



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 372 342**

② Número de solicitud: 201030955

⑤ Int. Cl.:  
**C07D 213/76** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**C09B 27/00** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **21.06.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2012**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**18.01.2012**

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Samadi, Abdelouahid;**  
**Marco Centelles, José Luis y**  
**Botelho da Silva, Daniel**

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤ Título: **Nuevas 2,2'-azopiridinas a partir de 2-aminopiridinas de interés farmacéutico e industrial.**

⑤ Resumen:  
Nuevas 2,2'-azopiridinas a partir de 2-aminopiridinas de interés farmacéutico e industrial.  
Esta invención describe nuevos tintes del tipo de las 2,2'-azopiridinas de interés industrial.

ES 2 372 342 A1

## DESCRIPCIÓN

Nuevas 2,2'-azopiridinas a partir de 2-aminopiridinas de interés farmacéutico e industrial.

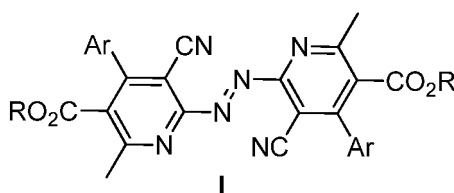
## 5 Estado de la técnica anterior

Los compuestos azoaromáticos se han utilizado tradicionalmente en industrias relacionadas con tintes, y alimentos (Egli, R.; Peter, A. P.; Freeman, H. S. *The Design and Synthesis of organic Dyes and Pigments*; Chap. VII, Springer, London, 1991). Los métodos de síntesis de estos azoderivados incluyen la oxidación de anilinas con sales de permanganato, o tetraacetato de plomo (Baer, E.; Tosoni, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2857), y haloácidos (Clark, J. H. *Chemistry of Waste Minimization*, Chapman and Hall, London, 1995), o la reducción de nitroaril derivados usando cantidades estequiométricas de metales (March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 3<sup>rd</sup> Ed., McGraw Hill, New York, 1993). Los azo compuestos aromáticos simétricos se han sintetizado por reacción de sales de diazonio, preparadas a partir de anilinas y ácido nitroso (Wang, M. X.; Funabiki, K.; Matsui, M. *Dyes Pigm.* **2003**, *57*, 77), con derivados aromáticos sustituidos con grupos dadores de electrones (Dabbagh, H. A.; Teimouri, A.; Chermahini, A. N. *Dyes Pigm.* **2007**, *73*, 239). Como ejemplo típico, la 2,2'-azopiridina se ha preparado por oxidación de 2-aminopiridina con una solución acuosa de hipoclorito sódico, con un 30% de rendimiento (Baldwin, D. A.; Lever, A. B. P.; Parish, R. V. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 107). A pesar de estos precedentes, más y mejores condiciones experimentales, y respetuosas con el medio ambiente, son necesarias para la preparación de estos compuestos. En este contexto, recientemente se ha descrito la utilización de nanopartículas de oro soportadas en TiO<sub>2</sub> (Au/TiO<sub>2</sub>) para la catálisis de la oxidación de anilinas aromáticas a azo compuestos, con altos rendimientos y condiciones suaves de reacción (Girrane, A.; Corma, A., García, H. *Nature Protocols* **2010**, *5*, 429).

Por otro lado, las aplicaciones de los azoaril derivados son variadas y de interés. Así, se han utilizado en procesos en los que la transferencia de quiralidad es crítica (Haberhauer, G., Kallweit, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2418), así como para la estabilización de estructuras helicoidales (King, E. D.; Tao, P., Sanan, T. T.; Hadad, C. M.; Parquette, J. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1671). De igual manera, la isomerización fotoquímica cis-trans de azobencenos se ha explotado extensamente para modular la conformación y propiedades biológicas de péptidos y polímeros (Natansohn, A.; Rochon, P. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4139). En biología, la introducción de fotointerruptores de tipo azobenceno ha llevado al desarrollo de canales iónicos y enzimas fotocontroladas (Sadovski, O.; Beharry, A. A.; Zhang, F.; Woolley, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1484). El caso del rojo Congo, la sal sódica del ácido bencidinodiazó-bis-1-naftilamina-4-sulfónico, es paradigmático, ya que dada que su fuerte afinidad por las fibrillas amloideas, es un marcador tradicionalmente usado para el examen *in vitro* de los depósitos amiloideos (Chander, H.; Chauhan, A.; Chauhan, V. *J. Alzheimer's Dis.* **2007**, *12*, 261). Finalmente, las 2,2'-azopiridinas, en particular, han dado lugar a una amplia gama de complejos dinucleares con diversos metales, que muestran propiedades electrónicas y estructurales poco corrientes y de interés (Kaim, W. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219-221*, 463).

## Descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevos tintes del tipo de los 2,2'-azoderivados. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I.



50

donde,

55 R representa hidrógeno, metilo, o cadena alifática lineal de (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> átomos de carbono, siendo n = 2, 3, 4, 5 y 6,

Ar representa H, o anillo heterocíclico (furano, tiofeno, pirrol, indol, pirazol, o imidazol, 2'-piridina, 3'-piridina, 4'-piridina, piridacinam, pirimidina o piracina), o grupo aromático sustituido con grupos hydroxi metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, flúor, cloro, bromo, iodo, metilo, o cadena alifática lineal de (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> átomos de carbono, siendo n = 2, 3, 4, 5 y 6, y que se encuentran en las posiciones C2', 3' ó 4' del anillo de fenilo.

60

Ejemplos típicos de esta familia de compuestos son:

65 6,6'-(E)-Diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4-fenilnicotinato de dietilo (1).

6,6'-(E)-Diazeno-1,2-diilbis[4-(4-clorofenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (2).

## ES 2 372 342 A1

6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis[4-(2-metilfenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (3).

6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4,4'-bipiridina-3-carboxilato de dietilo (4).

5 6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis[4-(5'-bromo-2'-tienil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (5).

6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (6).

### Métodos experimentales

10

Todos los disolventes anhidros se destilaron usando un sistema de purificación de disolventes *Pure solv* modelo PS-400-3-MD. Los puntos de fusión (no están corregidos), y se han medido en un microscopio de tipo Kofler (Reicher Jung Thermovar). Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y RMN de  $^{13}\text{C}$ , se realizaron en un aparato Varian Inova-300 (300 MHz), Mercury-400 (400 MHz), Varian Inova-400 (400 MHz) y Unity-500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referenciados a la señal residual del disolvente utilizado [CDCl<sub>3</sub>: 7.27 (D), 77.2 (C) ppm; CD<sub>3</sub>OD: 4.84 (D), 49.05 (C) ppm]. La multiplicidad de las señales (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete, q, quintuplete; m, multiplete), el número de protones (deducidos por integración), el valor de las constantes de acoplamiento *J* (en hercios) y la asignación estructural, inferida del estudio de experimentos bidimensionales ( $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro LC/MS HP-1100MSD con fuentes de ionización APCI y API-ES. Asimismo, en los casos indicados los espectros se registraron por impacto electrónico en un espectrómetro HP-5873MSD de inyección de muestra por sonda directa. Los espectros de infrarrojo se adquirieron en un aparato Perkin-Elmer Spectrum One en pastilla de KBr. Las bandas más significativas se indican en  $\text{cm}^{-1}$ . Los análisis elementales se han realizado en el Instituto de Química Orgánica (CSIC) con un analizador Heraeus CHN-O Rapid y se expresan en tantos por ciento. Las separaciones cromatográficas se han realizado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (0.063-0200 nm) a presión (flash) y en gradiente, utilizando como eluyente las mezclas detalladas en cada caso, o por cromatotrón (cromatografía acelerada centrífuga radial) modelo 7924 con placas de sílice gel Merck 60 F<sub>254-366</sub>. Para la cromatografía en capa fina se han usado cromatofolios PL de gel de sílice Merck F<sub>244</sub>.

### 30 Procedimiento general

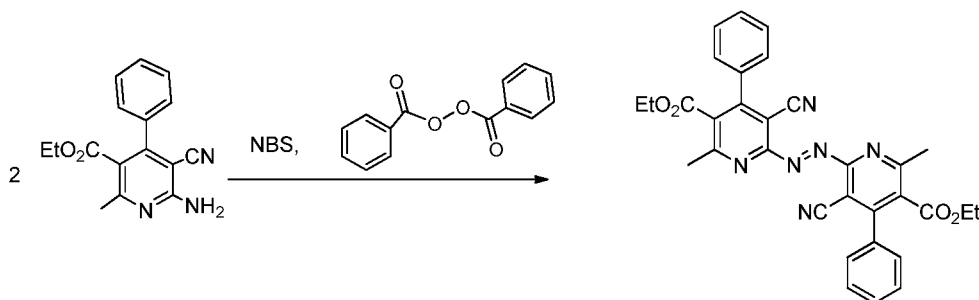
A una solución de la 2-aminopiridina en acetonitrilo seco se añadió *N*-bromosuccinimida, (5.1 equiv), y peróxido de benzoilo (0.25 equiv), bajo atmósfera de argón. La mezcla se reflujoó varias horas. El disolvente se eliminó por evaporación, el crudo se purificó por cromatografía en columna con el disolvente indicado, y se recrystalizó con el disolvente apropiado.

