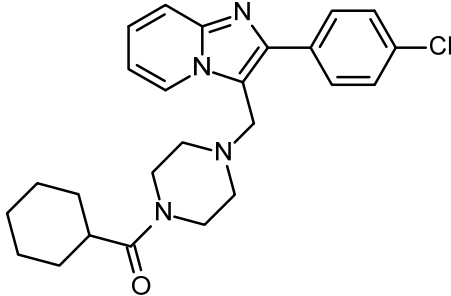
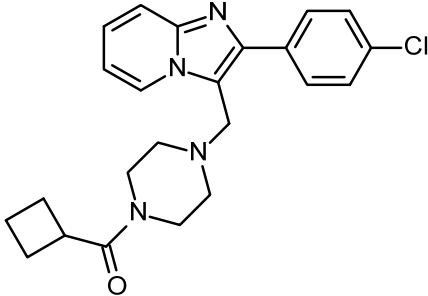
Los siguientes compuestos también se prepararon de acuerdo con los métodos de síntesis 1-8 descritos anteriormente, usando los materiales de partida mencionados en cada caso:

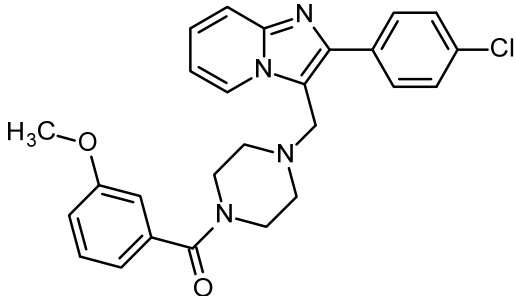
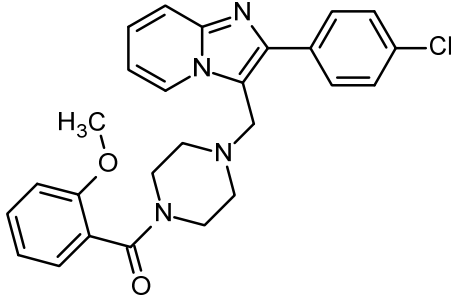
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
9	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclohexil)metanona  a partir de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y cloruro de ciclohexanocarbonilo (de acuerdo con el método de síntesis 5)	LC-MS (Método 1): $R_t = 0,87$ min; $m/z = 481/483$ ($M+H$)⁺.
10	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona  a partir de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo (de acuerdo con el método de síntesis 5)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,91-2,03 (m, 2H), 2,35-2,46 (m, 4H), 3,25-3,36 (m, 1H, escondido por la señal de agua), 3,39-3,50 (m, 4H), 3,60-3,72 (m, 3H), 3,83 (t, 1H), 4,01 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): $R_t = 0,68$ min; $m/z = 469/471$ ($M+H$)⁺.

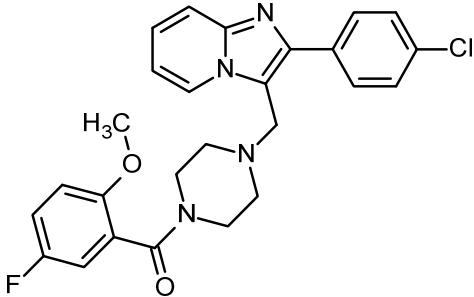
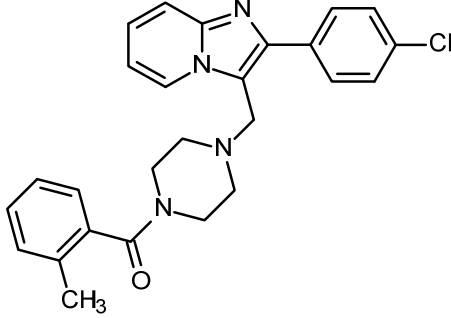
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
11	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclobutil)metanona  a partir de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclobutanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,65-1,77 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,99-2,19 (m, 4H), 2,32-2,43 (m, 4H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 1H, escondido por la señal de agua), 3,35-3,44 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; m/z = 453/455 (M+H)⁺.
12	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metoxifenil)metanona  a partir de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,25-2,44 (m, 2H), 2,44-2,57 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,02-3,13 (m, 2H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,77 min; m/z = 505/507 (M+H)⁺.

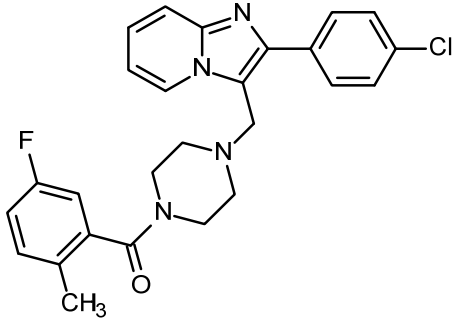
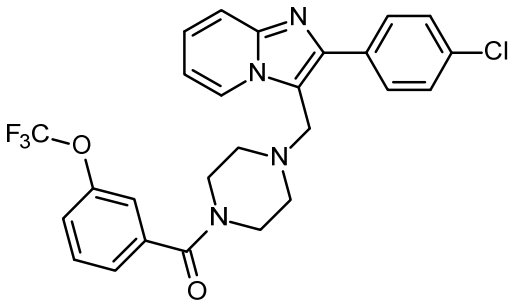
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
13	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluoro-2-metoxifenil)metanona  a partir de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,30-2,43 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,09 (t, 2H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,21 (tt, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; m/z = 523/525 (M+H)⁺.
14	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metilfenil)metanona  a partir de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-metilbenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,20 (s, 3H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,09 (t, 2H), 3,56-3,68 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18-7,34 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,82 min; m/z = 489/491 (M+H)⁺.

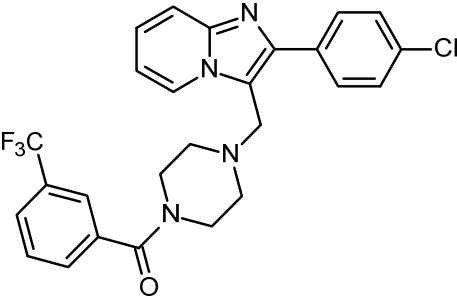
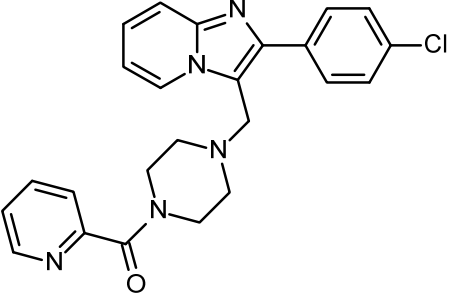
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
15	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluoro-2-metilfenil)metanona  a partir de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 1)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,17 (s, 3H), 2,30-2,57 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,51-3,66 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,13 (tt, 1H), 7,24-7,35 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; m/z = 507/509 (M+H)⁺.
16	(2-cloro-5-fluorofenil)(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,38-2,46 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,82 min; m/z = 483/485 (M+H)⁺.

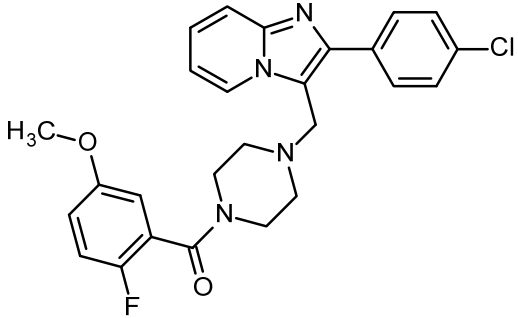
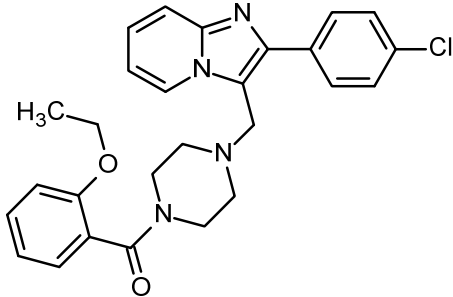
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
17	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclohexil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclohexanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,06-1,37 (m, 5H), 1,52-1,75 (m, 5H), 2,34-2,46 (m, 4H), 2,46-2,58 (m, 1H, escondido por la señal de DMSO), 3,35-3,48 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): <i>R</i>_t = 0,84 min; <i>m/z</i> = 437/439 (M+H)⁺.
18	((4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclobutil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclobutanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,65-1,77 (m, 1H), 1,79-1,94 (m, 1H), 1,98-2,19 (m, 4H), 2,31-2,43 (m, 4H), 3,21-3,35 (m, 3H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,36-3,44 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): <i>R</i>_t = 0,74 min; <i>m/z</i> = 409/411 (M+H)⁺.

