

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 875**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 213/73</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4427</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 33/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2011 E 11704673 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2526090**

54 Título: **Agentes nuevos contra la malaria**

30 Prioridad:

**18.01.2010 US 295821 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.11.2015**

73 Titular/es:

**MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE  
(100.0%)  
20, route de Pré-Bois, ICC  
1215 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**WITTY, MICHAEL JOHN y  
HARDICK, DAVID**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

**ES 2 551 875 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Agentes nuevos contra la Malaria.

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a unos medicamentos nuevos contra la malaria. Específicamente, la presente invención está relacionada con los agentes utilizables para la preparación de una formulación farmacéutica para prevenir o tratar la malaria y los métodos de su utilización y fabricación.

10

**Antecedentes de la invención**

La malaria es causada por los parásitos protozoarios del género *Plasmodium* que infectan y destruyen los glóbulos rojos de la sangre, provocando fiebre, anemia severa, malaria cerebral y, si no se recibe tratamiento, la muerte. La *Plasmodium falciparum* es la especie dominante en el África subsahariana y es responsable de casi 1 millón de muertes cada año. La carga de la enfermedad es la más pesada en los niños Africanos menores de 5 años de edad y en las mujeres embarazadas. El *Plasmodium Vivax* causa el 25-40% de la carga global de la malaria, particularmente en Sur y Sudeste de Asia y en América Central y del Sur. Las otras dos especies principales que se sabe que infectan a los seres humanos son el *Plasmodium ovale* y el *Plasmodium malariae*.

20

La malaria es una enfermedad que es prevalente en muchos países en desarrollo. Aproximadamente el 40% de la población del mundo vive en los países donde la enfermedad es endémica; aproximadamente 247 millones de personas sufren de la enfermedad cada año.

25

En la actualidad son utilizadas diversas medicaciones para el tratamiento de la malaria. Sin embargo, muchos de estas medicaciones son costosas y algunas exhiben toxicidad significativa y efectos secundarios indeseables en los seres humanos. El medicamento más común para el tratamiento de la malaria es la cloroquina. Otros medicamentos incluyen la quinina, la melfloquina, la atovacuona/proguanil, la doxiciclina, el artesunato, la hidroxicloroquina, la halofantrina, la pirimetamina-sulfadoxina y la primaquina.

30

Sin embargo, la emergencia generalizada de resistencia de los parásitos de la malaria en muchos países tropicales ha comprometido muchas de las actuales quimioterapias y existe una continua necesidad de nuevos enfoques quimioterapéuticos. De acuerdo con ello, esta invención proporciona nuevos fármacos potentes contra la malaria y la metodología de tratamiento de la malaria usando unos agentes nuevos potentes contra la malaria.

35

El documento de patente WO 2008/025820 informa acerca de las aminopiridinas útiles como inhibidores de la Itk proteína quinasa.

40

El documento de patente WO 2007/032016 divulga la cloropiridina para el tratamiento de la malaria.

45

**Resumen de la invención**

La presente invención está dirigida hacia los derivados de la aminopiridina útiles en el tratamiento y/o profilaxis de la malaria, la formulación farmacéutica y la utilización y la fabricación de los mismos.

50

Un primer aspecto de la invención proporciona una utilización de un derivado de la aminopiridina de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente activo de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la malaria.

55

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de la aminopiridina de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente activo, para la prevención y/o el tratamiento de la malaria.

60

Un tercer aspecto de la invención se refiere a los derivados de la aminopiridina de acuerdo con la invención, las formulaciones farmacéuticas de los mismos y el utilización de los mismos como un medicamento.

65

Un quinto aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de la aminopiridina de acuerdo con la invención.

70

Otras características y ventajas de la invención serán aparentes de la descripción detallada siguiente.

**Descripción detallada de la invención**

75

Los párrafos siguientes proporcionan las definiciones de las varios moléculas químicas que conforman los compuestos de acuerdo con la invención y que se intenta aplicar uniformemente a lo largo de las especificaciones y las reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia.

