



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 365 233**

(21) Número de solicitud: **201030377**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/85 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **15.03.2010**

(71) Solicitante/s:

Universidad Autónoma de Madrid (Titular al 50%)
c/ Einstein 3
28049 Madrid, ES
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
(CSIC) (Titular al 50%)

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2011**

(72) Inventor/es: **Samadi, Abdelouahid;**
Chioua, Mourad;
Álvarez Pérez, Mónica;
Soriano Santamaría, Elena;
Valderas Cortina, Carolina;
Marco Contelles, José Luis;
Ríos Salgado, Cristobal de los;
Romero Martínez, Alejandro;
Villarroya Sánchez, Mercedes;
García López, Manuela y
García García, Antonio

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
27.09.2011

(74) Agente: **Pons Ariño, Ángel**

(54) Título: **Derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina como inhibidores de las enzimas colinesterasas y con capacidad neuroprotectora.**

(57) Resumen:

Derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina como inhibidores de las enzimas colinesterasas y con capacidad neuroprotectora. Compuestos heterocíclicos derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina como inhibidores de las enzimas colinesterasas con capacidad neuroprotectora, y por lo tanto, con posible utilidad en el tratamiento de procesos neurodegenerativos, preferiblemente los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington.

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina como inhibidores de las enzimas colinesterasas y con capacidad neuroprotectora.

5 La presente invención se refiere a unos compuestos derivados de 3,5-dicianopiridina, a su procedimiento de obtención y a su uso como inhibidores de las colinesterasas. Además, la presente invención se refiere al uso de dichos compuesto como medicamentos y más preferiblemente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. La presente invención se puede enmarca en el campo de la industria 10 farmacéutica.

Estado de la técnica anterior

15 El progresivo envejecimiento de la población mundial trae consigo la indeseada consecuencia de un aumento de las enfermedades neurodegenerativas y demencias seniles. Entre éstas, la enfermedad de Alzheimer, EA en lo sucesivo, es la enfermedad neurodegenerativa más común, responsable de aproximadamente dos tercios del total de casos de demencia (variando entre 42 y 81% según distintos estudios), con una prevalencia muy relacionada con la edad, que se aproxima al 50% en la población mayor de 85 años, y que afecta más a las mujeres que a los hombres.

20 Varios son los procesos bioquímicos afectados en los cerebros de pacientes de EA: metabolismo anómalo y agregación de la proteína amiloide, hiperfosforilación de la proteína tau, presencia incontrolada de especies oxidantes, alteraciones de la homeostasis de los iones calcio (Ca^{2+} en lo sucesivo), pérdida neuronal, problemas en la neurotransmisión colinérgica, etc., en los cerebros de pacientes de EA. Sin duda, una mejora de cualquiera de estas patologías por separado sería una aproximación correcta, si bien incompleta, al tratamiento de la enfermedad. En la actualidad, los 25 fármacos empleados para el tratamiento de la EA son agentes que mejoran la neurotransmisión colinérgica, capaces de aliviar los déficits cognitivos y de memoria asociados a la EA, aunque sólo de manera temporal (*Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* **2004**, 9, 297-307).

30 Ante esta situación, resulta obvia la conveniencia de disponer de fármacos capaces de actuar en los primeros estadios de la enfermedad o, mejor aún, que produzcan una actividad protectora en la fase inicial de la enfermedad, en el caso ideal de disponer de un sistema de diagnóstico precoz adecuado (*Ann. Neurol.* **2007**, 61, 120-129), y que sean capaces de restablecer o, al menos, mantener los procesos fisiológicos afectados en las enfermedades neurodegenerativas en los niveles más próximos posibles a la normalidad funcional.

35 Estudios llevados a cabo tanto en modelos animales como en humanos demuestran que la pérdida del equilibrio entre las especies oxidantes generadas por el metabolismo cerebral y los mecanismos protectores antioxidantes produce el llamado estrés oxidativo, cuando dichos sistemas defensivos disminuyen su eficacia y son desbordados. Este estrés oxidativo aumenta con la edad y se encuentra entre las primeras causas de la patogénesis de la EA (*Neurobiol. Aging* **2007**, 28, 1009-1014) posiblemente asociado a disfunciones de las mitocondrias neuronales. Asimismo, se conoce que 40 los productos con propiedades antioxidantes son capaces de prevenir la apoptosis inducida por el péptido amiloide, así como las alteraciones de la homeostasis de Ca^{2+} en cultivos de neuronas corticales (*Life Sci.* **2000**, 66, 1879-1892). 66, 1879-1892).

45 En consecuencia, existe una gran necesidad de inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) o butirilcolinesterasa (BuChE), y con capacidad neuroprotectora frente a insultos tóxicos como los radicales libres oxigenados, dichos compuestos serían de una gran importancia médica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson o Huntington.

Descripción de la invención

50 La presente invención está relacionada con la capacidad de inhibidores de enzimas colinesterasas de ejercer mejoras sintomáticas en pacientes de Alzheimer, a través de un mecanismo de acción que no sólo implicaría la inhibición de este tipo de enzimas, sino que adicionalmente serían capaces de llevar a cabo otras actividades no colinérgicas, mostrando globalmente un perfil neuroprotector de las neuronas sensibles a los estímulos disparados por el proceso 55 neurodegenerativo. Estos efectos se han observado en la familia de compuestos descritos en la presente invención.

Los inventores han encontrado que los compuestos con el grupo funcional de 2-aminopiridina, sustituidos en la posición 6 por los grupos dimetilamina, pirrolidona, piperidina y 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, así como los compuestos con el motivo estructural 2-cloropiridina sustituidos en la posición 6 por los grupos dimetilamina, pirrolidona, 60 piperidina, son buenos inhibidores de las enzimas colinesterasas.

La inhibición de estos compuestos puede depender a veces de la presencia del grupo arilo, ya que en algunos casos impide la inhibición mientras que en otros mejora la inhibición de la enzima colinesterasa.

65 Por otro lado, el cambio del grupo amino por cloro (en la posición 2) puede conducir a una mejora en la inhibición de acetilcolinesterasa y en algunos casos a la inversión de la inhibición de butiril a acetilcolinesterasa acompañada con una mejora en la inhibición.

La presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina, sustituidos en posición C6, y sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables con aplicaciones terapéuticas, además de los compuestos *per se*. En particular, cabe destacar que estos compuestos de la invención producen un aumento de acetilcolina a nivel central, debido a su capacidad para inhibir acetilcolinesterasa. Este efecto se traduce en una mejoría de la pérdida cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.

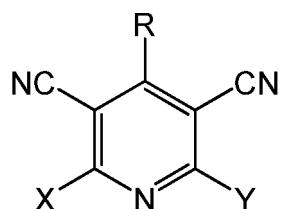
Por tanto, la invención describe la síntesis de una serie de compuestos derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina y la inhibición del enzima colinesterasa, en concreto acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE) con lo mismos, y con aplicación, fundamentalmente, como fármacos para paliar la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer y frenar su avance.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos o enfermedades en los que estén implicados procesos oxidativos como etiología de dichos trastornos o enfermedades.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) o cualquiera de sus sales (a partir de ahora compuestos de la invención):

20

25



30

(I)

35

donde:

R es hidrógeno o un grupo arilo;

40 Y es NH₂ o Cl; yX se selecciona de la lista que comprende un grupo alcoxilo, un grupo amino secundario o terciario, un heterocicloalquilo, donde al menos un heteroátomo es de nitrógeno, y el grupo -SR¹, donde R¹ es hidrógeno o fenilo (Ph);

45

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades de trastornos o enfermedades en los que estén implicados procesos oxidativos como etiología de dichos trastornos o enfermedades, en particular enfermedades neurodegenerativas. Preferiblemente las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de la lista que comprende la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

50

Por compuestos de la invención, también nos referimos a sus sales, preferiblemente aceptables farmacéuticamente o de forma sustancialmente pura. Por sal farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, compuestos que tengan un nivel de pureza aceptable farmacéuticamente exceptuando aditivos farmacéuticos normalmente considerados como tales como diluyentes, vehículos y que no incluyan material que se considere tóxico en niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para los fármacos son preferiblemente entre un 50% y más preferiblemente un 70% y aún más preferentemente el 90%. En una realización preferente de la presente invención el nivel de pureza está alrededor del 95% de pureza respecto al compuesto de la invención o sus sales.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se puede preparar mediante uno o más de estos procedimientos:

(i) hacer reaccionar el compuesto de la invención con el ácido deseado,

(ii) convertir una sal del compuesto de la invención en otro, mediante reacción con un ácido apropiado o mediante una columna de intercambio iónica adecuada.

Las dos reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitar en solución y se puede recoger mediante filtración o se puede recuperar soluciones del compuesto de la invención y el ácido o base deseado, según

sea apropiado. La sal puede precipitar de una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar entre completamente ionizado a casi no ionizado.