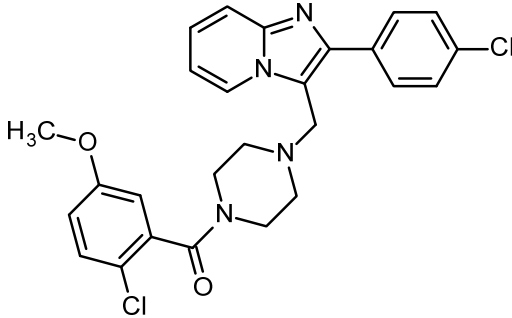
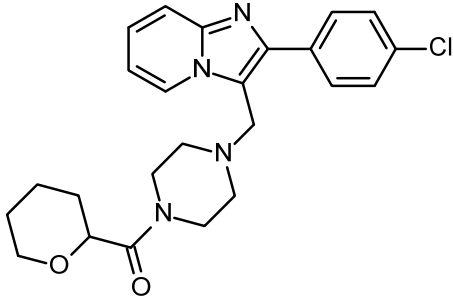
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
19	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-metoxifenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,34-2,59 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSP), 3,20-3,39 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,45-3,67 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,85-6,94 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,77 min; m/z = 461/463 (M+H)⁺.
20	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metoxifenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,26-2,57 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,01-3,14 (m, 2H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,75 min; m/z = 461/463 (M+H)⁺.

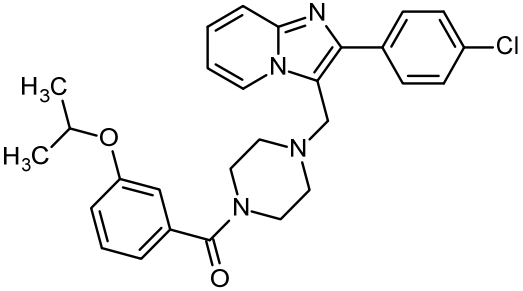
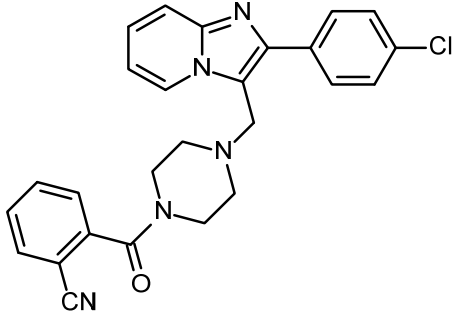
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
21	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluoro-2-metoxifenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-metoxi-5-fluorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,29-2,43 (m, 2H) 2,44-2,58 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,78 min; m/z = 479/481 (M+H)⁺.
22	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metilfenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-metilbenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,20 (s, 3H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,03-3,14 (m, 2H), 3,55-3,69 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18-7,35 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; m/z = 445/447 (M+H)⁺.

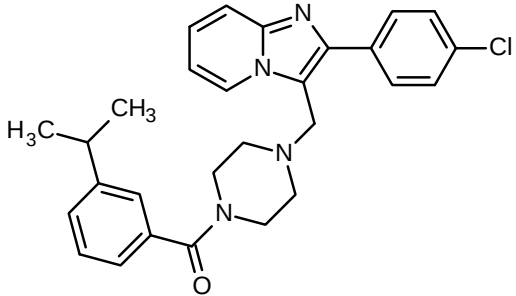
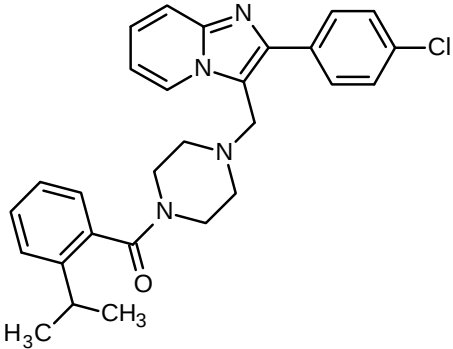
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
23	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(5-fluoro-2-metilfenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 7)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,17 (s, 3H), 2,29-2,57 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,53-3,67 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,13 (tt, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,82 min; m/z = 463/465 (M+H)⁺.
24	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)[3-(trifluorometoxi)fenil]metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-(trifluorometoxi)benzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,37-2,58 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,20-3,35 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,51-3,66 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; m/z = 515/517 (M+H)⁺.

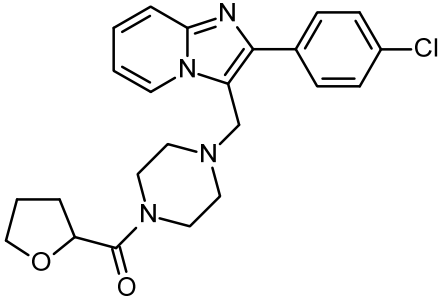
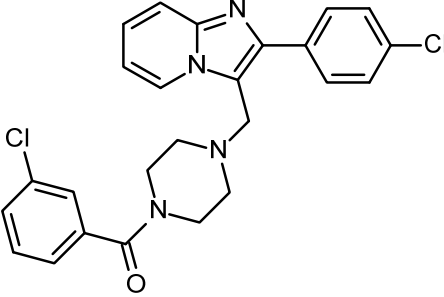
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
25	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)[3-(trifluorometil)fenil]metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-(trifluorometil)benzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,37-2,60 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,20-3,37 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,51-3,69 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,64-7,74 (m, 3H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; m/z = 499/501 (M+H)⁺.
26	((4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(piridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido piridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,37-2,46 (m, 2H), 2,47-2,59 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,86-7,96 (m, 3H), 8,53-8,62 (m, 2H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,63 min; m/z = 432/434 (M+H)⁺.

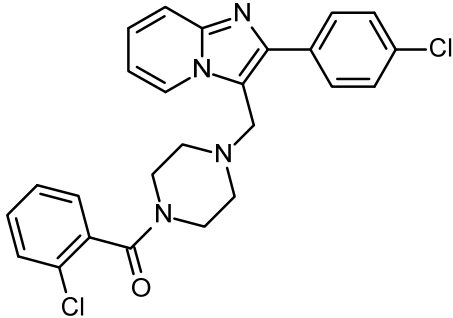
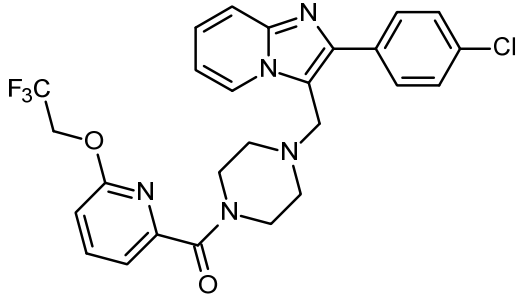
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
27	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluoro-5-metoxifenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,36-2,46 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,54-3,66 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,49 min; m/z = 479/481 (M+H)⁺.
28	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-etoxifenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-etoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,42-2,56 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,00-3,13 (m, 2H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,94-4,10 (m, 4H), 6,91-7,06 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,55 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,50 min; m/z = 475/477 (M+H)⁺.