35

6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4-fenilnicotinato de dietilo (1)

40

45



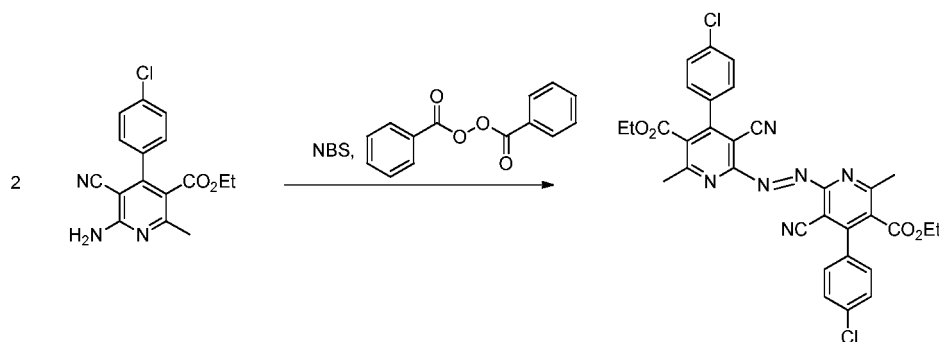
50

Siguiendo el método general, una solución de 6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenilnicotinato de etilo (Marco, J. L.; de los Ríos, C.; Sarcia, A. G.; Villarroja, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eleuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199) (100.0 mg, 0.36 mmol), peróxido de benzoilo (21.9 mg, 0.09 mmol), y NBS (330.8 mg; 1.86 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se reflujoó 18 h, y tras cromatografía (diclorometano/acetato de etilo 0-5%), se obtuvo diethyl 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4-fenilnicotinato de dietilo) (1) (78.4 mg, 79%); pf 223-5°C; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3007, 2930, 2975, 2235, 1728, 1564, 1534, 1497, 1461, 1448, 1397, 1382, 1297, 1277, 1181, 1161, 1133, 1096, 1052  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54-7.45 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.79 (s, 6H, CH<sub>3</sub> piridina), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.3 (CO), 162.4 (C-2 piridina), 160.2 (C-4 piridina), 154.1 (C-6 piridina), 134.0 (C-1' Ph), 131.9 (C-3 piridina), 130.4 (C-4' Ph), 129.1 (C-3', C-5' Ph), 128.6 (C-2', C-6' Ph), 113.8 (CN), 105.8 (C-5 py), 62.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z*: 559 (M+H)<sup>+</sup>, 529 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 501, 485 (M-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 473, 429, 411, 281, 265, 236, 193, 166, 140, 128; MS (ESI) *m/z*: 559 (M+H)<sup>+</sup>; HRMS(ESI): Calcd, para C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 558.2016. Encontrado: 559.2093 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calcd, para C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 68.81; H, 4.69; N, 15.05. Encontrado: C, 68.85; H, 4.91; N, 14.90.

65

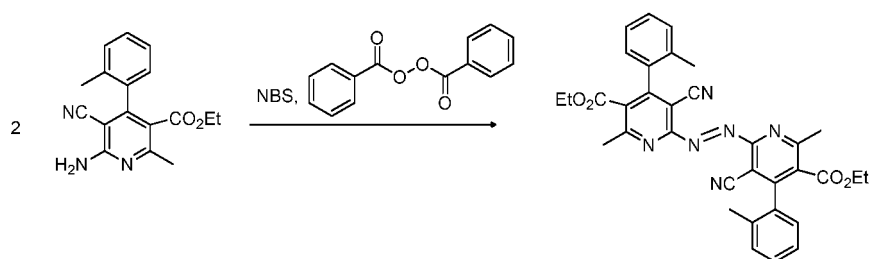
## ES 2 372 342 A1

### 6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis[4-(4-clorofenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (2)