- 5 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" cuando es utilizado solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena recta o ramificada de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que se refiere a los grupos monovalentes alquil que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Este término es ejemplificado mediante los grupos tales como metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, s-butil, i-butil, t-butil, n-pentil, 1-etilpropil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2, 2-dimetilpropil, n-hexil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil y los similares.
- 10 El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena recta o ramificada de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil. Particularmente, se refiere a los grupos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen por lo menos 1 ó 2 sitios de insaturación de alqueniil. Puede tener cualquier número disponible de enlaces dobles en cualquier posición disponible y la configuración del doble enlace puede ser la configuración (E) ó la (Z). Este término es ejemplificado por los grupos tales como vinilo, alilo isopropeniilo, 1-propeniil, 2-metil-1-propeniil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-etil-1-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-penteniil, 2-penteniil, 3-penteniil, 4-penteniil, 4-metil-3-penteniil, 1-hexeniil, 2-hexeniil, 3-hexeniil, 4-hexeniil, 5-hexeniil y los similares. Entre otros, están vinil o eteniil (-CH = CH<sub>2</sub>), n-2-propeniil (alil, -CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>), isopropeniilo, 1-propeniilo, 2-metil-1-propeniil, 1-butenil, 2-butenil y 3-metil-2-butenil y los similares.
- 15 El término " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil" cuando se usa solo o en combinación con otros términos, se compone de una cadena recta o ramificada de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil. Puede tener cualquier número disponible de enlaces triples en cualquier posición disponible. Este término es ejemplificado por grupos tales como grupos de alquiniil que pueden tener un número de carbonos de 2-6 y opcionalmente un enlace doble, tal como etiniil (-C≡CH), 1-propiniil, 2-propiniil (propargil: -CH<sub>2</sub>C≡CH), 2-butiniil, 2-penteno-4-inil y los similares. El término "heteroalquili" se refiere a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquili, preferentemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquili, en donde al menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N ó S, incluyendo 2-metoxi etil y los similares.
- 20 El término "aril" se refiere a un grupo de área aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que forma un anillo simple (por ejemplo, fenil) o múltiples anillos condensados (p. ej., indenil, naftil). Aril incluye fenil, naftil, antril, fenantrenil y los similares.
- 25 El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril" se refiere a grupos aril con un sustituto de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, incluyendo fenil metil, etil fenil y los similares.
- 30 El término "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " se refiere a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituto de aril, incluyendo 3-fenilpropanil, bencil y los similares.
- 35 El término "heteroaril" se refiere a un heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático de anillo fusionado bicíclico o tricíclico. Los ejemplos especiales de grupos heteroaromáticos incluyen piridil opcionalmente sustituido, pirrolil, pirimidinil, furil, tienil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1, 2, 4-oxadia-zolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, 1, 3, 4-triazinil, 1,2,3-triazinil, benzofuril, [2,3-dihidro] benzofuril, isobenzofuril, benzotienil, benzotriazolil, isobenzotienil, indolil, isoindolil, isoquinolinil, 3H-indolil, benzimidazolil, imidazo [1, 2-a] piridil, benzotiazolil, benzoxazolil, quinoliziniil, quinazoliniil, ptalaziniil, quinoxaliniil, cinnoliniil, naptiridinil, pirido [3, 4-b] piridil, pirido [3, 2-b] piridil, pirido [4, 3-b] piridil, quinolil, isoquinolil, tetrazolil, 5,6,7,8-tetrahidroquinolil, 5, 6, 7, 8-tetrahidroisoquinolil, purinil, pteridinil, carbazolil, xantenil o benzoquinolil.
- 40 El término " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril" se refiere a grupos de heteroaril que tienen un sustituto C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, incluyendo metil furil y los similares.
- 45 El término "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a grupos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil con un sustituto de heteroaril, incluyendo furilmetil y los similares.
- 50 El término " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil aril" se refiere a unos grupos aril que tienen un sustituto de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil, incluyendo vinil fenil y los similares.
- 55 El término "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil" se refiere a un grupos de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil que tienen un sustituto de aril, incluyendo fenil vinil y los similares.
- 60 El término " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil heteroaril" se refiere a grupos de heteroaril que tienen un sustituto de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil, incluyendo vinil piridinil y los similares.
- 65 El término "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil" se refiere a grupos de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil que tienen un sustituto de heteroaril, incluyendo piridinil vinil y los similares.
- El término "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono con un anillo sencillo (por ejemplo, ciclohexil) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornil). El C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil incluye ciclopentil, ciclohexil, norbornil y los similares.