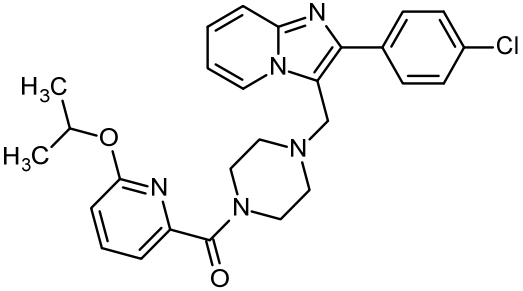
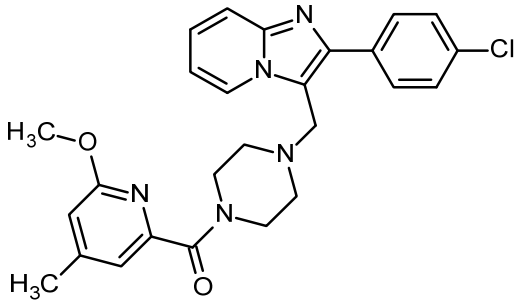
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
29	(2-cloro-5-metoxifenil)(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-cloro-5-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,43 (t, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,11 (t, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,56 min; m/z = 495/496/497 (M+H)⁺.
30	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(tetrahidro-2<i>H</i>-piran-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido tetrahidro-2<i>H</i>-piran-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,37-1,64 (m, 5H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 4H), 3,34-3,50 (m, 5H), 3,82 (d, 1H), 4,01 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 6,98 (td, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,29 min; m/z = 439/441 (M+H)⁺.

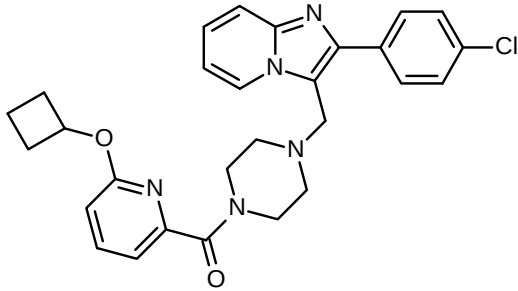
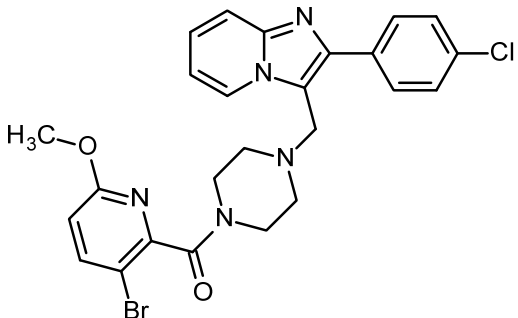
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
31	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-isopropoxifenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-isopropoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,25 (d, 6H), 2,36-2,58 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,21-3,38 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,47-3,66 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,57-4,68 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,56 min; m/z = 489/491 (M+H)⁺.
32	2-[(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)carbonil]benzonitrilo  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-cianobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,42 (br. s, 2H), 2,47-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,17 (br. s, 2H), 3,64 (br. s, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 3H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,87-7,96 (m, 3H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,32 min; m/z = 456/458 (M+H)⁺.

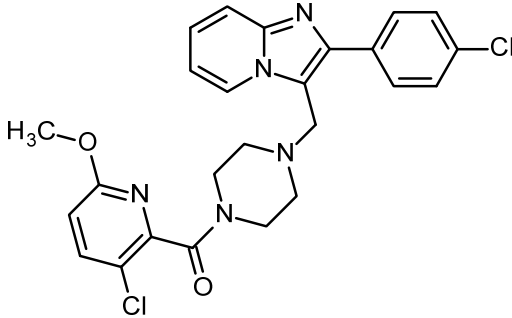
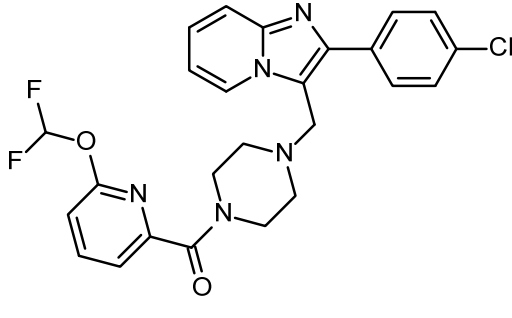
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
33	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-isopropilfenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-isopropilbenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	LC-MS (Método 2): $R_t = 1,72 \text{ min}$; $m/z = 473/475$ $(M+H)^+$.
34	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-isopropilfenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-isopropilbenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 1,15 (t, 6H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,35-2,58 (m, 3H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,00-3,17 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,27-7,41 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): $R_t = 0,93 \text{ min}$; $m/z = 473/475$ $(M+H)^+$.

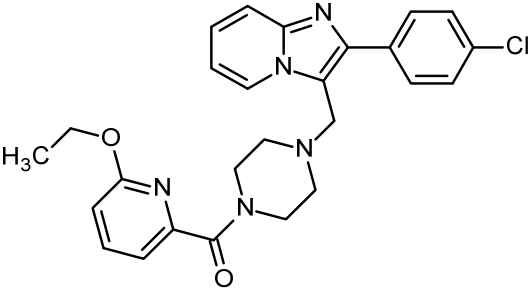
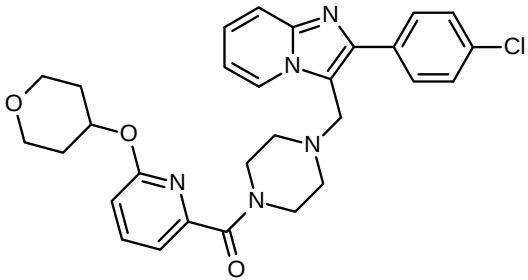
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
35	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,71-1,88 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 4H), 3,27-3,54 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,66-3,80 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,62 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): <i>R</i>_t = 0,64 min; <i>m/z</i> = 425/427 (M+H)⁺.
36	(3-clorofenil)(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-clorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,35-2,58 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,20-3,36 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,47-3,67 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,40-7,56 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 2): <i>R</i>_t = 1,56 min; <i>m/z</i> = 465/466/467 (M+H)⁺.

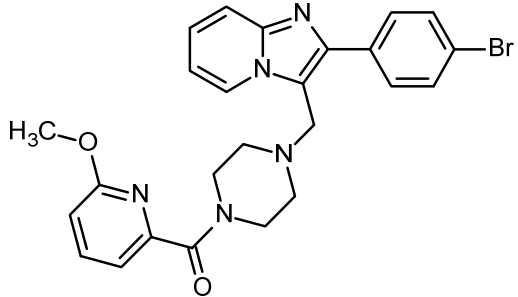
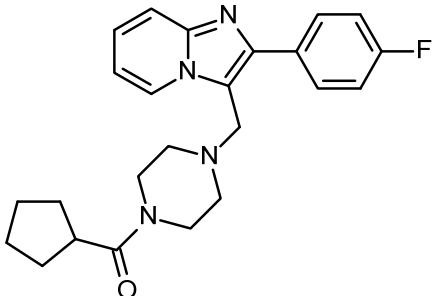
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
37	(2-clorofenil)(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-clorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,31-2,58 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,09 (t, 2H), 3,53-3,68 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,46 min; m/z = 465/466/467 (M+H)⁺.
38	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,45 (br. s, 2H), 2,56 (br. s, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,41 (br. s, 2H), 3,62 (br. s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,95 (q, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,87-7,95 (m, 3H), 8,59 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,60 min; m/z = 530/532 (M+H)⁺.