20 Siguiendo el método general, una solución de 6-amino-4-(4-clorofenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de etilo (Marco, J. L.; de los Ríos, C.; García, A. G.; Villarroja, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eleuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199) (76.2 mg, 0.24 mmol), peróxido de benzoilo (15.4 mg, 0.06 mmol), y NBS (193.7 mg; 1.09 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se reflujoó 48 h, y tras cromatografía (diclorometano/acetato de etilo 0-2%), se obtuvo 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis[4-(4-clorofenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (2) (51.6 mg, 68%): pf 224-6°C; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  2989, 2929, 2236, 1725, 1598, 1574, 1535, 1497, 1461, 1447, 1395, 1274, 1183, 1134, 1088, 1056, 1017 cm<sup>-1</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2, H-6 Ph), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3, H-5 Ph), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub> piridina), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.8 (CO), 162.0 (C-2 piridina), 160.2 (C-4 piridina), 152.6 (C-6 piridina), 136.7 (C-1' Ph), 132.0 (C-4' Ph), 131.6 (C-3 piridina), 129.8 (C-3', C-5' Ph), 129.2 (C-2', C-6' Ph), 113.4 (CN), 105.3 (C-5 piridina), 62.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub> piridina), 13.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z*: 627 (M)<sup>+</sup>, 598 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 583 (M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>, 569, 563, 555 (M-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>, 541, 525, 507, 489, 461, 444, 417, 380, 355, 340, 315, 299, 270, 227, 192, 164, 138; MS (ESI) *m/z*: 627 (M(<sup>35</sup>Cl)+H)<sup>+</sup>. Anal. Calcd, para C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 61.25; H, 3.86; N, 13.39; Cl, 11.30. Encontrado: C, 60.99; H, 3.84; N, 13.62; Cl, 12.90.

### 35 6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis[4-(2-metilfenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (3)



55 Siguiendo el método general, una solución de 6-amino-4-(4-clorofenil)-5-ciano-2-methylnicotinato de etilo (50.2 mg, 0.17 mmol), peróxido de benzoilo (16.8 mg, 0.07 mmol), NBS (105.7 mg, 0.59 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (10 mL), se reflujoó 50 h, y tras cromatografía (diclorometano/acetato de etilo 0-2%), se obtuvo 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis[4-(2-metilfenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (3) (36.7 mg, 74%): pf 194-197°C; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  2982, 2930, 2868, 2234, 1732, 1603, 1564, 1536, 1491, 1446, 1384, 1272, 1183, 1139 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.46-7.19 (m, 3H, H-3', H-4', H-6' Ph), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5' Ph), 4.06 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub> py), 2.23 (s, 3H, Ph), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.9 (CO), 161.9 (C-2 py), 160.5 (C-4 py), 154.7 (C-6 py), 136.0 (C-2' Ph), 133.5 (C-1' Ph), 132.2 (C-3 py), 130.8 (C-3' Ph), 130.3 (C-4' Ph), 128.4 (C-5' Ph), 126.3 (C-6' Ph), 113.4 (CN), 107.0 (C-5 py), 62.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub> py), 19.9 (CH<sub>3</sub> Ph), 13.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z*: 588 (M+2H)<sup>+</sup>, 573, 558, 543, 515, 485, 457, 439, 412, 250, 234, 220, 205, 178, 152, 138, 115, 91, 77, 57; MS (ESI) *m/z*: 609 (M+Na)<sup>+</sup>, 587 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calcd, para C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33. Encontrado: C, 69.52; H, 5.16; N, 14.06.