- El término "heterocicloalquil" se refiere a un grupo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil de acuerdo con la definición anterior, en el cual hasta 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por O, S, NR, R estando definidos como hidrogeno o metil. Los heterocicloalquil incluyen pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuranyl y los similares.
- 5 El término " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil " se refiere a grupos C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil que tienen un sustituto de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, incluyendo metil ciclopentil y los similares.
- 10 El término " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a grupos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituto de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil, incluyendo 3-ciclopentil propil y los similares.
- El término " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil" se refiere a grupos heterocicloalquil que tienen un sustituto C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, incluyendo 4-metilpiperidinil y los similares.
- 15 El término "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituto de heterocicloalquil, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metilo y los similares.
- El término "carboxi" se refiere al grupo - C (O) OH.
- 20 El término "carboxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituto de carboxi, incluyendo 2-carboxietil y los similares.
- El término "acil" se refiere al grupo - C (O) R donde R incluye H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril", "heteroaril", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", incluyendo las acetil y los similares.
- 25 El término " acil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " a grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente acil, incluyendo 2-acetiletil y los similares.
- 30 El término "acil aril" se refiere a grupos aril que tienen un sustituyente acil, incluyendo 2-acetilfenil y los similares.
- El término "aciloxi" se refiere al grupo - OC (O) R en donde R incluye H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", incluyendo acetiloxi y los similares.
- 35 El término "aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente de aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi) etilo y los similares.
- 40 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye opcionalmente sustituido "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", opcionalmente sustituido "aril", opcionalmente sustituido "heteroaril", opcionalmente sustituido "aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" u opcionalmente sustituido "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil".
- El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietil y los similares.
- 45 El término "alcoxicarbonil" se refiere al grupo - C (O) OR en donde R incluye " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" o "heteroalquil".
- 50 El término "alcoxicarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un alcoxicarbonil sustituyente, incluyendo 2-(benciloxicarbonil) etilo y los similares.
- El término "aminocarbonil" se refiere al grupo -C(O) NRR' en donde R y R' son independientemente H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil, arilo, heteroaril, "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aril " o "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," incluyendo N-fenil carbonilo y los similares.
- 55 El término "aminocarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a grupos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituto de aminocarbonil, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil) etil, N-etil acetamidil, N, N-Dietil-acetamidil y los similares.
- El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC (O) R' donde R y R' son independientemente H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil", " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", incluyendo acetilamino y los similares.
- 60 El término "acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a grupos alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituto de acilamino, incluyendo 2-(propionilamino) etilo y los similares.
- 65