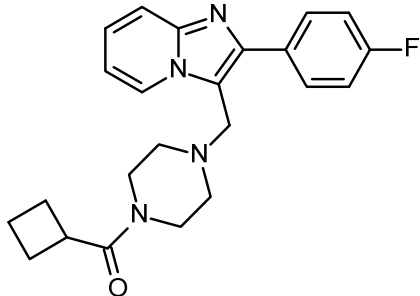
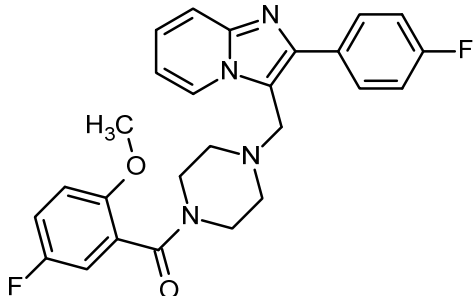
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
39	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-isopropoxipiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-isopropoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,21 (d, 6H), 2,41 (br. s, 2H), 2,57 (br. s, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,39 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,09-5,20 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,98 (td, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,57 min; m/z = 490/492 (M+H)⁺.
40	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-4-metilpiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxi-4-metilpiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,29 (s, 3H), 2,45 (br. s, 2H), 2,48-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,41 (br. s, 2H), 3,59 (br. s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,44 min; m/z = 476 (M+H)⁺.

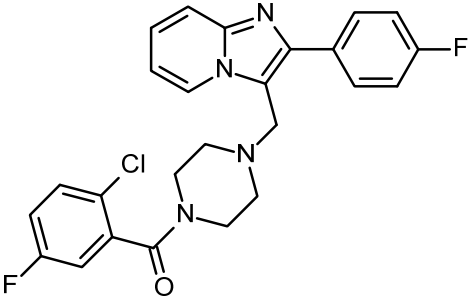
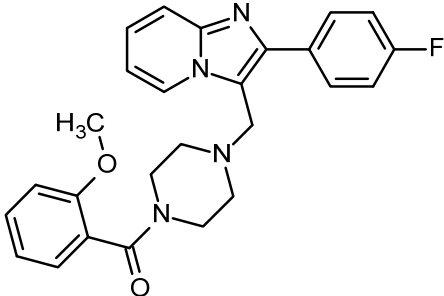
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
41	(4-{{2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil}piperazin-1-il)[6-(ciclobutiloxi)piridin-2-il]metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-(ciclobutiloxi)piridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,50-1,65 (m, 1H), 1,69-1,82 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,46-2,62 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,40 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,98-5,09 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,64 min; m/z = 502/504 (M+H)⁺.
42	(3-bromo-6-metoxipiridin-2-il)(4-{{2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il}metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-bromo-6-metoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,44 (t, 2H), 2,47-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,10 (t, 2H), 3,60 (br. s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,59 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,47 min; m/z = 540/542 (M+H)⁺.

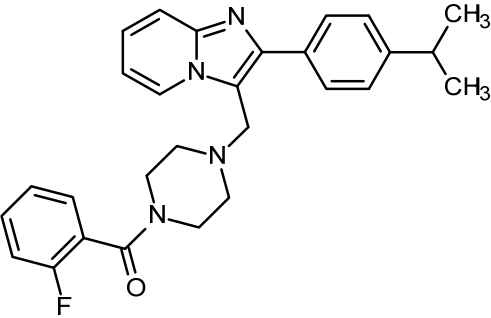
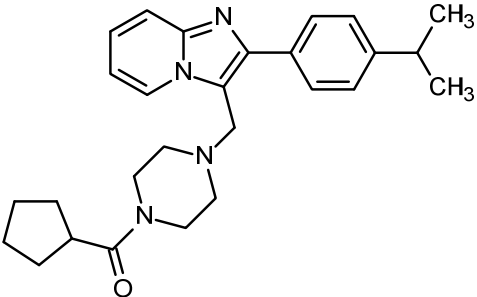
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
43	(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 3-cloro-6-metoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,43 (t, 2H), 2,46-2,57 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,12 (t, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,59 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,44 min; m/z = 496/497/498 (M+H)⁺.
44	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-(difluorometoxi)piridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2,43 (t, 2H), 2,46-2,57 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,12 (t, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,59 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,45 min; m/z = 498/500 (M+H)⁺.

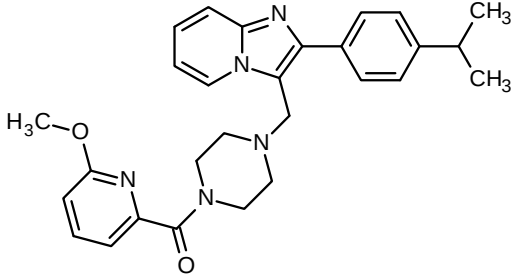
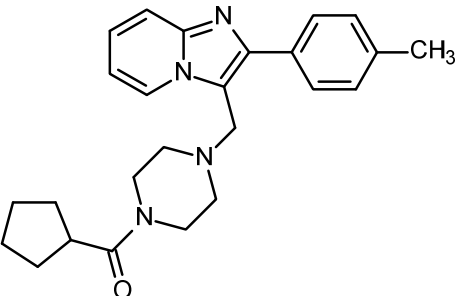
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
45	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-etoxipiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-etoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,27 (t, 3H), 2,44 (br. s, 2H), 2,47-2,59 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,40 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,47 min; m/z = 476/478 (M+H)⁺.
46	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)[6-(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-iloxi)piridin-2-il]metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-(tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-iloxi)piridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1,52-1,64 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 2H), 2,41 (br. s, 2H), 2,57 (br. s, 2H), 3,35-3,46 (m, 4H), 3,61 (br. s, 2H), 3,75-3,84 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,04-5,14 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,59 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,40 min; m/z = 532/534 (M+H)⁺.

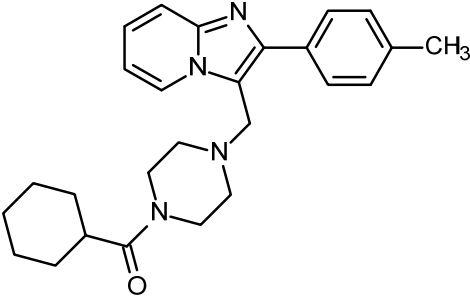
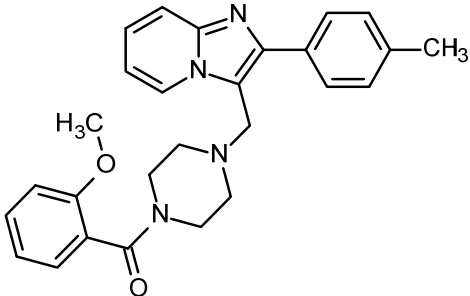
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
47	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,41-2,48 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,42 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; m/z = 506/508 (M+H)⁺.
48	(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentil)metanona  a partir de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclopentanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 8)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,43-1,77 (m, 8H), 2,34-2,46 (m, 4H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,88-7,97 (m, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,70 min; m/z = 407 (M+H)⁺.

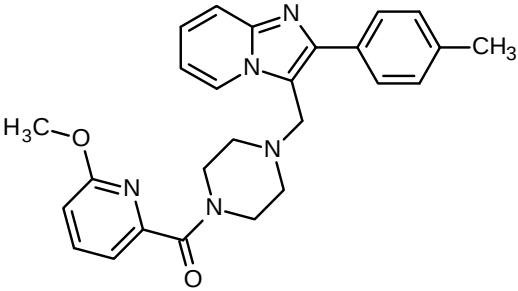
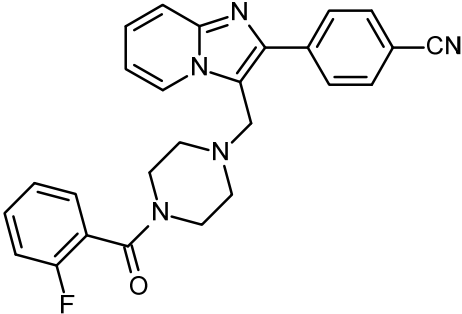
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
49	(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclobutil)metanona  a partir de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclobutanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 8)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,65-1,76 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,98-2,18 (m, 4H), 2,32-2,43 (m, 4H), 3,21-3,35 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de agua), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 6,97 (td, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,87-7,96 (m, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,65 min; m/z = 393 (M+H)⁺.
50	(5-fluoro-2-metoxifenil)(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 8)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,26-2,61 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,03-3,14 (m, 2H), 3,45-3,57 (m, 1H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,31 (t, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,69 min; m/z = 463 (M+H)⁺.