- 5 "Sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable", se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bronhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acetico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adipico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fumárico, ácidoalactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutámico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido oílico, ácido erótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esterárico, ácido succinico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.
- 20 "Sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de zinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-metilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procalina, hidrabamina, colina, betaina, betetamina, benzatina, etilendiamina, glucosalina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, 30 piperazina, N-etylpiridina, resinas de poliamina y similares.

En una realización preferida las sales de los compuesto de la invención son sales por adición de ácidos.

El término "arilo" hace referencia a un radical fenilo (-C₆H₅), sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido el radical fenilo se sustituye con uno, dos, o varios grupos donadores o aceptores de electrones, por ejemplo pero sin limitarse a hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxi, amino, fenilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitró, trifluorometilo, y localizados en diferentes posiciones, ya sea en orto-, meta-, o para-. Preferiblemente el grupo arilo es un fenilo.

El término "alcoxilo" se refiere en la presente invención a un grupo de fórmula -OR_a en la que R_a es un alquilo (C₁-C₈), por ejemplo, pero sin limitarse a metoxilo, etoxilo o propoxilo.

Por "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o heteroarilo o combinaciones de estos grupos. Más preferiblemente el alquilo está sustituido con un grupo fenilo.

50 En una realización aún más preferida, el alcoxilo es un radical metoxi, etoxi o fenilpropoxi.

El término "amino secundario o terciario" se refiere en la presente invención a un grupo de fórmula -NHR_b o -NR_bR_c, donde R_b y/o R_c, independientemente uno de otro, son grupos alquilo, según se ha definido anteriormente, alquenilo (C₁-C₈) o alquinilo (C₁-C₈). Preferiblemente R_b y/o R_c son un grupo metilo, etilo o propargil. Aún más preferiblemente el grupo metilo o etilo está sustituido por un radical hidroxilo o fenilo.

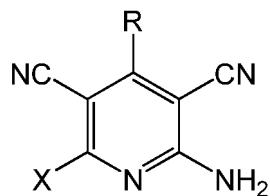
El término "heterocicloalquilo" se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y de al menos un heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre, donde uno de sus heteroátomos es nitrógeno, átomo por el que se une al anillo aromático del compuesto de fórmula general (I). Preferiblemente el ciclo es un anillo de 5 ó 6 miembros. Ejemplos de heterocicloalquilos pueden ser, sin limitarse a piperidín, piperezín, purina, pirazolín, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan, morfolin o pirrolidín. El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido, alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o heteroarilo o combinaciones de estos grupos. Más preferiblemente los sustituyentes son hidroxilo, bencilo, amino o cualquiera de sus combinaciones.

El término "mercapto" hace referencia a un radical -SR¹, donde R¹ es H o fenilo.

ES 2 365 233 A1

En una realización preferida del uso de los compuestos de la invención, Y es NH₂, y se puede representar mediante la fórmula general (II):

5

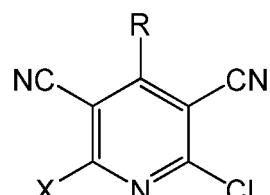


10

15 (II)

En otra realización preferida del uso de los compuestos de la invención, Y es Cl, y se puede representar mediante la fórmula general (III):

20



25

30 (III)

35

En una realización aún más preferida de uso del compuesto de la invención, los compuesto se seleccionan de la lista que comprende:

- 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina,
- 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-dicianopiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(4-hidroxipiperidin-1'-il)piridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(2-hidroxietillamino)piridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-propargilaminopiridina,
- 2-Amino-6-(4-bencilpiperidin-1'-il)-3,5-diciano-piridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilamino-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-6-bencilamino-3,5-diciano-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-etoxipiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(3-fenilpropoxi)piridina,

2-Amino-4-fenil-6-(feniltio)piridina-3,5-dicarbonitrilo,
 2-Amino-6-mercaptop-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo
 5 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)piridina,
 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,
 10 2-Cloro-3,5-diciano-6-(piperidin-1-il)piridina,
 6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-dicianopiridina,
 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-fenilpiridina,
 15 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
 2-Cloro-3,5-diciano-4-fenil-6-(piperidin-1-il)piridina, y
 20 6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

Entre los compuestos de la presente invención, los compuestos 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina y 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina, muestran una inhibición selectiva y significativa del enzima acetilcolinesterasa (AChE). Mientras que los compuestos 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina y 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina, muestran inhibición selectiva y significativa del enzima butirilcolinesterasa (BuChE).

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), según se ha descrito anteriormente, o cualquiera de sus sales, junto con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente el excipiente es un diluyente.

Opcionalmente dicha composición farmacéutica puede comprender otro agente terapéutica activo o principio activo. Además del requerimiento de la eficacia terapéutica, que puede necesitar el uso de agentes terapéuticos, además de los compuestos de la invención, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o recomiendan en gran medida el uso de una combinación de un compuesto de la invención y otro agente terapéutico, tal y como en el tratamiento de enfermedades o afecciones que directamente se producen por o indirectamente acompañan la inhibición de enzimas colinesteras, a través de un mecanismo de acción que no sólo implicaría la inhibición de este tipo de enzimas, sino que adicionalmente serían capaces de llevar a cabo otras actividades no colinérgicas, mostrando globalmente un perfil neuroprotector de las neuronas sensibles a los estímulos disparados por el proceso neurodegenerativo.

Los “vehículos farmacéuticamente aceptables” que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

En una realización preferida de la composición farmacéutica, el compuesto se encuentra en una cantidad de entre 0,3 y 30 micromolar.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de pacientes afectados por enfermedades neurodegenerativas mediante el uso de los compuestos de la invención. Este tratamiento consiste en la administración a los individuos afectados por estas enfermedades de cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que lo incluya.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que cuando se administra a un mamífero, con preferencia un humano, es suficiente para producir el tratamiento, tal como se define más abajo, de una enfermedad o condición patológica de interés en el mamífero, con preferencia un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, según la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la velocidad de excreción, la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la condición patológica particulares; y el sujeto que se somete a terapia, pero puede ser determinada por un especialista en la técnica según su propio conocimiento y esa descripción.

“Tratar o tratamiento” tal como se usa en la presente invención cubre el tratamiento de la enfermedad o condición patológica de interés en un mamífero, con preferencia un humano, que tiene la enfermedad o la condición patológica de interés e incluye:

(i) evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición por la condición patológica, pero aún no se diagnosticó que la tenga;

(ii) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causas la regresión de la enfermedad o la condición patológica;

5 (iv) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

La administración de los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por medio de los modos de administración de agentes aceptados para servir a similares utilidades. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente apropiado farmacéuticamente aceptable y se pueden formular en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las rutas típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, la vía oral, tópica, transdérmica, inhalativa, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral tal y como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de modo de permitir que los ingredientes activos contenidos sean biodisponibles después de la administración de la composición al paciente. Las composiciones que se administraran al sujeto o paciente adoptan de una o varias unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un contenedor de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede llevar una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o serán obvios para los especialistas en esta técnica; por ejemplo, ver The Science and Practice of pharmacy, 20th Edition (Philadelphia collage of pharmacy and Science, 2000). La composición para ser administrada contendrá, en cualquier situación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad o condición patológica de interés de acuerdo con las enseñanzas de ésta invención.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o en cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente diferente del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran grado de los factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 19 (Mack Publishing Company, 1955).

40 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo llenas de líquido), gomas masticables, multi y nano-partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo mucoadhesiva), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

45 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

50 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinión in Therapeutics Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

55 Se usan generalmente aglutinantes para impartir calidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidina, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

60 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre 0,2% en peso y 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender entre 0,2% en peso y 1% en peso del comprimido.

65 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los

ES 2 365 233 A1

lubricantes en general comprenden entre el 0,25% en peso y 10% en peso, preferiblemente entre 0,5% y aproximadamente el 3% en peso del comprimido.

5 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento de sabor.

10 Los comprimidos ejemplares contiene hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 10% en peso de disgregante, y entre 15 aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante.

15 Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas decomprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente de granulación húmeda, seca o por fusión, coaguladas en estado fundido o extruidas antes de la formación de los comprimidos. La formulacion puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.

20 La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol.1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y. Y, 1980 (ISBN 0-8247-69181-X).

25 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

30 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parental incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrasternal, intracranial, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parental incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

35 Las formulaciones por vía parental son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos, y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua, estéril, sin pirógenos.

40 Ya que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puede convenientemente combinarse en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) descrito anteriormente y con la condición de que cuando X es un grupo metoxilo R debe ser hidrógeno; o cuando R es un arilo sustituido y X es un grupo morfolin o fenilsulfonil (-SPh), Y debe ser Cl.