65

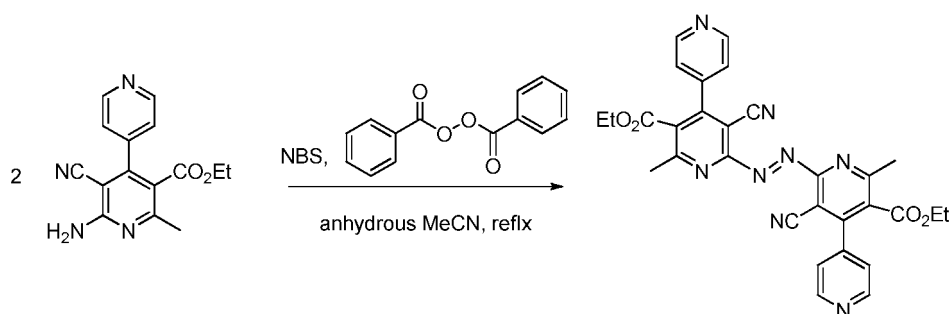
## ES 2 372 342 A1

### 6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4,4'-bipiridina-3-carboxilato de dietilo (4)

5

10

15



20

25

30

Siguiendo el método general, una solución de 6-amino-5-ciano-2-metil-4,4'-bipiridina-3-carboxilato de etilo (León, R.; Marco-Contelles, J.; García, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1167) (50.2 mg, 0.18 mmol), peróxido de benzoilo (9.1 mg, 0.04 mmol), NBS (118.8 mg, 0.67 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (10 mL), se refluvió 50 h, y tras cromatografía (diclorometano/acetato de etilo 0-30%), se obtuvo 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4,4'-bipiridina-3-carboxilato de dietilo (4) (19.9 mg, 40%): pf de comp >210°C; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3039, 2982, 2929, 2237, 1732, 1598, 1567, 1533, 1467, 1414, 1384, 1305, 1276, 1186, 1138, 1093, 1053 cm<sup>-1</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-2, H-6 py), 7.41 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 2H, H-3', H-5' piridina), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub> piridina), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.5 (CO), 162.2 (C-2 piridina), 161.2 (C-4 piridina), 151.2 (C-6 piridina), 150.7 (C-2', C-6' piridina), 141.8 (C-4' piridina), 131.3 (C-3 piridina), 123.0 (C-3', C-5' piridina), 113.1 (CN), 105.0 (C-5 piridina), 62.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z*: 561 (M+H)<sup>+</sup>, 532 (M-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>, 515 (M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>, 503, 475, 459, 431, 282, 266, 237, 222, 209, 194, 180, 165, 140, 127, 104, 79, 65, 51; MS (ESI) *m/z*: 583 (M+Na)<sup>+</sup>, 561 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calcd, para C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 64.28; H, 4.32; N, 19.99. Encontrado: C, 64.49; H, 4.10; N, 19.90.

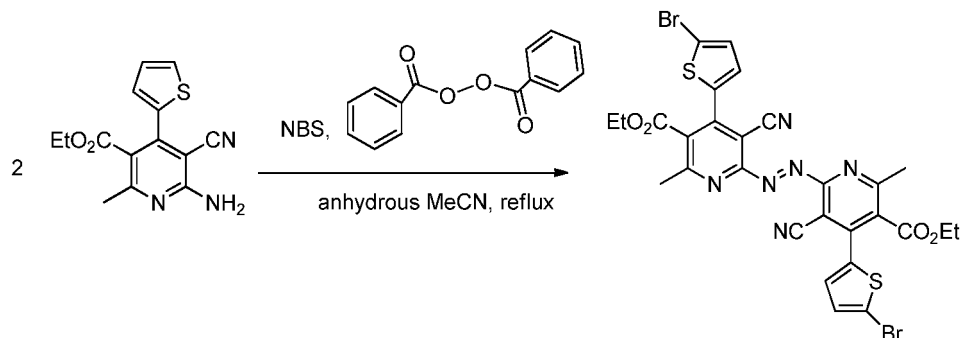
### 6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis[4-(5'-bromo-2'-tienil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (5)