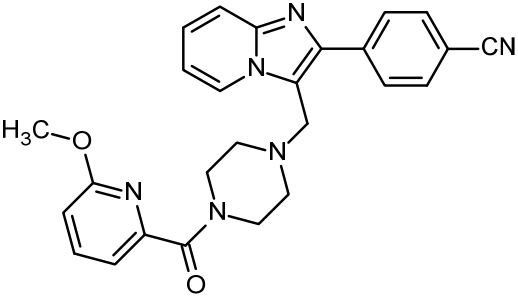
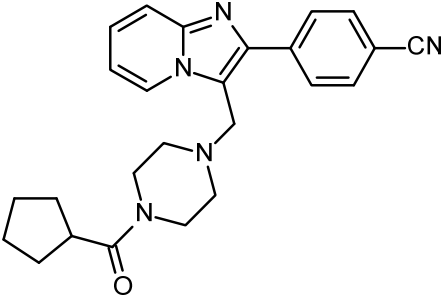
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
51	(2-cloro-5-fluorofenil)(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 8)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,38-2,46 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,06-3,16 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 2H), 8,58 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,74 min; m/z = 467/469 (M+H)⁺.
52	(4-{[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-metoxifenil)metanona  a partir de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 8)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,26-2,36 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,44-2,61 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (t, 3H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,87-7,96 (m, 2H), 8,57 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,67 min; m/z = 445 (M+H)⁺.

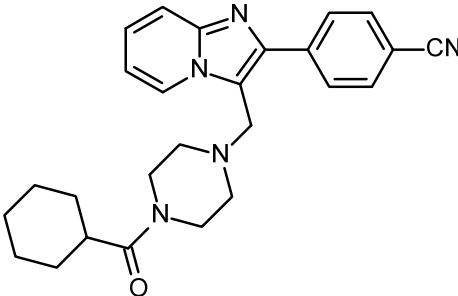
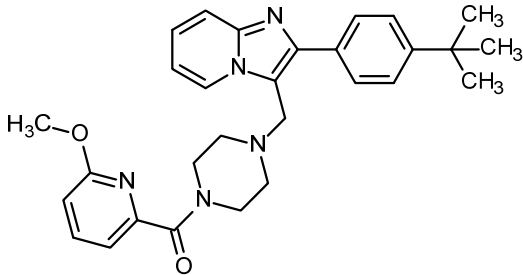
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
53	(2-fluorofenil)(4-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-isopropilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-fluorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,19 (br. s, 2H), 3,62 (br. s, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,80 min; m/z = 457 (M+H)⁺.
54	ciclopentil(4-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-isopropilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclopentanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 1,43-1,78 (m, 8H), 2,35-2,47 (m, 4H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,37-3,50 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,83 min; m/z = 431 (M+H)⁺.

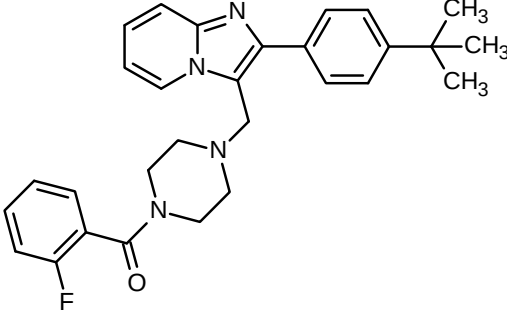
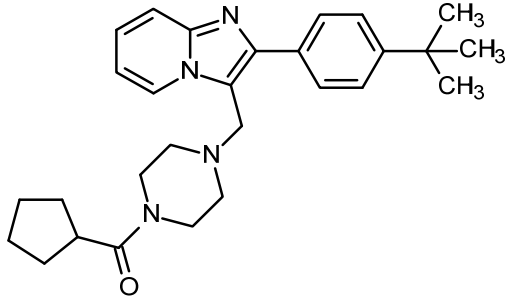
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
55	(4- {[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil} piperazin-1-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-isopropilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,25 (d, 6H), 2,43-2,53 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 1H), 3,42 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,77-7,83 (m, 3H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,42 min; m/z = 470 (M+H)⁺.
56	ciclopentil(4- {[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil} piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-metilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclopentanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,42-1,78 (m, 8H), 2,30-2,45 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 8,55 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; m/z = 403 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
57	ciclohexil(4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-metilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclohexanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,04-1,38 (m, 5H), 1,51-1,73 (m, 5H), 2,29-2,44 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,45-2,57 (m, 1H, escondido por la señal de DMSO), 3,41 (br. s, 4H), 4,00 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 8,55 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; m/z = 417 (M+H)⁺.
58	(2-metoxifenil)(4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-metilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-metoxibenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,24-2,56 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 2,36 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,45-3,57 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,54 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,68 min; m/z = 441 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
59	(6-metoxipiridin-2-il)(4-{[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-metilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 2,44 (br. s, 2H), 2,48-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,60 (br. s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,68 min; m/z = 442 (M+H)⁺.
60	(4-(3-{[4-(2-fluorobenzoil)piperazin-1-il]metil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo  a partir de diclorhidrato de 2-(4-cianofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-fluorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,38-2,46 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,19 (br. s, 2H), 3,62 (br. s, 2H), 4,07 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,22-7,41 (m, 4H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,62 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,35 min; m/z = 440 (M+H)⁺.

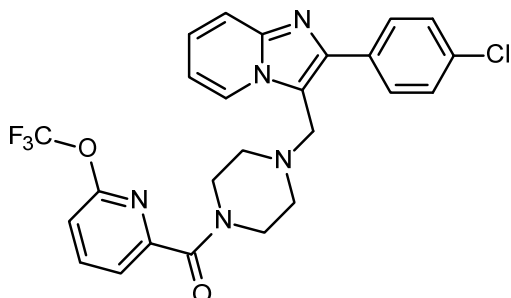
Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
61	4-[3-(4-[(6-metoxipiridin-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzonitrilo  a partir de diclorhidrato de 2-(4-cianofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,41-2,61 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,42 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,62 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,69 min; m/z = 453 (M+H)⁺.
62	4-(3-{[4-(ciclopentilcarbonil)piperazin-1-il]metil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo  a partir de diclorhidrato de 2-(4-cianofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclopentanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,42-1,84 (m, 8H), 2,35-2,47 (m, 4H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,62 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; m/z = 414 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
63	4-(3-{[4-(ciclohexilcarbonyl)piperazin-1-il]metil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo  a partir de diclorhidrato de 2-(4-cianofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclohexanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,07-1,36 (m, 5H), 1,55-1,72 (m, 5H), 2,36-2,46 (m, 4H), 2,47-2,59 (m, 1H, escondido por la señal de DMSO), 3,36-3,48 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 8,61 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,49 min; m/z = 428 (M+H)⁺.
64	(4-{[2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxipiridina-2-carboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 2,38-2,60 (m, 4H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,43 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,76-7,86 (m, 3H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 5): R_t = 1,07 min; m/z = 484 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
65	(4-{[2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-fluorobenzoico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H, escondido por la señal de DMSO), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 2): R_t = 1,53 min; m/z = 471 (M+H)⁺.
66	(4-{[2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(ciclopentil)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido ciclopentanocarboxílico (de acuerdo con el método de síntesis 3)	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,42-1,78 (m, 8H), 2,34-2,47 (m, 4H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 5): R_t = 1,11 min; m/z = 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)[6-(trifluorometoxi)piridin-2-il]metanona