50 En una realización preferida, los compuestos de la invención se seleccionan de la lista que comprende:

2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,

55 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina,

2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-dicianopiridina,

60 2-Amino-3,5-diciano-6-(4-hidroxipiperidin-1'-il)piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(2-hidroxietillamino)piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-propargilaminopiridina,

65 2-Amino-6-(4-bencilpiperidin-1'-il)-3,5-diciano-piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilamino-4-fenilpiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,

70 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)-4-fenilpiridina,

ES 2 365 233 A1

2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina,

2-Amino-6-bencilamino-3,5-diciano-4-fenilpiridina,

5 2-Amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-etoxipiridina,

10 2-Amino-3,5-diciano-6-(3-fenilpropoxi)piridina,

2-Amino-4-fenil-6-(feniltio)piridina-3,5-dicarbonitrilo,

2-Amino-6-mercacho-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo

15 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)piridina,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(piperidin-1-il)piridina,

20 6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-dicianopiridina,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-fenilpiridina,

25 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,

2-Cloro-3,5-diciano-4-fenil-6-(piperidin-1-il)piridina, y

6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

30 Más preferiblemente, los compuestos de la invención se seleccionan de entre 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina, 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina, 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina o 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

35 Los compuestos de la invención son compuestos piridínicos sencillos, fáciles de preparar a partir de compuestos comercialmente asequibles, de fórmula general (I) y más particularmente (II) y (III), y como se puede comprobar en los ejemplos de la invención.

40 Otro aspecto más de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) y más particularmente (II) y (III), descritos anteriormente, para su uso como medicamento o composición farmacéutica, donde dichos compuestos deben cumplir la condición que cuando R es un grupo arilo sustituido y X es un grupo morfolin o fenilsulfonil, Y debe ser Cl.

45 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

50 Ejemplos

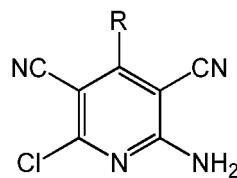
A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de compuestos de la invención.

55 Síntesis de los compuestos

El procedimiento de obtención de los compuestos de la presente invención se refiere a la preparación de derivados de piridina sustituidos en C-6, a partir de los compuestos de estructura general (IV) y (V). Estos compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (*Monat. Chem.* **1977**, 108, 895; *Tetrahedron* **1995**, 51, 635). Los compuestos 1-13 se prepararon mediante la reacción de substitución del cloro por aminas en presencia de trietilamina como base y en una mezcla de tetrahidrofurano y etanol como disolvente. Las reacciones se efectuaron con agitación a refljo, y a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C con tiempos de reacción que varían entre 30 min y 2 h, dependiendo del reactivo utilizado. El compuesto 14 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (*J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2832). El compuesto 15 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (*Anal. Quim.* **1984**, 80, 268). El compuesto 16 se preparó a partir del compuesto 14 y 3-fenilpropanol en presencia de sodio metálico y DMF como disolvente. Los compuestos 17 y 18 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (*J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3707).

ES 2 365 233 A1

Los compuestos 2-cloro-piridina sustituidos en C-6, 19-26 se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (*Tetrahedron* **2004**, *60*, 275) a partir de los compuestos 1-4 y 9-12.



(IV) cuando R es H;

(V) cuando R es fenilo (Ph).

Los compuestos obtenidos en estas reacciones, se purificaron por procedimientos convencionales, en este ejemplo mediante cromatografía en columna y posterior cristalización, en forma de bases libres.

TABLA 1

2-Amino-3,5-dicianopiridina (6-N-sustituidas)

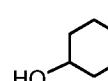
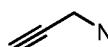
Compuesto	R	X	Rendimiento %
1	H		98
2	H		95
3	H		98
4	H		90
5	H		99
6	H		99
7	H		99
8	H		97
9	Ph		75
10	Ph		62
11	Ph		97
12	Ph		16
13	Ph		91

TABLA 2
*2-Amino-3,5-dicianopiridina (6-*O*-sustituidas)*

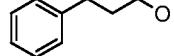
Compuesto	R	X	Rendimiento %
14	H	MeO	96.5
15	H	EtO	91
16	H		76

TABLA 3
*2-Amino-3,5-dicianopiridina (6-*S*-sustituidas)*

Compuesto	R	X	Rendimiento %
17	H	SPh	41
18	H	SH	98

TABLA 4
*2-Cloropiridinas (6-*N*-sustituidas)*

Compuesto	R	X	Rendimiento %
19	H		56
20	H		84
21	H		72
22	H		66
23	Ph		67
24	Ph		64
25	Ph		60
26	Ph		50

A continuación se detallan la síntesis de cada uno de los 26 compuestos descritos en las tablas 1, 2, 3 y 4. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón, y de ^{13}C se registraron en disoluciones de deuterocloroformo (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado-d₆ en (CD_3SOCD_3) y las posiciones de las señales se expresan en partes por millón (ppm) a partir del tetrametilsilano. Las formas de las señales se denotan del siguiente modo: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; b, ancho.

5 *Método general para la síntesis de compuestos 1-13*

10 A una mezcla de 6-amino-3,5-diciano-2-cloropiridina (IV) ó 2-amino-6-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina (V) en una mezcla de tetrahidrofurano/etanol (3/1, v/v), se le añadió la amina correspondiente y trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo entre 30 min y 2 horas, se dejó enfriar, el líquido se evaporó y el sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con mezclas de diclorometano y metanol en diferentes proporciones. Los productos se obtuvieron con buen rendimiento.

15 Compuesto 1: *2-Amino-3,5-diciano-6-dimethylaminopiridina*. Sólido blanco (0.305 g, 98%); R_f = 0.52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 10/1, v/v); pf 170-20°C; IR (KBr) ν 3408, 3350, 3240, 3037, 2212, 1666, 1600, 1549, 1509, 1484, 1423, 1403, 1286, 761 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, CH), 5.28 (s, NH_2), 3.3 (s, 6H, 2xCH₃); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (C6), 159.0 (C2), 149.9 (C4), 118.9, 116.5 (2xCN), 81.3 y 80.3 (C3, C5), 40.3 (2xCH₃); EM (EI) m/z (%): 158 (90) [M-2xCH₃+H]⁺, 172 (61) [M-CH₃]⁺, 187 (100) [M]⁺. Anal. Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5$ (263.117): C, 57.74; H, 4.85; N, 37.41. Encontrado: C, 57.61; H, 4.80; N, 37.24.

20 Compuesto 2: *2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina*. Sólido blanco (0.402 g, 95%). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura (*J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 253).

25 Compuesto 3: *2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina*. Sólido blanco (0.375 g, 98%); R_f = 0.61 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 20/1, v/v); pf 130-1°C; IR (KBr) ν 3500, 3384, 3333, 3226, 2940, 2861, 2203, 1624, 1613, 1600, 1532, 1493, 1456, 1445, 1219 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, CH), 7.34 (s, NH_2), 3.72 (m, 4H, 2xCH₂), 1.57 (m, 6H, 3xCH₂); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 159.4 (C6), 158.9 (C2), 150.5 (C4), 118.4, 116.4 (2 x CN), 79.6, 79.5 (C3, C5), 47.6 (2xCH₂), 25.4 (2xCH₂), 23.8 (CH). Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5$ (227.117): C, 63.42; H, 5.77; N, 30.82. Encontrado: C, 63.42; H, 5.90; N, 31.08.

30 Compuesto 4: *2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-dicianopiridina*. Sólido blanco (69 mg, 0.29 mmol, 90%); pf 189-191°C; IR (KBr) ν 3469, 3347, 2208, 1627, 1599, 1527, 1460, 1360, 1138, 944, 766 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69 (s, 1H, H4), 5.39-5.18 (b s, 2H, NH_2), 5.04 (s, 2H, H1', H4'), 1.93-1.70 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'), 1.58-1.44 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 160.0 (C6), 157.9 (C2), 148.9 (C4), 118.4, 116.5 (2xCN), 83.1, 81.0 (C3, C5), 57.6 (C1', C4'), 29.4 (C2', C3', C5', C6'); EM (ES) m/z [M+1]⁺ 240.2/241.2. Anal. Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5$: C, 65.25; H, 5.48; N, 29.27. Encontrado: C, 64.98; H, 5.39; N, 29.04.