- 5 El término "ureido" se refiere al grupo -NRC (O) NR'R" donde R, R y R' son independientemente H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquil", ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," y donde R' y R, " junto con el átomo del nitrógeno al que ellos está unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.
- El término "ureido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituto de ureido, incluyendo 2-(*N*-metilureido) etil y los similares.
- 10 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC (O) OR' donde R y R' son independientemente "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil", "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil," "aril", "heteroaril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" y, opcionalmente R pueden también ser hidrógeno.
- 15 El término "aminoácidos" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "aril", "heteroaril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil ", ó "heterocicloalquil" y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están asociados, pueden, opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquil 3-8 miembros.
- 20 El término "amino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil) etil y los similares.
- El término "amonio" se refiere a un grupo cargado positivamente -N RR'R" donde R, R' y R" son independientemente " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil ", o "heterocicloalquil" y donde R y R',  
25 junto con el átomo de nitrógeno al que están asociados, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquil de 3-8 miembros.
- El término " amonio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituto de amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinium y los similares.
- 30 El término "halógeno" se refiere a los átomos de flúor, cloro, bromo y iodo.
- El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>-R en donde R se selecciona de " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo - OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil,"  
35 "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", ó "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil".
- El término "sulfamato" se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>-NRR' en donde R y R' se seleccionan independientemente entre H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", "aril C<sub>1</sub>-  
40 C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " y los similares. El término "sulfoniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituto de sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi) etil y los similares.
- 45 El término "sulfonil" se refiere al grupo "- SO<sub>2</sub> - R", en donde R se selecciona entre "aril", "heteroaril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " sustituidos por halógenos, por ejemplo, un grupo - SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil,"  
50 "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ".
- El término " sulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituto de sulfonil, incluyendo 2-(metilsulfonil) etil y los similares.
- 55 El término "sulfinil" se refiere a un grupo de "- S (O) - R", en donde R se selecciona de " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF<sub>3</sub>, " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," "heteroaril C<sub>2</sub>-  
60 C<sub>6</sub> alquenil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ".
- El término " sulfinil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituto del sulfinil, incluyendo 2-(metilsulfinil) etil y los similares.
- 65 El término "sulfanil" se refiere a los grupos -S-R donde R incluye H, halógeno, por ejemplo un - grupo SF<sub>5</sub>, opcionalmente sustituido " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," en particular " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo de -S-CF<sub>3</sub>, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," "heteroaril alqueniil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil ", alquiniil heteroaril ", " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ".

5 El término "sulfanil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquil que tienen un sustituto de sulfanil, incluyendo 2-(etilsulfanil) etil y los similares.

10 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO<sub>2</sub>-R' donde R y R' son independientemente " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil ", " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ".

El término "sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos alquil que tienen un sustituto de sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino) etil y los similares.

15 El término "aminosulfonil" se refiere a un grupo -SO<sub>2</sub>-NRR' donde R y R' son independientemente H, " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil ", " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil," "heterocicloalquil", "aril", "heteroaril", " aril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", "heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil," "aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," "heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," " aril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil ", " heteroaril C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil," " C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil ", o "heterocicloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil " y donde R y R', junto con el átomo del nitrógeno al chula están asociados , pueden opcionalmente formar un anillo de heterocicloalquil 3-8 miembros. Los grupos de aminosulfonil incluyen ciclohexilaminosulfonil, piperidinilsulfonil y los similares.

20 El término "aminosulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" se refiere a los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil que tienen un sustituto de aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil) etilo y los similares.

25 A menos que otra cosa esté limitada por la definición de cada sustituto individual, el término "sustituido" se refiere a los grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniil," " C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniil," "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "heterocicloalquil", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil aril," " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heteroaril", " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquil," "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil heterocicloalquil", "acil", "amino", "amida", "aminosulfonil," "amonio", "acil amino," "amino-carbonil," "aril", "heteroaril", "sulfiniil" "sulfonilo," "sulfonamidas", "alcoxi", "alcoxi carbonil," "carbamato," "sulfanil", "halógeno", trihalometil, ciano, hidroxil, mercapto, nitro y los similares.

30 En una realización particular, el término opcionalmente sustituido " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" incluye " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" halogenado opcionalmente sustituido tal como " C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil" fluorinado (por ejemplo, - CF<sub>3</sub>, - CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> o - CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>).

35 El término "sales o complejos farmacéuticamente aceptables " se refiere a las sales o a los complejos de los compuestos de acuerdo con la invención. Los ejemplos de estas sales incluyen, pero no se limitan, a las sales de adición básicas formadas por los derivados de la reacción de la aminopiridina de la invención con las bases orgánicas o inorgánicas tales como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como aquellos seleccionados del grupo consistente en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalino térreos (por ejemplo, calcio o magnesio).

40 También están comprendidas las sales que se forman por las sales de adición ácidas formadas con los ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y los similares), así como las sales formadas con los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido alginico, ácido poliglutamico, ácido naftaleno sulfónico, ácido naftaleno disulfonico y ácido polilacturónico.