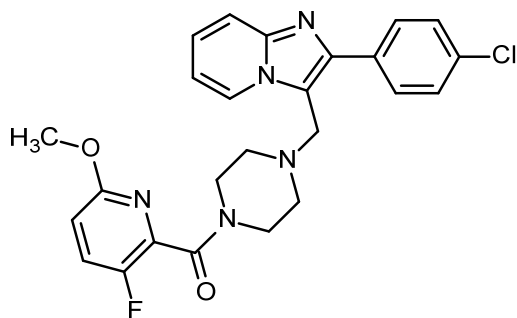
- 5 Se disolvió 75 mg (0,36 mmol) de ácido 6-(trifluorometoxi)piridina-2-carboxílico en 1,8 ml de DMF, se agregó 148 mg (0,39 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 120 mg (0,30 mmol) de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y 0,16 ml (0,90 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se
- 10 agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó luego directamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 112 mg (0,22 mmol, 73% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,55$ min; $m/z = 516/518$ ($M+H$)⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,44 (br. t, 2H), 2,55 (br. t, 2H), 3,37 (br. t, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 4,05 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,14 (t, 1H), 8,58 (d, 1H).
- 15

Ejemplo 68

(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metanona



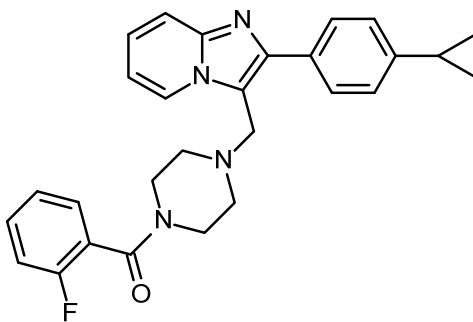
Se disolvió 62 mg (0,36 mmol) de ácido 3-fluoro-6-metoxipiridina-2-carboxílico en 1,8 ml de DMF, se agregó 148 mg (0,39 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se agregó 120 mg (0,30 mmol) de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridina y 0,16 ml (0,90 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se separó luego directamente en sus componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 118 mg de compuesto del título aún contaminado que se volvió a purificar mediante otra HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 91 mg (0,19 mmol, 63% de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 2): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 480/482$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,42 (br. t, 2H), 2,47-2,59 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,23 (br. t, 2H), 3,62 (br. s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,90-7,02 (m, 2H), 7,32 (ddd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,59 (d, 1H).

15 **Ejemplo 69**

(4-{[2-(4-ciclopropilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona

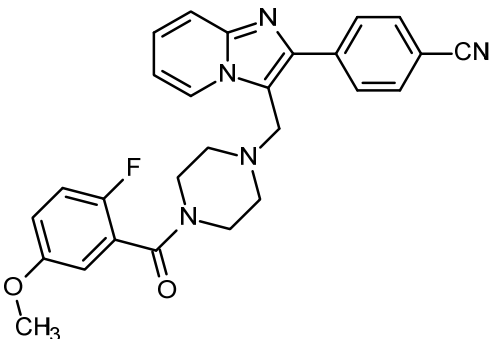


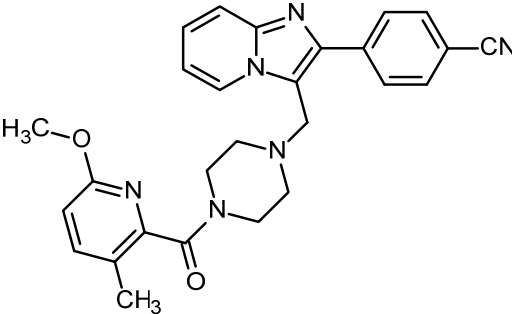
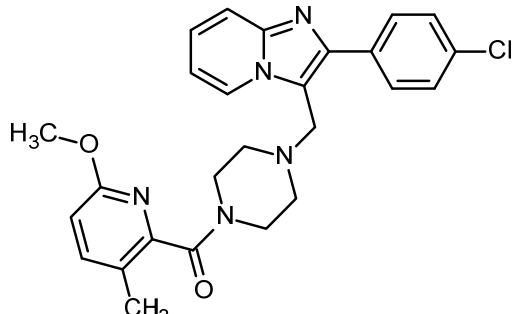
Se absorbió 100 mg (0,20 mmol) de (4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(2-fluorofenil)metanona en 8 ml de tolueno y 0,4 ml de agua. Luego se agregó 35 mg (0,41 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 151 mg (0,71 mmol) de fosfato de potasio, 4,6 mg (0,02 mmol) de acetato de paladio(II) y 11 mg (0,04 mmol) de triciclohexilfosfina de forma sucesiva a la solución de reacción. La solución de reacción luego se calentó lentamente hasta 80°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró inicialmente a través de kieselguhr y luego se separó en componentes mediante HPLC preparativa (Método 6). Esto proporcionó 41 mg (0,09 mmol, 43% de teoría) del compuesto del título.

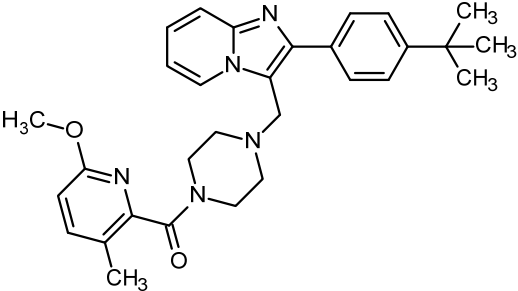
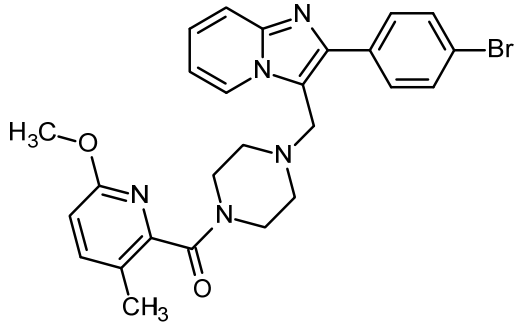
LC-MS (Método 2): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 455$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,68-0,76 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H), 1,13-1,35 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,40 (br. s, 2H), 3,18 (br. s, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 4,02 (s, 2H), 6,95 (td, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,37 (td, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 8,55 (d, 1H).

Los siguientes compuestos también se prepararon de acuerdo con el método de síntesis 7 descrito anteriormente, usando los materiales de partida mencionados en cada caso:

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
70	4-(3-{[4-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)piperazin-1-il]metil}imidazo[1-2-a]piridin-2-il)benzo-nitrilo  a partir de diclorhidrato de 2-(4-cianofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina y ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 2,43 (br. s, 2H), 2,48-2,58 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,15-3,24 (m, 2H), 3,60 (br. s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,61 (d, 1H). LC-MS (Método 2): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 470$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
71	4-[3-(4-[(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)carbonil]piperazin-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzonitrilo  a partir de diclorhidrato de 2-(4-cianofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)-imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxi-3-metilpiridina-2-carboxílico	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,13 (s, 3H), 2,42 (br. t, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,10 (br. t, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,62 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,71 min; m/z = 467 (M+H)⁺.
72	(4-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxi-3-metilpiridina-2-carboxílico	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,13 (s, 3H), 2,40 (br. t, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,10 (br. t, 2H), 3,61 (br. s, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,98 (td, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,59 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,75 min; m/z = 476/478 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre / estructura / materiales de partida	Datos analíticos
73	(4-{[2-(4-<i>terc.</i>-butilfenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-<i>terc.</i>-butilfenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxi-3-metilpiridina-2-carboxílico	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,43 (br. t, 2H), 2,46-2,60 (m, 2H, parcialmente escondido por la señal de DMSO), 3,11 (br. t, 2H), 3,62 (br. s, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,56 (d, 1H). LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; m/z = 498 (M+H)⁺.
74	(4-{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]metil}piperazin-1-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona  a partir de diclorhidrato de 2-(4-bromofenil)-3-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina y ácido 6-metoxi-3-metilpiridina-2-carboxílico	LC-MS (Método 1): R_t = 0,77 min; m/z = 520/522 (M+H)⁺.

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, tal como conoce el experto en la técnica. Los ejemplos de aplicación que siguen a continuación describen la acción biológica de los compuestos de la invención, sin restringir la invención a dichos ejemplos.