40 Compuesto 5: *2-Amino-3,5-diciano-6-(4-hidroxipiperidin-1'-il)piridina*. Sólido blanco (0.405 g, 99%); R_f = 0.49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 8/1, v/v); pf 176-7°C; IR (KBr) ν 3488, 3442, 3339, 3228, 2939, 2923, 2219, 2196, 1645, 1592, 1529, 1488, 1474, 1457 cm^{-1} ; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, CH), 7.38 (b, NH_2), 4.79 (d, J = 4.5 Hz, OH), 4.09 (m, 2H, CH₂), 3.75 (m, 1H, CH), 3.39 (m, 2H, CH₂), 1.80 (m, 2H, CH₂), 1.40 (m, 2H, CH₂); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.4 (C6), 158.9 (C2), 150.5 (C4), 118.4, 116.4 (2 x CN), 79.7, 79.6 (C3, C5), 65.2 (CH), 44.2 (2xCH₂), 34.0 (2xCH₂); EM (IE) (%): 243.1 (100) [M]⁺, 225 (40) [M-H₂O]⁺. Anal. Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ (243.112): C, 59.25; H, 5.39; N, 28.79. Encontrado: C, 59.27; H, 5.36; N, 28.57.

50 Compuesto 6: *2-Amino-3,5-diciano-6-(2-hidroxietilamino)piridina*. Sólido blanco (0.338 g, 99%); R_f = 0.55 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 8/1, v/v); pf 180-2°C; IR (KBr) ν 3383, 3333, 3229, 2944, 2207, 1638, 1609, 1568, 1512, 1489 cm^{-1} ; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, CH), 7.33 (b, NH_2), 7.23 (t, J = 5.26 Hz, NH), 4.72 (t, J = 5.26 Hz, OH), 3.5 (m, CH₂), 3.42 (m, CH₂); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 160.7 (C6), 158.9 (C2), 147.9 (C4), 116.9, 116.8 (2xCN), 79.5, 77.8 (C3, C5), 59.2 (CH₂), 43.1 (CH₂); EM (ES) m/z (%): 143.0 (3) [M-OH(CH₂)₂NH]⁺, 186.0 (7) [M-OH]⁺, 204.0 (100) [M+H]⁺, 205 (14) [M+2H]⁺, 266 (10) [M+Na]⁺.

55 Compuesto 7: *2-Amino-3,5-diciano-6-propargilaminopiridina*. Sólido blanco (0.394 g, 99%); R_f = 0.21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 10/1, v/v); pf 216-8°C; IR (KBr) ν 3449, 3339, 3225, 2211, 1631, 1603, 1570, 1512, 1483 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, CH), 5.61 (s, NH), 5.46 (s, NH_2), 4.26 (dd, J = 5.38, 2.54 Hz, CH₂), 2.29 (t, J = 2.53 Hz, C≡CH); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.3 (C6), 158.9 (C2), 148.8 (C4), 117.4, 117.2 (2xCN), 82.1, 80.2 (C3, C5), 79.3 (C≡), 73.3 (C≡CH), 30.4 (CH₂); EM (ES) m/z (%): 159 (75) [M-CH₂C≡CH+H]⁺, 198 (100) [M+H]⁺. Anal. Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5$ (197.07): C, 60.91; H, 3.58; N, 35.51. Encontrado: C, 60.68; H, 3.85; N, 35.42

60 Compuesto 8: *2-Amino-6-(4-bencilpiperidin-1'-il)-3,5-dicianopiridina*. Sólido blanco (0.515 g, 97%); R_f = 0.60 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 20/1, v/v); pf 107-9°C; IR (KBr) ν 3439, 3341, 3227, 2930, 2844, 2214, 1599, 1529, 1494, 1456 cm^{-1} ; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.1 (s, CH), 7.36 (b, NH_2), 7.28 (m, 2H, Har), 7.18 (m, 3H, Har), 4.46 (d, J = 13.3 Hz, 2H, CH₂), 2.93 (dt, J = 13.2, 2.21 Hz, 2H, CH₂), 2.52 (d, J = 7.2 Hz, CH₂-Ph), 1.81 (m, 1H, CH), 1.63 (dd, J = 13.2, 2.79, 2H, CH₂), 1.2 (m, CH₂); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.3 (C6), 159.0 (C2), 150.5 (C4), 139.9 (C), 129.0 (2xCH), 128.1 (2xCH), 125.8 (CH), 118.4, 116.4 (2xCN), 79.8, 79.7 (C3, C5), 46.9

(2xCH₂), 42.0 (CH), 37.34 (CH), 31.6 (2xCH₂); EM (ES +), m/z (%): 211 (61) [M-Bn-NH₂]⁺; 224 (25) [M-Bn]⁺; 317 (100) [M]⁺. Anal. Calcd. para C₁₉H₁₉N₅ (317,164): C, 71.90; H, 6.03; N, 22.07. Encontrado: C, 71.79; H, 6.16; N, 22.20.

5 Compuesto 9: 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilamino-4-fenilpiridina. Sólido blanco (0.24 g, 75%); R_f= 0.63 (CH₂Cl₂/AcOEt, 10/1, v/v); pf 251-3°C; IR (KBr) ν 3473, 3320, 3221, 2210, 1624, 1586, 1570, 1550, 1515, 1491, 1420, 1400, 1228, 758 cm⁻¹; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.54 (m, 5xCH-ar), 735 (s, NH₂), 3.21 (s, 6H, 2xCH₃); RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 162.4 (C6), 160.6 (C2), 159.8 (C4), 135.9 (C), 130.3 (CH), 129.1 (2xCH), 129.0 (2xCH), 118.5, 116.8 (2xCN), 81.07, 80.6 (C3, C5), 40.4 (2xCH₃); EM (EI) m/z (%): 262 (110) [M-H]⁺, 263 (50) [M]⁺; 10 Anal. Calcd. para C₁₅H₁₃N₅ (263.117): C, 68.42; H, 4.98; N, 26.60. Encontrado: C, 68.19; H, 4.90; N, 26.31.

Compuesto 10: 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina. Sólido blanco (360 mg, 1.24 mmol, 62%). Los datos espectroscópicos son idénticos a los publicados en la literatura (Anal. Quim. 1980, 76, 68; Tetrahedron 2003, 59, 3761).

15 Compuesto 11: 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)-4-fenilpiridina. Sólido blanco (0.726 g, 97%); pf 199-200°C; IR (KBr) ν 3474, 3325, 3221, 2202, 1624, 1583, 1567, 1535, 1489, 1449, 1290, 1022, 706 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52-7.50 (m, 5H, Ph), 5.40 (s, b, 2H, NH₂), 3.79 (m, 4H, 2xCH₂), 1.70 (m, 6H, 3xCH₂); RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 162.1 (C6), 151.0 (C2), 159.3 (C4), 134.7 (C, Ph), 130.3 (CH, Ph), 128.6 (2xCH, Ph), 128.5 (2xCH, Ph), 117.6, 116.4 (2xC≡N), 83.4, 81.5 (C3, C5), 49.0 (2xCH₂), 25.8 (2xCH₂), 24.3 (CH₂); EM (ES) m/z (%): 20 304 (100) [M+H]⁺, 326 (79) [M+Na]⁺, 629 (8) [2M+Na]⁺. Anal. Calcd. para C₁₈H₁₇N₅: C, 71.27; H, 5.65; N, 23.09. Encontrado: C, 70.99; H, 5.54; N, 22.93.

25 Compuesto 12: 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina. Sólido blanco (16 mg, 16%); pf 184-6°C; IR (KBr) ν 3432, 3337, 3233, 2210, 1637, 1557, 1523, 1497, 1451, 1436, 708 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.61-7.42 (m, 5H, Ph), 5.45-5.27 (s, b, 2H, NH₂), 5.08 (s, 2H, H1', H4'), 1.97-1.79 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.7 (C6), 160.0 (C2), 158.9 (C4), 134.7 (C, Ph), 130.5, 128.9, 128.6 (CH, Ph), 117.8, 116.6 (2xC≡N), 84.1, 82.2 (C3, C5), 57.9 (C1', C4'), 29.3 (C2', C3', C5', C6'); EM (ES) m/z [M+1]⁺ 316.0/317.0, [M+23]⁺ 338.0/339.0. Anal. Calcd. para C₁₉H₁₇N₅: C, 72.36; H, 5.43; N, 22.21. Encontrado: C, 72.08; H, 5.59; N, 21.99.

30 Compuesto 13: 2-Amino-6-bencilamino-3,5-diciano-4-fenilpiridina. Sólido blanco (0.355 g, 91%); pf 180-2°C; IR (KBr) ν 3463, 3338, 2203, 1625, 1587, 1563 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (s, 5H, Ph), 7.39-7.31 (m, 5H, Ph), 5.94 (t, *J*= 5.3 Hz, 1H, NH), 5.50 (b s, 2H, NH₂), 4.69 (d, *J*= 5.69 Hz, 2H, CH₂); RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.9 (C6), 159.3 (C2), 159.3 (C4), 137.4 (C, Bn), 134.1 (C, Ph), 130.5 (CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 128.8 (CH, Bn), 128.2 (CH, Ph), 127.8 (CH, Bn), 127.7 (CH, Bn), 116.4, 116.3 (2xC≡N), 82.6, 80.7 (C3, C5), 45.3 (CH₂), 29.3 (C2', C3', C5', C6'); EM (ES) m/z (%): 91 (69), 248 (4) [M-Ph]⁺, 324 (100) [M-H]⁺, 325 (73) [M]⁺. Anal. Calcd. para C₂₀H₁₅N₅: C, 73.83; H, 4.65; N, 21.52. Encontrado: C, 73.59; H, 4.47; N, 21.80.