50 "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que en una vez administrado al destinatario, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad divulgada en este documento. El término "indirectamente" también abarca los pro medicamentos que pueden ser convertidos en la forma activa del medicamento mediante las enzimas endógenas o el metabolismo. El pro medicamento es un derivado de los compuestos de acuerdo con la invención y que presenta una actividad contra la malaria que tiene un grupo químicamente o metabólicamente descomponible y un compuesto que puede ser convertido en un compuesto farmacéutico activo de acuerdo con la *invención en vivo* mediante la solvolisis bajo las condiciones fisiológicas. El pro medicamento es convertido en un compuesto de acuerdo con la presente invención mediante una reacción con una enzima, con los ácidos gástricos o los similares bajo una condición fisiológica en el cuerpo viviente, por ejemplo, la oxidación, la reducción, la hidrólisis o los similares, cada uno de los cuales es llevado a cabo enzimáticamente. Estos compuestos pueden ser producidos desde compuestos de la presente invención de acuerdo con los métodos bien conocidos.

El término "indirectamente" abarca también los metabolitos de los compuestos de acuerdo con la invención.

65 El término "metabolito" se refiere a todas las moléculas derivadas de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención en una célula u organismo, preferentemente de un mamífero.

El término "malaria" incluye la enfermedad y las condiciones relacionadas con una infección por *Plasmodium*.

Tal y como está utilizado en este documento, "tratamiento" y "tratando" y los similares significan de manera general la obtención de un efecto fisiológico y farmacológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o de parcialmente prevenir una enfermedad, los síntomas o las condiciones de la misma o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad, condición, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento" tal y como está como utilizado en este documento cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, especialmente en un ser humano e incluye: (a) la prevención de la enfermedad que ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero no ha sido aún diagnosticado como que la tiene; (b) la inhibición de la enfermedad, es decir, detención de su desarrollo; o alivio de la enfermedad, es decir, que causa la regresión de la enfermedad y/o de sus síntomas o sus condiciones.

El término "cantidad efectiva" incluye "la cantidad efectiva desde el punto de vista profiláctico" así como " la cantidad efectiva desde el punto de vista del tratamiento".

El término " la cantidad efectiva desde el punto de vista profiláctico " se refiere a una concentración de compuesto de esta invención que es efectiva en la inhibición, disminuyendo la probabilidad de la enfermedad por parásitos de la malaria o la prevención de la infección por malaria o la prevención del inicio demorado de la enfermedad por parásitos de la malaria, cuando es administrado antes de la infección, es decir, antes, durante y / o ligeramente después del período de exposición a los parásitos de la malaria.

El término "profilaxis" incluye profilaxis causal, es decir, la actividad contra la malaria que comprende la prevención del desarrollo pre eritrocítico del parásito, la profilaxis supresora, es decir, la actividad contra la malaria que comprende el desarrollo suprimir de la etapa de infección de la sangre y la profilaxis terminal, es decir, la actividad que comprende la supresión del desarrollo de la etapa de la infección intra hepática. Este término incluye la profilaxis primaria (es decir, la prevención inicial de la infección) donde el compuesto contra la malaria es administrado antes, durante y/o después del período de exposición a los parásitos de la malaria y la profilaxis terminal (es decir, con el fin de prevenir las recaídas o la aparición retardada de signos clínicos de la malaria) cuando el compuesto contra la malaria es administrado hacia el final de y/o un poco después del período de exposición a los parásitos de la malaria pero antes de los síntomas clínicos. Por lo general, contra las infecciones por *P. falciparum*, es utilizada la profilaxis supresora mientras que contra *P. vivax* o una combinación de *P. falciparum* y *P. vivax*, es utilizada la profilaxis terminal.

Asimismo, el término " cantidad efectiva desde el punto de vista del tratamiento " se refiere a una concentración de compuesto que es efectiva en el tratamiento de la infección de la malaria, por ejemplo, conduce a una reducción del número de parásitos en sangre a continuación del examen microscópico cuando ha sido administrado después de que haya sucedido la infección. El término "sujeto" en este documento se refiere a los mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos contemplados por la presente invención incluyen los seres humanos y los similares.