B-1. Análisis electrofisiológico *in vitro* de los canales TASK-1 y TASK-3 humanos a través de una técnica de fijación de voltaje con dos electrodos en ovocitos de *Xenopus laevis*

Los ovocitos *Xenopus laevis* se seleccionaron tal como se describe en otras partes de forma ejemplar [Decher *et ál.*, *FEBS Lett.* 492, 84-89 (2001)]. Posteriormente, los ovocitos fueron inyectados con 0,5-5 ng de una solución de ARNc que codifica TASK-1 o TASK-3. Para el análisis electrofisiológico de las proteínas de canal expresadas en los ovocitos, se usa la técnica de fijación de voltaje con dos electrodos [Stühmer, *Methods Enzymol.* 207, 319-339 (1992)]. Las mediciones se llevaron a cabo tal como se describe [Decher *et ál.*, *FEBS Lett.* 492, 84-89 (2001)] a temperatura ambiente (21-22°C) usando amplificador Turbo TEC 10CD (NPI), registrado a 2 kHz y filtrado con 0,4 kHz. La administración de la sustancia se llevó a cabo usando un sistema de perfusión impulsado por gravitación. Aquí, el ovocito se ubica en una cámara de medición y se expone al flujo de solvente de 10 ml/min. El nivel en la cámara de medición se monitorea y regula mediante la succión de la solución utilizando una bomba peristáltica.

La Tabla 1 a continuación muestra la inhibición media máxima, determinada en esta prueba, de los canales TASK-1 y TASK-3 humanos (IC₅₀) mediante los ejemplos de trabajo representativos de la invención:

Tabla 1A

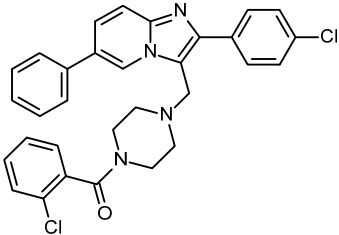
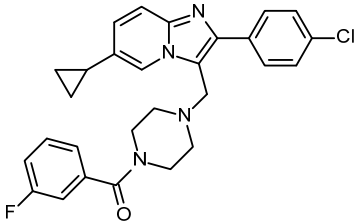
Ejemplo n.º	TASK-1 IC₅₀ [nM]	TASK-3 IC₅₀ [nM]
1	7,9 ± 0,5	1,04 ± 0,23
2	2,8 ± 1,1	21,8 ± 2,1
3	4,2 ± 0,6	27,9 ± 4,0
4	9,7 ± 0,9	15,0 ± 2,1
39	13,4 ± 0,9	6,2 ± 1,1
47	4,9 ± 0,4	2,3 ± 0,3
54	4,3 ± 1,3	38,2 ± 1,4

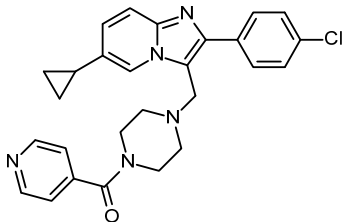
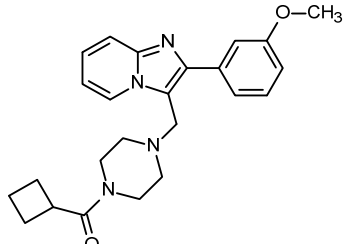
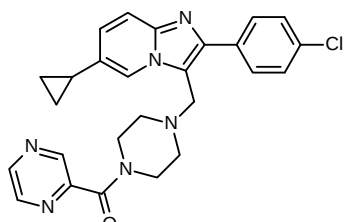
Ejemplo n.º	TASK-1	TASK-3
	IC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]
55	45,0 ± 6,7	79,6 ± 10,8

De los datos de la Tabla 1A se puede concluir que TASK-1 y TASK-3 están bloqueados. Por consiguiente, los resultados de la Tabla 1A confirman el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como inhibidores dobles de TASK-1/3.

A efectos comparativos, algunos otros derivados de {4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]piperazin-1-il}metanona que pueden considerarse representativos de la técnica previa más cercana estructuralmente [véanse los compuestos descritos en WO 2014/187922-A1 como inhibidores de los transportadores de glucosa (GLUT)] también pueden evaluarse en esta prueba respecto de la inhibición de los canales TASK-1 y TASK-3 humanos. Los resultados obtenidos para estos compuestos figuran en la Tabla 1B a continuación:

10 Tabla 1B

Estructura del compuesto comparativo	TASK-1			TASK-3		
	% de inhibición		IC ₅₀	% de inhibición		IC ₅₀
	1 µM	10 µM	[µM]	1 µM	10 µM	[µM]
 (Ejemplo 64 en WO 2014/187922)	6,3 ± 1,4	16,9 ± 3,2	> 30	9,3 ± 3,4	19,4 ± 4,6	> 30
 (Ejemplo 178 en WO 2014/187922)	30,0 ± 3,3	59,9 ± 1,7	> 1	29,7 ± 2,6	56,1 ± 4,6	> 1

Estructura del compuesto comparativo	TASK-1			TASK-3		
	% de inhibición		IC ₅₀	% de inhibición		IC ₅₀
	1 μ M	10 μ M	[μ M]	1 μ M	10 μ M	[μ M]
 (Ejemplo 196 en WO 2014/187922)	47,2 $\pm$ 1,5	49,9 $\pm$ 3,3	> 1	12,1 $\pm$ 1,8	56,1 $\pm$ 2,3	> 1
 (Ejemplo 208 en WO 2014/187922)	49,6 $\pm$ 6,7	75,0 $\pm$ 2,7	> 1	34,6 $\pm$ 3,5	73,6 $\pm$ 3,7	> 1
 (Ejemplo 263 en WO 2014/187922)	27,7 $\pm$ 4,5	55,2 $\pm$ 1,7	> 1	8,1 $\pm$ 2,6	48,2 $\pm$ 4,3	> 10

Por lo tanto, los compuestos comparativos de la técnica previa que figuran en la Tabla 1B tienen, de acuerdo con esta prueba, una actividad inhibitoria considerablemente más débil (menor en alrededor de 1 a 3 órdenes de magnitud) respecto de los canales TASK-1 y TASK-3.

B-2. Inhibición de TASK-1 y TASK-3 recombinantes *in vitro*

- Las investigaciones relativas a la inhibición de los canales TASK-1 y TASK-3 recombinantes se llevaron a cabo usando células CHO transfectadas de forma estable. Aquí, los compuestos de acuerdo con la invención se probaron con la administración de 40 mM de cloruro de potasio en

- presencia de un tinte sensible al voltaje usando el método descrito en detalle en las siguientes referencias [Whiteaker *et ál.*, Validation of FLIPR membrane potential dye for high-throughput screening of potassium channel modulators, *J. Biomol. Screen.* **6** (5), 305-312 (2001); Molecular Devices FLIPR Application Note: Measuring membrane potential using the FLIPR® membrane potential assay kit on Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR®) systems, <http://www.moleculardevices.com/reagents-supplies/assay-kits/ion-channels/flipr-membrane-potential-assay-kits>]. La actividad de las sustancias de prueba se determinó como su capacidad para inhibir una despolarización inducida en las células recombinantes mediante 40 mM de cloruro de potasio. La concentración que puede bloquear la mitad de esta despolarización se denomina IC₅₀.
- 10 La Tabla 2A a continuación muestra los valores IC₅₀ de este ensayo determinados por los ejemplos de trabajo de la invención (algunos como valores promedio de varias determinaciones individuales independientes):

Tabla 2A

Ejemplo n.º	TASK-1 IC₅₀ [nM]	TASK-3 IC₅₀ [nM]	Ejemplo n.º	TASK-1 IC₅₀ [nM]	TASK-3 IC₅₀ [nM]
1	77	17	19	515	300
2	63	20	20	305	52
3	139	28	21	454	150
4	172	46	22	387	140
5	827	380	23	685	160
6	500	360	24	1140	810
7	350	98	25	1900	820
8	893	2500	26	708	590
9	232	200	27	590	120
11	378	240	28	510	14
12	409	71	29	1200	99
13	672	350	30	1800	400
14	481	310	31	2100	1300
15	1170	380	32	430	130
16	304	110	33	2500	2000
17	774	510	34	400	63
18	242	120	35	1250	790