40 Compuesto 14: 2-Amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina. Siguiendo métodos descritos en la literatura (J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 2832), sobre una solución de 6-amino-2-cloro-3,5-dicianopiridina (0.3 g, 1.685 mmol) en metanol (20 mL) se añadió NaOMe (0.12 g, 2.191 mmol) y la mezcla se agitó a refluro durante 90 min. A continuación se enfrió la mezcla de reacción y se añadió 10 mL de agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó obteniéndose el compuesto 14 (0.283 g, 96.5%): sólido blanco; R_f= 0.6 (CH₂Cl₂/AcOEt, 10/1, v/v); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H, H-4), 7.93 (s, b, NH₂), 3.92 (s, 3H, OCH₃); RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165.4 (C6), 161.0 (C2), 149.3 (C4), 115.8, 115.4 (2 x CN), 82.4 (C-CN), 82.4(C-CN), 54.8 (CH₃); EM (ES +), m/z (%): 175.0 (100) [M+H]⁺, 159 (6) [M-CH₃]⁺. Anal. Calcd. para C₈H₆N₄O (174.05): C, 55.17; H, 3.47; N, 32.17. Encontrado: C, 55.25; H, 3.51; N, 32.12.

50 Compuesto 15: 2-Amino-3,5-diciano-6-ethoxipiridina. Siguiendo métodos descritos en la literatura (Anal. Quim. 1984, 80, 268), sobre una solución de 2-amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina (compuesto 14) (0.4 g, 2.298 mmol) en EtOH seco (25 mL) se añadió poco a poco sodio metálico y se agitó la mezcla a refluro durante 2 h. A continuación, se enfrió y se añadió agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas (CH₂Cl₂/AcOEt, 20/1, v/v). El sólido obtenido se recristalizó en etanol para dar el producto 15 (0.393 g, 91%): R_f= 0.58 (CH₂Cl₂/AcOEt, 20/1, v/v); pf 216-7°C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, CH), 7.92 (b, NH₂), 4.38 (q, *J*= 7.06 Hz, 2H, CH₂), 2.93 (t, *J*= 7.06 Hz, 3H, CH₃). Anal. Calcd. para C₉H₈N₄O (188.07): C, 57.44; H, 4.28; N, 29.77. Encontrado: C, 57.31; H, 4.33; N, 30.01.

60 Compuesto 16: 2-Amino-3,5-diciano-6-(3-fenilpropoxi)piridina. Sobre una solución de 2-amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina (compuesto 14) (0.2 g, 1.49 mmol) y 3-fenilpropanol (0.313 g, 2.198 mmol) en DMF seco (10 mL) se añadió poco a poco sodio metálico (79 mg, 3.448 mmol) y se agitó la mezcla a refluro durante 2 h. A continuación, se enfrió y se añadió agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas (CH₂Cl₂/AcOEt, 40/1, v/v). El sólido obtenido se recristalizó en etanol para dar el producto 16 (0.227 g, 76%): R_f= 0.58 (CH₂Cl₂/AcOEt, 20/1, v/v); pf 140-2°C; IR (KBr) ν 3433, 3329, 3231, 2219, 1657, 1607, 1544, 1476, 1452 cm⁻¹; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, CH), 7.32-7.19 (5H, CH_{arom}), 5.6 (s, NH₂), 4.35 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H, CH₂), 2.78 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH₂), 2.12 (m, CH₂); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165.7 (C6), 160.5 (C2), 147.3 (CH), 140.7 (C, Ph), 128.4 (2 x CH, Ph), 128.4 (2

x CH, Ph), 126.0 (CH, Ph), 115.2, 114.4 (2xCN), 86.2, 83 (C3, C5), 67.14 (CH₂), 31.71 (CH₂), 92.82 (CH₂); EM (IE), m/z (%): 91 (96), 118 (100), 160 (6) [M-Ph(CH₂)₃]⁺; 278 (30) [M]⁺. Anal. Calcd. para C₁₆H₁₄N₄O (278,117): C, 69.05; H, 5.07; N, 20.13. Encontrado: C, 69.20; H, 5.18; N, 20.42.

5 Compuesto 17: 2-Amino-4-fenil-6-(feniltio)piridina-3,5-dicarbonitrilo. A una solución de 2-bencilidenemalononitrile (1.54 g, 10 mmol) en EtOH (30 mL), se añadió malononitrilo (0.66 g, 10 mmol), tiofenol (1.03 mL, 10 mmol) y trietilamina (80 μ L). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. A continuación, se enfrió y el sólido se separó. El sólido obtenido se recristalizó en EtOH para dar lugar al producto 17 (1.34 g, 41%). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura (*J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3707).

10 Compuesto 18: 2-Amino-6-mercacho-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo. Una solución del compuesto 17 (0.49 g, 1.5 mmol) en DMF (5 mL) se añadió Sulfuro de disodio (0.39 g, 5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. A continuación, se enfrió y se añadió 1M HCl (20 mL). El precipitado formado se separó por filtración y se recrystalizó en etanol para dar lugar el producto 18 (0.37g, 98%). Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los descritos en la literatura (*J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3707).

Procedimiento general para la síntesis de compuestos 19-26

20 Siguiendo métodos descritos en la literatura (*Tetrahedron* **2004**, 60, 275), a una solución de la correspondiente piridina (ejemplos 1-4, 9-12) y CuCl₂ (1.5 equiv), en acetonitrilo destilado y seco, se añadió isoamilnitrito (1.5 equiv) y la mezcla se agitó a 65°C. A continuación la solución se acidificó con una solución de HCl 2N, a pH 3, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente diclorometano/metanol en diferentes proporciones. Los productos se obtuvieron con buen rendimiento.

25 Compuesto 19: 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)piridina. Sólido blanco (0.115 g, 56%); pf 155-7°C; IR (KBr) ν 2226, 1599, 1559, 1494, 1424, 1407, 1280, 1034, 753 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.91 (s, CH-4), 3.41 (s, 6H, 2xCH₃); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 157.1 (C6), 154.2 (C2), 149.8 (C4), 116.2, 114.4 (2xCN), 96.5 (C5), 88.7 (C3), 40.4 (2xCH₃); EM (ES) m/z 177 (39), 191 (51) [M-CH₃]⁺, 206 (37) [M]⁺. Anal. Calcd. para C₉H₇ClN₄: C, 52.31; H, 3.41; Cl, 17.16; N, 27.11. Encontrado: C, 52.60; H, 3.54; Cl, 16.80; N, 27.02

30 Compuesto 20: 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina. Sólido blanco (39 mg, 84%); pf 168-170°C; IR (KBr) ν 2223, 1596, 1550, 1486, 1409, 1335, 1276, 1063, 1034, 754 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (s, 1H, H4), 4.15-3.56 (b s, 4H, H2', H5'), 2.06 (s, 4H, H3', H4'); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.2 (C6), 155.0 (C2), 149.6 (C4), 117.0, 115.0 (2xC≡N), 96.3, 89.1 (C3, C5), 50.0 (C2', C5'), 29.9 (C3', C4'); EM (ES) m/z [M+1]⁺ 233.1/234.9. Anal. Calcd. para C₁₁H₉ClN₄: C, 56.78; H, 3.90; Cl, 15.24; N, 24.08. Encontrado: C, 56.50; H, 4.01; Cl, 15.27; N, 24.29.

35 Compuesto 21: 2-Cloro-3,5-diciano-6-(piperidin-1-il)piridina. Sólido blanco (0.234 g, 72%); pf 113-4°C; IR (KBr) ν 2926, 2227, 2218, 1714, 1599, 1544, 1486, 1406, 1336, 1251, 1023, 747 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H, H4), 3.91 (m, 4H, 2xCH₂), 1.71 (m, 6H, 3xCH₂); RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 156.8 (C6), 154.4 (C2), 149.9 (C4), 116.2, 114.4 (2xCN), 96.5, 89.3 (C3, C5), 48.6 (2 x CH₂), 25.8 (2 x CH₂), 23.9 (CH₂); EM (IE), m/z (%): 84 (47), 217 (100), 246 (79) [M]⁺. Anal. Calcd. para C₁₂H₁₁ClN₄: C, 58.42; H, 4.49; Cl, 14.37; N, 22.71. Encontrado: C, 58.25; H, 4.37; Cl, 14.3; N, 22.76.