35

40

45

50



55

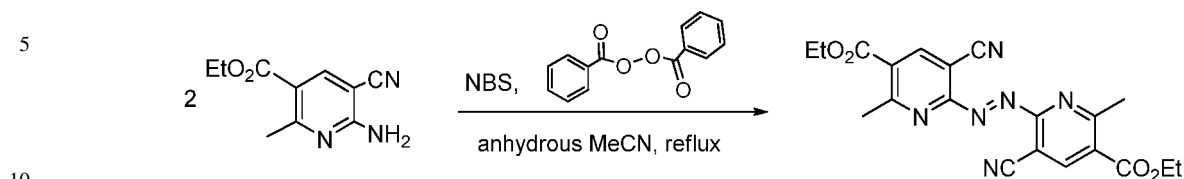
60

Siguiendo el método general, una solución de 6-amino-5-ciano-2-metil-4-(2'-tienil)nicotinato de etilo (9) (León, R.; Marco-Contelles, J.; García, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1167) (77.9 mg, 0.27 mmol), peróxido de benzoilo (14.4 mg, 0.06 mmol), NBS (197.1 mg, 1.11 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (10 mL), se refluvió 72.5 h, y tras cromatografía (diclorometano/acetato de etilo 0-4%), se obtuvo 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis[4-(5'-bromo-2'-tienil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (5) (55.0 mg, 56%): pf 216-9°C; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3088, 2982, 2934, 2232, 1728, 1630, 1562, 1542, 1442, 1380, 1272, 1216, 1176, 1157, 1106, 1054, 1008 cm<sup>-1</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.19 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-3' tienilo)\*, 7.17 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-4' tienilo)\*, 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub> piridina), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.8 (CO), 162.3 (C-2 piridina), 160.3 (C-6 piridina), 145.2 (C-4 py), 134.1 (C-2' tienilo), 131.8 (C-4' tienilo), 131.3 (C-3 piridina), 130.8 (C-3' tienilo), 117.5 (C-5' tienilo), 113.4 (CN), 105.6 (C-5 piridina), 62.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub> piridina), 13.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z*: 728 (M)<sup>+</sup>; MS (ESI) *m/z*: 729 (M+H)<sup>+</sup>. Anal. Calcd, para C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>: C, 46.17; H, 2.77; N, 11.54; S, 8.80; Br, 21.94. Encontrado: C, 46.08; H, 2.68; N, 11.35; S, 8.92; Br, 23.43.

65

## ES 2 372 342 A1

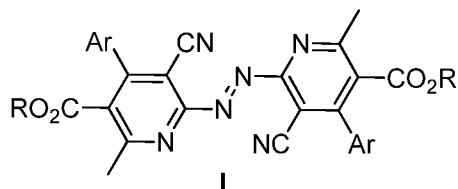
### 6,6'-(*E*)-Diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo) (6)



Siguiendo el método general, una solución de 6-amino-5-ciano-2-metilnicotinato de etilo (Chioua, M.; Samadi, A.; Soriano, E.; Lozach, O.; Meijer, L.; Marco-Contelles, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4566) (100.8 mg, 0.49 mmol), peróxido de benzoilo (20.2 mg, 0.08 mmol), NBS (363.1 mg, 2.04 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (10 mL), se reflujoó 26 h, y tras cromatografía (diclorometano/acetato de etilo 0-5%), se obtuvo 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo) (6) (45.8 mg, 46%): *pf* >230°C (dec.); IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3068, 2981, 2937, 2240, 1727, 1585, 1545, 1437, 1397, 1368, 1278, 1241, 1148, 1116, 1060 cm<sup>-1</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.75 (s, 1H, H-4 py), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 6H, CH<sub>3</sub> piridina), 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.2 (CO), 164.0 (C-2 piridina), 162.1 (C-6 piridina), 145.3 (C-4 piridina), 128.0 (C-3 piridina), 114.4 (CN), 104.1 (C-5 piridina), 62.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 14.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); MS (EI) *m/z*: 408(M+2H)<sup>+</sup>, 378, 363, 352, 335, 321, 305, 277, 231, 205, 189, 177, 160, 145, 132, 117, 105, 90, 78, 63, 52; MS (ESI) *m/z*: 429 (M+Na)<sup>+</sup>, 407 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. Calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.11; H, 4.46; N, 20.68. Encontrado: C, 58.95; H, 4.37; N, 20.54.

## REIVINDICACIONES

## 1. 2,2'-Azopiridinas de fórmula I



15 donde,

R representa hidrógeno, metilo, o cadena alifática lineal de  $(\text{CH}_2)_n$  átomos de carbono, siendo  $n = 2, 3, 4, 5$  y  $6$ ,

20 Ar representa H, o anillo heterocíclico (furano, tiofeno, pirrol, indol, pirazol, o imidazol, 2'-piridina, 3'-piridina, 4'-piridina, piridacina, pirimidina o piracina), o grupo aromático sustituido con grupos hydroxi metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, flúor, cloro, bromo, iodo, metilo, o cadena alifática lineal de  $(\text{CH}_2)_n$  átomos de carbono, siendo  $n = 2, 3, 4, 5$  y  $6$ , y que se encuentran en las posiciones C2', 3' ó 4' del anillo de fenilo.

25

2. 2,2'-Azopiridinas de fórmula I, según la reivindicación 1, que son:

Dihidrocloruro de 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4-fenilnicotinato de dietilo (1).

30

Dihidrocloruro de 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis[4-(4-clorofenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (2).