#### Los compuestos

Los derivados de la aminopiridina utilizados en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la malaria, son capaces de matar y/o inhibir la replicación del parásito de la malaria.

En una realización particular es proporcionada una aminopiridina seleccionada del grupo siguiente:

3-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-2-amina;  
 5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
 4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
 [4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol; and  
 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil] piridin-3-il]fenol; así como sus tautómeros,

Isómeros geométricos, formas activas ópticamente, sales farmacéuticamente aceptables o los complejos y derivados activos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular es proporcionada una aminopiridina seleccionada del grupo siguiente:

3-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-2-amina;  
 5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
 4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
 [4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol; and  
 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]fenol;

(N,N-dimetil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benceno} sulfonamida;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N,N-dimetil benzamida;  
 5-(2-metoxi piridin-5-il)-3-[4-(metilsulfonil) fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina;  
 5 (morfolino){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 (N-metil piperazin) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 3,5-di-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-[3-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 (N-metil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno}sulfonamida;  
 10 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-metilbenzamida;  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] fenil}(morfolino)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 4-[6-amino-5-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-3-il] benzoic acid;  
 N-[4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno]metil sulfonamida;  
 15 4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-N-(3-idroxiopropil)benzamida;  
 5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 N-ciclopropil-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno} sulfonamida;  
 5-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 20 3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-ciclopropil benzamida;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-(2-morfolino etil)benzamida;  
 3-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2-amina;  
 25 5-[4-(1H-piazol-1-il)fenil]-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-(quinolin-6-il) piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzamida;  
 5-[2-(trifluoro metil)-4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 {4-[2-amino-3-(4-carbamoil fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
 30 4-[2-amino-3-(2-metilpiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 [4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-(2-idroxietil)benzamido](morfolino) metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno sulfonamida;  
 4-[2-amino-3-(4-benzamido)piridin-5-il]benzamida;  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil} (4-metilpiperazin-1-il) metanona;  
 35 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[4-(aminometil)tiazol-2-il] benzamida;  
 4-[2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
 3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-[4-(metil sulfonil fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)piridin-2-amina;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 40 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-N-metilbenzamida;  
 3-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi pirimidin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 45 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(quinoxalin-7-il)piridin-2-amina;  
 3-(furan-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-cloro-2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 50 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-(pirolidin-1-il)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonil) fenil] piridin-2-amina;  
 3-(3-metoxi piridin-4-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-morfolino piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 55 3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluoro metil)piridin-5-il]-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{4-[2-(pirolidin-1-il)etoxi] fenil}-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(4-morfolinofenil)piridin-2-amina;  
 60 3-[4-(1H-piazol-1-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(isoquinolin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 65 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-p-tolilpiridin-2-amina;



{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}metanol;  
 3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 N-{4-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl) fenil)piridin-3-il]fenil}-2-(dimetilamino) acetamida;  
 3-(2-fluoropiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(metilsulfonyl)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 N-{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il} acetamida;  
 3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-N-(2-hidroxiethyl)benzamida;  
 3-[4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina; and  
 5-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina.

### Las composiciones

15 La invención proporciona las composiciones farmacéuticas útiles para la profilaxis o el tratamiento de la malaria.

En otra realización particular, es proporcionada una formulación farmacéutica que contiene al menos un derivado de acuerdo con la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, un diluyente o un excipiente del mismo.

20 En otra realización particular, es proporcionada una formulación farmacéutica que comprende una aminopiridina de acuerdo con la Fórmula (I) y un agente contra la malaria, en donde X e Y son como están definidos en la descripción detallada.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más compuesto(s) de la invención descritos en cualquier forma en el presente documento. Las composiciones de esta invención pueden abarcar además uno o más ingrediente(s) adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como el alumbre, los estabilizadores, los agentes antimicrobianos, los tampones, los agentes colorantes, los agentes saborizantes, los adyuvantes y los similares.