40 Compuesto 22: 6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-piridina. Sólido blanco (34 mg, 66%); pf 124-6°C; IR (KBr) ν 3068, 2948, 2230, 1594, 1520, 1574, 1454, 1403, 1260, 1204, 1163, 1046, 872, 755 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.86 (m, 1H, H4), 5.18 (s, 2H, H1', H4'), 2.01-1.77 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'); 1.73-1.53 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 155.6 (C6), 155.3 (C2), 149.3 (C4), 116.4, 114.8 (2xC≡N), 97.4, 90.1 (C3, C5), 58.2 (C1', C4'), 29.4 (C2', C3', C5', C6'); EM (ES) m/z [M+1]⁺ 259.0/261.0/260.0, [M+23]⁺ 281.0/283.0/282.0. Anal. Calcd. para C₁₃H₁₁ClN₄: C, 60.35; H, 4.29; Cl, 13.70; N, 21.66. Encontrado: C, 60.18; H, 4.31; Cl, 13.17; N, 21.54.

45 Compuesto 23: 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-fenilpiridina. Sólido blanco (0.208 g, 67%); pf 158-160°C; IR (KBr) ν 2223, 1583, 1571, 1486, 1420, 1410, 1271, 1184, 10.37, 739, 702 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58-7.46 (m, 5H, Ph), 3.43 (s, 6H, 2xCH₃); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 163.0 (C6), 158.4 (C2), 154.5 (C4), 133.4 (C, Ph), 130.8 (CH, Ph), 128.8 (2xCH, Ph), 128.4 (2xCH, Ph), 115.8, 114.5 (2xCN), 97. (C3), 89.1 (C5), 40.9 (2xCH₃); EM (EI) m/z 281 (100) [M-H]⁺, 282 (36) [M]⁺. Anal. Calcd. para C₁₅H₁₁ClN₄: C, 63.72; H, 3.92; Cl, 12.54; N, 19.82. Encontrado: C, 63.55; H, 4.03; Cl, 12.42; N, 19.69.

50 Compuesto 24: 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina. Sólido blanco (39.5 mg, 64%); pf 210-2°C; IR (KBr) ν 2223, 2211, 1580, 1562, 1535, 1482, 1454, 1335, 1265, 1248, 1054, 746, 709 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.63-7.39 (m, 5H, Ph), 4.08-3.76 (b s, 4H, H2', H5'), 2.05 (s, 4H, H3', H4'); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 161.9 (C6), 155.0, 154.3 (C2, C4), 132.8 (C, Ph), 130.0, 128.1, 127.6 (CH, Ph), 115.4, 114.0 (2xC≡N), 96.5, 88.3 (C3, C5), 49.3 (C2', C5'), 28.8 (C3', C4'); EM (ES) m/z [M+1]⁺ 309.0/311.0/310.0, [M+23]⁺ 331.0/333.0/332.0. Anal. Calcd. para C₁₇H₁₃ClN₄: C, 66.13; H, 4.24; Cl, 11.48; N, 18.15. Encontrado: C, 65.98; H, 4.36; Cl, 10.88; N, 18.01.

Compuesto 25: *2-Cloro-3,5-diciano-4-fenil-6-(piperidin-1-il)piridina*. Sólido blanco (0.198 g, 60%); pf 113-4°C; IR (KBr) ν 2937, 2862, 2219, 1584, 1566, 1484, 1471, 1260, 735 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.75 (m, 6H), 3.92 (m, 6H), 7.47-7.56 (m, 5H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 163.0 (C6), 158.5 (C4), 154.8 (C2), 133.5 (C), 130.9, 128.9, 128.5 (CH-Ph), 115.7, 114.1 (2 x C≡N), 97.83 (C3), 90.1 (C5), 49.33 (C2', C6'), 25.89 (C3', C5'), 23.9 (C4'); EM (ES) m/z [M+1] $^+$ 323.3, [M+23] $^+$ 345.2. Anal. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$: C, 66.98; H, 4.68; Cl, 10.98; N, 17.36. Encontrado: C, 67.12; H, 4.71; Cl, 11.20; N, 17.22.

Compuesto 26: *6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina*. Sólido blanco (11 mg, 50%); pf 195-7°C; IR (KBr) ν 2227, 1560, 1499, 1480, 1049, 721 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.66-7.39 (m, 5H, Ph), 5.23 (s, 2H, H1', H4'), 2.04-1.81 (m, 4H, H2', H3', H5', H6'); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 162.6 (C6), 156.1, 156.0 (C2, C4), 133.5 (C, Ph), 131.1, 129.1, 128.6 (CH, Ph), 116.2, 114.8 (2 x C≡N), 98.4, 90.6 (C3, C5), 58.4 (C1', C4'), 29.4 (C2', C3', C5', C6'); EM (ES) m/z [M+1] $^+$ 335.2/337.2/336.2. Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$: C, 68.16; H, 4.52; Cl, 10.59; N, 16.73. Encontrado: C, 67.90; H, 4.69; Cl, 10.34; N, 17.07.

15 *Actividad biológica de los compuestos*

La actividad inhibidora del enzima acetilcolinesterasa (AChE) se evaluó por el método de Ellman (*Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88) utilizando como modelo neuronal AChE de anguila eléctrica (*Electrophorus electricus*) y yoduro de acetiliocolina (0.35 mM) como sustrato. La reacción tuvo lugar en un volumen final de 3 mL de solución tampón 0,1 M fosfato, pH 8,0, conteniendo 0,035 unidades de AChE y se utilizó una disolución 0,35 mM de ácido 5,5'-ditiobis (2-nitrobenzoico) (DTNB) para producir el anión amarillo del ácido 5-tio-2-nitrobenzoico. Las curvas de inhibición se efectuaron por triplicado incubando con al menos 9 concentraciones de inhibidor durante 10 min. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente para conocer el 100% de actividad de la AChE. Pasado este tiempo, se añadió el sustrato de yoduro acetiliocolina a 0,35 mM, desde una solución madre 10 mM. La pérdida de color se observó a 412 nm en un lector espectrofotométrico de placas de 96 pocillos. Las determinaciones de la actividad inhibidora de la BuChE, extraída de suero de caballo, se efectuaron de manera similar, utilizando 0,05 unidades/mL de BuChE, 0,35 mM de ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB) y 0,5 mM de yoduro de butiriliocolina desde una solución madre 10 mM, en un volumen final de 3 mL. Una muestra triplicada sin inhibidor estuvo siempre presente para conocer el 100% de actividad del enzima BuChE.

30 Los datos a partir de los experimentos concentración-inhibición de los inhibidores fueron calculados por análisis de regresión no-lineal, utilizando el paquete Origin, que da estimaciones de las CI_{50} (concentración del fármaco que produce 50% de inhibición de la actividad del enzima). Los resultados se han expresado como media \pm S.E.M. de al menos cuatro experimentos efectuados por triplicado. DTNB, yoduro de acetiliocolina, yoduro de butiriliocolina. En la tablas 5 y 6 se muestran algunos resultados.

40 TABLA 5

45 *Datos farmacológicos de derivados de las 2-amino-3,5-dicianopiridinas 1-3 y 12.*
Los valores se expresan como media \pm error estándar de la media de al menos cuatro experimentos. Concentración inhibidora CI_{50} (μM) de la actividad de AChE (de anguila eléctrica) o de BuChE (de suero equino)

50	Compuesto	R	X	CI_{50} eeAChE	CI_{50} eqBuChE
				inh. (μM)	inh. (μM)
55	1	H		22.7 ± 0.9	> 100
60	2	H		$3,5 \pm 0,2$	> 100
65	3	H		> 100	26 ± 1
	12	Ph		> 100	3.8 ± 0.5

TABLA 6

Datos farmacológicos de derivados de las 2-cloro-3,5-dicianopiridinas 21-26.
Los valores se expresan como media error estándar de la media de al menos
 5 *cuatro experimentos. Concentración inhibidora CI_{50} (μM) de la actividad*
de AChE (de anguila eléctrica) o de BuChE (de suero equino)

Compues to	R	X	CI_{50} eeAChE inh. (μM)	CI_{50} eqBuChE inh. (μM)
21	H		$5,0 \pm 0,8$	> 100
22	H		$0,8 \pm 0,1$	> 100
23	H		$9,5 \pm 0,4$	> 100
24	H		75 ± 3	24 ± 2
25	Ph		10 ± 2	> 100
30	Ph		$5,6 \pm 0,9$	> 100

Propiedades neuroprotectoras de los compuestos objeto de la invención

35 El parámetro de viabilidad que se midió fue la actividad de lactatodeshidrogenasa (LDH), un enzima que se libera al medio extracelular cuando muere la célula (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 1346). En otros experimentos para medir la supervivencia celular se utilizó el ensayo que se basa en la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol (MTT) realizada por el enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa en un compuesto de color azul (formazán), lo que permite determinar la funcionalidad mitocondrial de las células tratadas (*J. Immunol. Meth.* **1983**, *65*, 55).