Dihidrocloruro de 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis[4-(2-metilfenil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (3).

35

Dihidrocloruro de 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metil-4,4'-bipiridina-3-carboxilato de dietilo (4).

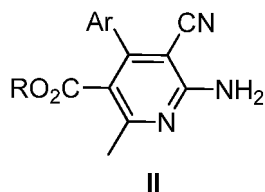
Dihidrocloruro de 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis[4-(5'-bromo-2'-tienil)-5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (5).

Dihidrocloruro de 6,6'-(*E*)-diazeno-1,2-diilbis(5-ciano-2-metilnicotinato de dietilo (6).

40

3. Procedimiento para la preparación de las 2,2'-azopiridinas de fórmula I, según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo con 2-aminopiridinas del tipo II,

45



50

55 donde,

R representa hidrógeno, metilo, o cadena alifática lineal de  $(\text{CH}_2)_n$  átomos de carbono, siendo  $n = 2, 3, 4, 5$  y  $6$ ,

60 Ar representa H, o anillo heterocíclico (furano, tiofeno, pirrol, indol, pirazol, o imidazol, 2'-piridina, 3'-piridina, 4'-piridina, piridacina, pirimidina o piracina), o grupo aromático sustituido con grupos hydroxi metoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, carbaldehído, carboxílico, ester carboxílico, flúor, cloro, bromo, iodo, metilo, o cadena alifática lineal de  $(\text{CH}_2)_n$  átomos de carbono, siendo  $n = 2, 3, 4, 5$  y  $6$ , y que se encuentran en las posiciones C2', 3' ó 4' del anillo de fenilo.

65

4. Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más productos de fórmula I, junto con excipientes farmacéuticamente apropiados.

## ES 2 372 342 A1

5. Uso de las 2,2'-azopiridinas de fórmula I, según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento o formulación farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

5 6. Uso de las 2,2'-azopiridinas de fórmula I, según la reivindicación 1, para la preparación de complejos metálicos de Cu, Fe, Co, Pt, Au, como medicamentos o formulaciones farmacéuticas destinada al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

10 7. Uso de las 2,2'-azopiridinas de fórmula I, según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento o formulación farmacéutica destinada a su uso como marcador para la detección y análisis de las fibrillas amiloideas, en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

15 8. Uso de las 2,2'-azopiridinas de fórmula I, según la reivindicación 1, para la preparación de tintes en la industria textil y alimentaria.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201030955

②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.06.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	A GRIRRANE et al., Nature Protocols febrero 2010, vol 5, nº 3, páginas 429-438. "Preparation of symmetric and asymmetric aromatic azo compounds from aromatic amines or nitro compounds using supported gold catalysts", resumen.	1-8

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**  
25.04.2011

**Examinador**  
M. Fernández Fernández

**Página**  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D213/76** (2006.01)

**A61K31/444** (2006.01)

**C09B27/00** (2006.01)

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

C07D, A61K, C09B

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, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.04.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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	A GRIRRANE et al., Nature Protocols 2010, vol 5, nº 3, páginas 429-438. "Preparation of symmetric and asymmetric aromatic azo compounds from aromatic amines or nitro compounds using supported gold catalysts", resumen.	02.2010

**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 solicitud se refiere a los compuestos de fórmula I (ver reivindicación 1), específicamente a los compuestos 1-6 (reivindicación 2), al procedimiento de preparación de las 2,2'-azopiridinas de fórmula I (reivindicación 3), composiciones farmacéuticas que las comprenden y su uso farmacéutico y como colorantes (reivindicaciones 4-8).

El documento D1 divulga un procedimiento para la preparación de compuestos azo aromáticos a partir de aminas aromáticas utilizando catalizadores de oro.

Los compuestos de fórmula I de la solicitud no se han encontrado divulgados en el estado de la técnica, por lo que son nuevos, además la invención tiene actividad inventiva ya que la solicitud describe un procedimiento de obtención alternativo al divulgado en D1. Por otra parte, no se han encontrado referencias en el estado de la técnica que puedan llevar a concluir la aplicación de los compuestos de fórmula I en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas; al tratarse de compuestos azo aromáticos puede suponerse su posible utilidad como colorantes, sin embargo y como se ha comentado estos compuestos son nuevos y por consiguiente no hay evidencia de su utilidad en este campo técnico.

De acuerdo a lo expuesto se concluye que las reivindicaciones 1-8 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva establecidas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.