30 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante convencionalmente empleado, un portador, un diluyente o un excipiente pueden ser incorporados en la forma de composiciones farmacéuticas y de dosis de los mismos y en tal forma pueden ser empleados como sólidos, tales como las tabletas o las cápsulas llenadas o como líquidos tales como las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los elixires o las capsulas llenadas con el mismo, todas para la utilización oral o en la forma de soluciones inyectables estériles para su utilización parenteral (incluyendo subcutánea). Tales composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de unitaria de las mismas pueden incluir ingredientes en las proporciones convencionales, con o sin componentes o principios activos adicionales y estas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el rango de dosificación previsto para ser empleado. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferentemente orales. Las composiciones de esta invención pueden ser formulaciones líquidas, incluyendo, pero no limitándolo a las suspensiones acuosas o aceitosas, las soluciones, las emulsiones, los jarabes y los elixires. Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con los tampones, los agentes de suspensión y los de dispensación, los colorantes, los sabores y los similares. Las composiciones también pueden ser formuladas como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de ser utilizadas. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo pero no limitándose a, los agentes de suspensión, los agentes emulsionantes, los vehículos no acuosos y los conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero no están limitados al jarabe de sorbitol, la metil celulosa, el sirope de glucosa/azúcar, la gelatina, la hidroxietilcelulosa, la carboximetil celulosa, el gel de estearato de aluminio y las grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, la lecitina, el sorbitán monooleato y la acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, los aceites comestibles, el aceite de almendras, el aceite de coco fraccionado, los ésteres grasos, el propilen glicol y el alcohol etílico. Los conservantes incluyen, pero no se limitan al metil o al propil p-hidroxibenzoato y al ácido sórbico. Los materiales adicionales así como las técnicas de proceso y las similares están establecidas en la Parte 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Edition, 2005, University of the Sciences en Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, la cual está incorporada en este documento como referencia.

55 Las composiciones sólidas de esta invención pueden ser en forma de tabletas o de pastillas formuladas de una manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y las cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales incluyendo, pero no limitándose a, los aglutinantes, los rellenos, los lubricantes, los disgregantes y los agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen, pero no están limitados, al jarabe, la acacia, la gelatina, el sorbitol, el tragacanto, el mucílago de almidón y la polivinilpirrolidona. Los rellenos incluyen, pero no están limitados a, la lactosa, el azúcar, la celulosa microcristalina, el almidón de maíz, el fosfato de calcio y el sorbitol. Los lubricantes incluyen, pero no están limitados al estearato de magnesio, el ácido esteárico, el talco, el polietilén glicol y la sílice. Los disgregantes incluyen, pero no están limitados al almidón de patata y al glicolato de almidón de sodio. Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan al lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden ser recubiertos de acuerdo con los métodos bien conocidos en la Técnica.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en la solución salina inyectable estéril o en la solución salina con tampón fosfato o los portadores de u otros portadores inyectables conocidos en la Técnica.

5 Las composiciones de esta invención pueden también ser formuladas como supositorios, que pueden contener bases de supositorio incluyendo, pero no estando limitadas a, la manteca de cacao o a los glicéridos. Las composiciones de esta invención pueden formularse también para su inhalación, que puede ser en una forma que incluya, pero que no esté limitada a, una solución, una suspensión o una emulsión que puede ser administrada como un polvo seco o en forma de aerosol mediante un propulsor, tal como el diclorodifluorometano o el triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención pueden también pueden ser formulados como  
10 formulaciones transdérmicas que comprenden vehículos acuosos o no acuosos incluyendo, pero no estando limitados a, las cremas, los ungüentos, las lociones, las pastas, el yeso medicinal, un parche o una membrana.

15 Las composiciones de esta invención pueden también ser formuladas para administración parenteral, incluyendo, pero no estando limitadas a, por inyección o por la infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden ser en la forma de suspensiones, de soluciones o de emulsiones en vehículos de apariencia aceitosa o acuosa y pueden contener agentes de formulación, incluyendo pero no limitándose a los agentes de suspensión, los agentes estabilizantes y los agentes dispersantes. La composición también puede ser proporcionada en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado incluyendo, pero no limitándose al agua estéril, libre de pirógenos.