40 El método experimental utilizado, siguiendo un procedimiento previamente descrito (*Neuropharmacol.* **2004**, *46*, 103) y posteriormente mejorado (*J. Neurochemistry.* **2008**, *104*, 74) es el siguiente. Las células de nueroblastoma humano SH-SY5Y se sembraron y cultivaron en un medio nutritivo 1:1 nutrient mixture F-12 Ham y MEM (Eagle's minimum essential medium), suplementado con aminoácidos no esenciales, 1 mM de piruvato sódico, 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/mL de penicilina y 100 microgramos/mL de estreptomicina, manteniéndolas a 37°C en aire humidificado contenido un 5% de dióxido de carbono. Todas las células empleadas en este estudio se utilizaron en un número de pases bajos (<15). Para los estudios de viabilidad, las células SH-SY5Y se cultivaron en placas de 48 pocillos con una densidad de siembra de 1×10^5 células por pocillo. Las células así preparadas se trataron con los compuestos a medir en MEM + F-12 Ham libre de suero.

45 Para estudiar la acción citoprotectora de los diferentes compuestos contra la muerte celular inducida por una combinación de rotenona con oligomicina A $30 \mu M$ y $10 \mu M$ respectivamente, todos los compuestos se evaluaron a la concentración de $1 \mu M$. Para ello, las células se incubaron con el producto a evaluar durante 24 h. Después, los medios 50 se reemplazaron por otros frescos que aún contenían el compuesto más los agentes citotóxicos, y fueron así mantenidos por un período adicional de 24 h. Al final de este período se cuantificó la viabilidad celular midiendo la actividad del enzima LDH con el kit "Cytotoxicity Cell Death" (Roche-Boehringer Mannheim) siguiendo las instrucciones del fabricante de dicho kit. Las muestras se analizaron espectrofotométricamente en un lector de placas (Labsystems iEMS Reader MF), empleando el filtro adecuado (490 nm), obteniendo los valores de absorbancia mediante el programa DeltaSOFTII Versión 3,71 EMS. La actividad LDH total se definió como la suma de las actividades LDH intra y extracelular. La actividad LDH liberada por las células al morir se definió como el porcentaje de la actividad LDH extracelular frente a la actividad LDH total.

55 Cuando la evaluación de la viabilidad se hizo midiendo la reducción de una sal de tetrazolio (MTT), el procedimiento fue el siguiente: se añadió 50 microlitros del reactivo de MTT comercial (Sigma) a cada pocillo con 500 microlitros de medio; las placas de cultivo se mantuvieron durante 2 h en oscuridad y a 37°C. Transcurrido este tiempo se retiró suavemente el medio sobrenadante, quedando depositado un precipitado que se disolvió con 300 microlitros de DMSO. Tras 10 min de agitación se tomaron muestras de los pocillos y se leyó la absorbancia en un lector de placas

ES 2 365 233 A1

(Labsystems iEMS Reader MF) a una longitud de onda de 540 nanómetros. Los valores de absorbancia obtenidos con el tóxico solo, y con cada compuesto en presencia del tóxico, se restaron del valor de absorbancia obtenido en condiciones basales, sin tratamiento. El valor obtenido de la resta de los valores de absorbancia basal menos tóxico solo, se consideró el 100% de muerte; los valores obtenidos con los compuestos, en presencia de tóxico, se normalizaron como

5 porcentajes de dicho valor. Para calcular el porcentaje de supervivencia, se restaron estos valores de 100. La tabla 7 refleja la capacidad neuroprotectora de algunos compuestos sintetizados. Cabe destacar que los compuestos 1, 22 y 26 presentaron una protección significativa, de un 32-38%, frente a la neurotoxicidad producida por estrés oxidativo mitocondrial. Melatonina y N-acetilcisteína se emplearon como controles positivos.

10

TABLA 7

Porcentaje de neuroprotección frente a la mezcla de rotenona (30 μ M) y oligomicina A (10 μ M) de los derivados de piridina a la concentración de 1 μ M

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Compuesto	% protección* a 1 μ M
1	36.22
3	14.8
5	15.1
6	3
10	13.1
11	10.7
15	10.9
17	3.84
18	14.12
22	32.00
23	0
24	31.60
25	0
26	37.78
Melatonina 10 nM	29.4
N-acetilcisteína 1 mM	35.4

60 Los resultados son la media de 4 experimentos independientes (por triplicado). *p< 0.05.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):

5

10

15

20 donde:

R es hidrógeno o un grupo arilo;

25 Y es NH₂ o Cl; y

X se selecciona de la lista que comprende un grupo alcoxilo, una amina secundaria o terciaria, un heterocicloal-

quilo, donde al menos un heteroátomo es de nitrógeno, y el grupo -SR¹, donde R¹ es hidrógeno o fenilo;

30 cuando X es un grupo metoxilo R es hidrógeno; y cuando R es un arilo sustituido y X es un grupo morfolin o fenilsulfonil, Y es Cl,

y cualquiera de sus sales.

35 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo alcoxilo, sustituido o no sustituido, seleccionado de la lista que comprende metoxi, etoxi y propoxi.

40 3. Compuesto según la reivindicación 1, donde X es un grupo seleccionado de las lista que comprende pirrolidin, piperidin, morfolin y azabiciclo[2.2.1]heptan.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y es NH₂.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y es Cl.

45 6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la lista que comprende:

2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,

50 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina,

55 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-dicianopiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(4-hidroxipiperidin-1'-il)piridina,

60 2-Amino-3,5-diciano-6-(2-hidroxietillamino)piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-propargilaminopiridina,

2-Amino-6-(4-bencilpiperidin-1'-il)-3,5-diciano-piridina,

65 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilamino-4-fenilpiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)-4-fenilpiridina,

ES 2 365 233 A1

2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina,

2-Amino-6-bencilamino-3,5-diciano-4-fenilpiridina,

5 2-Amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-etoxipiridina,

10 2-Amino-3,5-diciano-6-(3-fenilpropoxi)piridina,

2-Amino-4-fenil-6-(feniltio)piridina-3,5-dicarbonitrilo,

15 2-Amino-6-mercacho-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)piridina,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(piperidin-1-il)piridina,

20 6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-fenilpiridina,

2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,

25 2-Cloro-3,5-diciano-4-fenil-6-(piperidin-1-il)piridina, y

6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

30 7. Compuesto según la reivindicación 6, seleccionado de la lista que comprende:

2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,

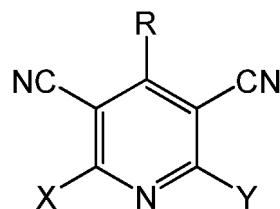
35 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina y

2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

40

8. Uso de un compuesto de fórmula general (I):



55 (I)

donde:

60 R es hidrógeno o un grupo arilo;

Y es NH₂ o Cl; y

65 X se selecciona de la lista que comprende un grupo alcoxilo, una amina secundaria o terciaria, un heterocicloal-

quilo, donde al menos un heteroátomo es de nitrógeno, y el grupo -SR¹, donde R¹ es hidrógeno o fenilo;

y cualquiera de sus sales, para la elaboración de un medicamento.

ES 2 365 233 A1

9. Uso del compuesto según la reivindicación 8, donde X es un grupo alcoxilo, sustituido o no sustituido, seleccionado de la lista que comprende metoxi, etoxi y propoxi.
10. Uso del compuesto según la reivindicación 8, donde X es un grupo seleccionado de las lista que comprende 5 pirrolidin, piperidin, morfolin y azabiciclo[2.2.1]heptan.
11. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde Y es NH₂.
12. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde Y es Cl.
13. Uso del compuesto según la reivindicación 8, seleccionado de la lista que comprende: 10
- 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,
- 15 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina,
- 20 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-dicianopiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(4-hidroxipiperidin-1'-il)piridina,
- 25 2-Amino-3,5-diciano-6-(2-hidroxietillamino)piridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-propargilaminopiridina,
- 30 2-Amino-6-(4-bencilpiperidin-1'-il)-3,5-diciano-piridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilamino-4-fenilpiridina,
- 35 2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina,
- 40 2-Amino-6-bencilamino-3,5-diciano-4-fenilpiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina,
- 2-Amino-3,5-diciano-6-etoxipiridina,
- 45 2-Amino-3,5-diciano-6-(3-fenilpropoxi)piridina,
- 2-Amino-4-fenil-6-(feniltio)piridina-3,5-dicarbonitrilo,
- 2-Amino-6-mercuento-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo,
- 50 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)piridina,
- 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,
- 2-Cloro-3,5-diciano-6-(piperidin-1-il)piridina,
- 55 6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-dicianopiridina,
- 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-fenilpiridina,
- 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
- 60 2-Cloro-3,5-diciano-4-fenil-6-(piperidin-1-il)piridina, y
- 6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

14. Uso del compuesto según la reivindicación 13, seleccionado de la lista que comprende: 65

2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,

ES 2 365 233 A1

2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina y
2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

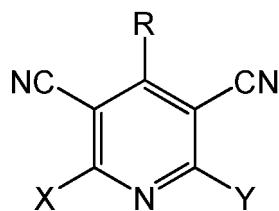
5

15. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas.