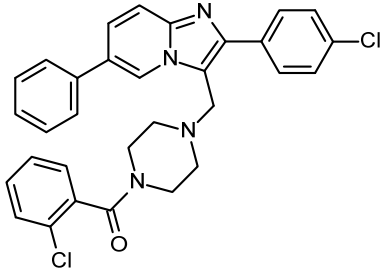
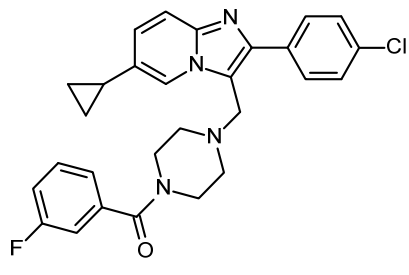
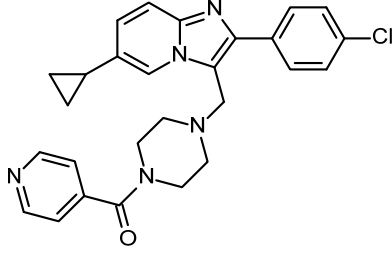
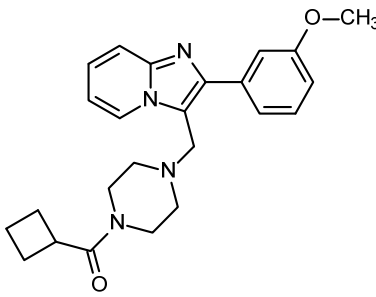
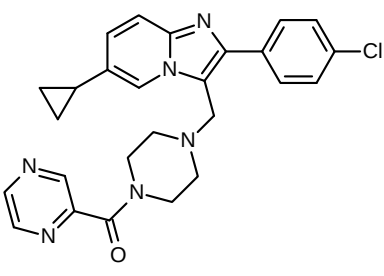
Ejemplo n.º	TASK-1 IC₅₀ [nM]	TASK-3 IC₅₀ [nM]
36	520	190
37	370	60
38	1000	30
39	440	56
40	1000	770
41	1300	190
42	310	13
43	220	10
44	270	17
45	2000	63
46	1200	240
47	140	18
48	551	830
49	1830	1700
50	1620	1400
51	1890	1000
52	1160	560
53	2840	1000
54	479	225
55	490	141

Ejemplo n.º	TASK-1 IC₅₀ [nM]	TASK-3 IC₅₀ [nM]
56	642	700
57	962	2900
58	1910	1900
59	800	430
60	1700	4600
61	2050	1400
62	1200	3100
63	1300	1600
64	510	450
65	1100	750
66	1500	830
67	42	9,4
68	93	5,2
69	66	11
70	1800	350
71	230	16
72	71	3,0
73	170	17
74	67	9,1

De los datos de la Tabla 2A se puede concluir que TASK-1 y TASK-3 están bloqueados. Por consiguiente, los resultados de la Tabla 2A confirman el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como inhibidores dobles de TASK-1/3.

A efectos comparativos, algunos otros derivados de {4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]piperazin-1-il}metanona que pueden considerarse representativos de la técnica previa más cercana estructuralmente [véanse los compuestos descritos en WO 2014/187922-A1 como inhibidores de los transportadores de glucosa (GLUT)] también pueden evaluarse en esta prueba respecto de la inhibición de los canales TASK-1 y TASK-3 recombinantes. Los resultados obtenidos para estos compuestos figuran en la Tabla 2B a continuación:

Tabla 2B

Estructura del compuesto comparativo	Ejemplo n.º en WO 2014/187922	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
	64	30000	2200
	178	30000	4800
	196	30000	30000
	208	30000	30000
	263	30000	5700

Por lo tanto, en esta prueba los compuestos comparativos de la técnica previa que figuran en la Tabla 2B no tienen una actividad significativa, que en el mejor de los casos puede considerarse inespecífica, respecto de TASK-1, y una actividad inhibitoria de débil a insignificante respecto de TASK-3.

5 B-3. Modelo animal de apnea obstructiva del sueño en el cerdo

Utilizando presión negativa es posible inducir el colapso y por lo tanto la obstrucción del tracto respiratorio superior en cerdos anestesiados que respiran de forma espontánea [Wirth *et ál.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013)].

10 Para el modelo se usan cerdos Deutsche Landrasse. Los cerdos son anestesiados y traqueotomizados. Se inserta una cánula en cada una de las partes rostral y caudal de la tráquea. Utilizando un conector en T, se conecta la cánula rostral por un lado a un dispositivo que genera presiones negativas y por otro lado a la cánula caudal. Utilizando un conector en T, la cánula caudal se conecta a la cánula rostral y a un tubo que permite que la respiración espontánea circunvale el tracto respiratorio superior. Al cerrar y abrir los tubos de forma apropiada es posible
15 por lo tanto hacer que el cerdo cambie de una respiración nasal normal a respirar a través de la cánula caudal durante el tiempo en el que el tracto respiratorio superior esté aislado y conectado al dispositivo para generar presiones negativas. La actividad muscular del músculo geniogloso se registra mediante un electromiograma (EMG).

En determinados momentos en el tiempo, se analiza la colapsabilidad del tracto respiratorio superior haciendo que el cerdo respire a través de la cánula caudal y aplicando presiones negativas
20 de -50, -100 -150 cm de cabezal de agua (cm H₂O) al tracto respiratorio superior. Esto tiene como resultado el colapso del tracto respiratorio superior, que se manifiesta como una interrupción del flujo de aire y una caída de la presión en el sistema del tubo. Esta prueba se lleva a cabo antes de la administración de la sustancia de prueba y en determinados intervalos luego de la administración
25 de la sustancia de prueba. Una sustancia de prueba adecuadamente efectiva puede evitar este colapso del tracto respiratorio en la fase inspiratoria.

Luego del cambio de la respiración nasal a respirar a través de la cánula de caudal no es posible medir ninguna actividad del EMG del músculo geniogloso en el cerdo anestesiado. Como prueba adicional, se determina la presión negativa en la cual comienza la actividad del EMG. Si la
30 sustancia de prueba es efectiva, este valor de umbral se pasa a valores más positivos. La prueba se lleva a cabo asimismo antes de la administración de la sustancia de prueba y en determinados intervalos luego de la administración de la sustancia de prueba. La administración de la sustancia de prueba puede ser intranasal, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intragástrica.

C. Ejemplos de trabajo para las composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden convertirse en formulaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

Comprimido:

5 Composición

100 mg del compuesto de la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg of polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

El comprimido pesa 212 mg, tiene un diámetro de 8 mm y un radio de curvatura de 12 mm.

10 Producción:

La mezcla del compuesto de la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5% (p/p) del PVP en agua. Los gránulos se secan y luego se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. La mezcla se comprime en un proceso convencional de formación de comprimidos (véase lo mencionado anteriormente sobre el formato del comprimido) El valor guía

15 de la presión es una fuerza de presión de 15 kN.

Suspensión para administración oral:

Composición

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg of Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, EUA) y 99 g de agua.

20 10 ml suspensión oral corresponden con una única dosis de 100 mg del compuesto de la invención.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto de la invención se agrega a la suspensión. El agua se agrega mientras se agita. La mezcla se agita durante alrededor de 6 h antes de que la hinchazón del Rhodigel esté completa.

25 **Solución para administración oral:**

Composición

500 mg del compuesto de la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden con una única dosis de 100 mg del compuesto de la invención.

Producción:

El compuesto de la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La operación de agitación continúa hasta que la disolución del compuesto de la invención esté completa.

5 **Solución i.v.:**

El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa 5% y/o solución de PEG 400 30%). La solución se somete a filtración estéril y se dispensa en recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

10 **Solución para administración nasal:**

El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, agua purificada, amortiguador de fosfato, amortiguador de citrato). La solución puede contener aditivos adicionales para la isotonización, para la preservación, para ajustar el pH, para mejorar la solubilidad y/o para la estabilización.

15