10 16. Uso del compuesto según la reivindicación 16, donde las enfermedades neurodegenerativas se seleccionan de la lista que comprende la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

17. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I):

15



20

25 (I)

30 donde:

R es hidrógeno o un grupo arilo;

Y es NH₂ o Cl; y

35 X se selecciona de la lista que comprende un grupo alcoxilo, una amina secundaria o terciaria, un heterocicloalquilo, donde al menos un heteroátomo es de nitrógeno, y el grupo -SR¹, donde R¹ es hidrógeno o fenilo;

o cualquiera de sus sales, junto con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40

18. Composición según la reivindicación 17, donde X del compuesto es un grupo alcoxilo, sustituido o no sustituido, seleccionado de la lista que comprende metoxi, etoxi y propoxi.

45

19. Composición según la reivindicación 17, donde X del compuesto es un grupo seleccionado de las lista que comprende pirrolidin, piperidin, morfolin y azabiciclo[2.2.1]heptan.

20. Composición según cualquiera de la reivindicaciones 17 a 20, donde Y del compuesto es NH₂.

21. Composición según cualquiera de la reivindicaciones 17 a 20, donde Y del compuesto es Cl.

50

22. Composición según la reivindicación 17, donde el compuesto se selecciona de la lista que comprende:

2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,

55

2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina,

60

2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-6-(4-hidroxipiperidin-1'-il)piridina,

65

2-Amino-3,5-diciano-6-(2-hidroxietillamino)piridina,

2-Amino-3,5-diciano-6-propargilaminopiridina,

70

2-Amino-6-(4-bencilpiperidin-1'-il)-3,5-diciano-piridina,

ES 2 365 233 A1

2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilamino-4-fenilpiridina,
2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
5 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina,
10 2-Amino-6-bencilamino-3,5-diciano-4-fenilpiridina,
2-Amino-3,5-diciano-6-metoxipiridina,
15 2-Amino-3,5-diciano-6-etoxipiridina,
2-Amino-3,5-diciano-6-(3-fenilpropoxi)piridina,
20 2-Amino-4-fenil-6-(feniltio)piridina-3,5-dicarbonitrilo,
2-Amino-6-mercacho-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo,
25 2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)piridina,
2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,
30 2-Cloro-3,5-diciano-6-(piperidin-1-il)piridina,
6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-dicianopiridina,
2-Cloro-3,5-diciano-6-(dimetilamino)-4-fenilpiridina,
35 2-Cloro-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)-4-fenilpiridina,
2-Cloro-3,5-diciano-4-fenil-6-(piperidin-1-il)piridina, y
6-(7'-Azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-2-cloro-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

23. Composición según la reivindicación 22, donde el compuesto se selecciona la lista que comprende:

40 2-Amino-3,5-diciano-6-dimetilaminopiridina,
2-Amino-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1'-il)piridina,
45 2-Amino-3,5-diciano-6-(piperidin-1'-il)piridina y
2-Amino-6-(7'-azabiciclo[2.2.1]heptan-7'-il)-3,5-diciano-4-fenilpiridina.

24. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, que además comprende al menos otro agente terapéutica activo.

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

②1 N.º solicitud: 201030377

②2 Fecha de presentación de la solicitud: 15.03.2010

③2 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 154158-54-0. Fecha de entrada en Registry 06.04.1994.	1,3,4,6,7
X	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 154124-63-7. Fecha de entrada en Registry 05.04.1994.	1,3,4,6,7
X	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 141987-67-9. Fecha de entrada en Registry 24.06.1992.	1,4,6
X	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 65149-10-2. Fecha de entrada en Registry 16.11.1984.	1,2,4,6
X	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 217956-01-9. Fecha de entrada en Registry 24.01.1999.	1,3,5
X	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 36926-81-5. Fecha de entrada en Registry 16.11.1984 & EP 1302463 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 16.04.2003, página 37, tabla 4, página 39, compuesto 148; párrafo [0001].	1,2,4,6,7,17,18, 20,22
A	CHIOUA, M. y col. Synthesis and biological evaluation of 3,6-diamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as protein kinase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009, Vol. 19, Nº 16, páginas 4566-4569. Todo el documento.	1-24
A	MARCO-CONTELLES, J. y col. Tacripyrines, the First Tacrine-Dihydropyridine Hybrids, as Multitarget-Directed Ligands for the Treatment of Alzheimer's Disease. 2009, J. Med. Chem., Vol. 52, Nº 9, páginas 2724-2732. Todo el documento.	1-24

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 08.07.2011	Examinador E. Albarán Gómez	Página 1/5
--	--------------------------------	---------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D213/85 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 08.07.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 8 - 16, 19, 21, 23, 24 Reivindicaciones 1-7, 17, 18, 20, 22	SI NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 8 a 16, 19, 21 y 23 Reivindicaciones 1-7, 17, 18, 20, 22, 24	SI NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 154158-54-0. Fecha de entrada en Registry 06.04.1994.	
D02	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 154124-63-7. Fecha de entrada en Registry 05.04.1994.	
D03	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 141987-67-9. Fecha de entrada en Registry 24.06.1992.	
D04	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 65149-10-2. Fecha de entrada en Registry 16.11.1984.	
D05	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 217956-01-9. Fecha de entrada en Registry 24.01.1999.	
D06	Base de datos REGISTRY [recuperado el 06.07.2011]. STN International, Columbus, Ohio (EE.UU.). Compuesto con CAS Registry Number 36926-81-5. Fecha de entrada en Registry 16.11.1984 & EP 1302463 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 16.04.2003. Página 37, tabla 4, página 39, compuesto 148; párrafo [0001].	
D07	CHIOUA, M. y col. Synthesis and biological evaluation of 3,6-diamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives as protein kinase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009, Vol. 19, Nº 16, páginas 4566-4569. Todo el documento.	
D08	MARCO-CONTELLES, J. y col. Tacripyrines, the First Tacrine-Dihydropyridine Hybrids, as Multitarget-Directed Ligands for the Treatment of Alzheimer's Disease. 2009, J. Med. Chem., Vol. 52, Nº 9, páginas 2724-2732. Todo el documento.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención se refiere a compuestos derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington.

La referencia que constituye el documento D01 se refiere al compuesto con RN 154158-54-0, que corresponde al compuesto 2 de la solicitud, donde R=H, Y=NH₂ y X=pirrolidin.

La referencia que constituye el documento D02 se refiere al compuesto con RN 154124-63-7, que corresponde al compuesto 3 de la solicitud, donde R=H, Y=NH₂ y X=piperidin.

La referencia que constituye el documento D03 se refiere al compuesto con RN 141987-67-9, que corresponde al compuesto 17 de la solicitud, donde R=H, Y=NH₂ y X=SPh.

La referencia que constituye el documento D04 se refiere al compuesto con RN 65149-10-2, que corresponde al compuesto 15 de la solicitud, donde R=H, Y=NH₂ y X=etoxi.

La referencia que constituye el documento D05 se refiere al compuesto con RN 217956-01-9, que corresponde al compuesto 2-cloro-4-morfolin-3,5 dicianopiridina.

En base a los documentos D01 a D05 del estado de la técnica, se considera que las reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud carecen de novedad (Art. 6.1 LP11/1986).

La referencia que constituye el documento D06 se refiere al compuesto con RN 36926-81-5, que corresponde al compuesto 14 de la solicitud, donde R=H, Y=NH₂ y X=metoxi. Este compuesto aparece en el documento de patente EP1302463, en la tabla 4 como compuesto 148. Este documento tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de 3,5-dicianopiridina con utilidad en el tratamiento de la polaquiuria y la incontinencia urinaria.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1, 3, 6, 7, 17, 18, 20, 22 y 24 carecen de novedad y actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP11/1986).

No se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica el uso de derivados de 2-amino-3,5-dicianopiridina y 2-cloro-3,5-dicianopiridina en el tratamiento de procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, ni algunas de las composiciones farmacéuticas de estos compuestos. En consecuencia se considera que las reivindicaciones 8 a 16, 19, 21 y 23 son nuevas e implican actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP11/1986).