20 Las composiciones de esta invención pueden también ser formuladas como un preparado para un depósito, el cual puede ser administrado mediante el implante o mediante una inyección intramuscular. Las composiciones pueden ser formuladas con los materiales adecuados poliméricos o hidrofóbicos (tal como una emulsión de un aceite aceptable, por ejemplo), con resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles (tal como una sal poco soluble, por ejemplo).

25 Las composiciones de esta invención pueden también puedenser formuladas como una preparación de liposomas. La preparación de liposomas puede incluir los liposomas que penetran en las células de interés o el *stratum corneum* y se fusionan con la membrana de la célula, dando por resultado la entrega de los contenidos de los liposomas en la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Los niosomas son vesículas de lípidos similares a los liposomas, con membranas que consisten en gran parte de los lípidos no iónicos, algunas formas de los cuales son eficaces para el transporte de compuestos a través del *stratum corneum*. Los compuestos de esta invención pueden también ser administrados en formas de liberación sostenida o de sistemas de entrega de medicamentos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos puede ser también encontrada en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

### 35 **El modo de administración**

Las composiciones de esta invención pueden ser administradas en cualquier manera, incluyendo pero no limitándose a, por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, por vía transdérmica, por vía vaginal, por vía rectal, transmucosalmente, por vía tópica, por inhalación, por vía bucal o por administración intranasal o por las combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no está limitada a la vía intravenosa, la vía intra-arterial, la vía intra-peritoneal, la vía subcutánea, la vía intramuscular, la vía intra-tecal y la vía intra-articular. Las composiciones de esta invención pueden ser también administradas en la forma de un implante, que permite la liberación lenta de las composiciones, así como una infusión i. v. lenta controlada. En una realización preferente, los derivados de aminopiridina de acuerdo con la invención son administrados por vía oral.

Esta invención está adicionalmente ilustrada en los ejemplos siguientes que no se intenta que limiten el alcance de la invención de cualquier manera.

50 La dosis administrada a un individuo, bien como única dosis o como dosis múltiples, variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo las propiedades farmacocinéticas, las condiciones y las características del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, tamaño), el grado de los síntomas, los tratamientos concurrentes, la frecuencia del tratamiento y el efecto deseado.

### 55 **La combinación**

De acuerdo con la invención, los derivados de la aminopiridina de la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos pueden ser administrado solos o en combinación con un agente concurrente útil en el tratamiento de la malaria, tal como las sustancias útiles en el tratamiento o prevención de la malaria, es decir, por ejemplo un agente concurrente que incluye pero que no está limitado al arteméter, la cloroquina, la mefloquina, la quinina, la atovacuona/proguanil, la doxiciclina, la hidroxicloroquina, la halofantrina, la pirimetaminasulfadoxina y la piperaquina.

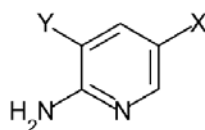
65 La invención abarca la administración de un derivado de la aminopiridina de acuerdo con la invención o de una formulación farmacéutica del mismo, donde el derivado de la aminopiridina o la formulación farmacéutica del mismo, es administrado a un individuo antes, simultáneamente o secuencialmente con otros regímenes terapéuticos o con agentes concurrentes útiles en el tratamiento de la malaria (por ejemplo, regímenes de medicamentos múltiples), en

una cantidad efectiva. Los derivados de la aminopiridina o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que son administrados simultáneamente con dichos agentes concurrentes pueden ser administrados en la misma o en diferente composición(es) y por la misma o por diferentes vía(s) de administración.

- 5 En una realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren de malaria. En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes con alto riesgo de ser infectados por *Plasmodium*.

**La utilización de acuerdo con la invención**

- 10 En una realización, la invención proporciona una utilización de un derivado de la aminopiridina de acuerdo con la Fórmula (I),



(I)

- 15 En donde X e Y están independientemente seleccionados de aril opcionalmente sustituido y heteroaril opcionalmente sustituido, así como los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas, las sales o los complejos farmacéuticamente activos y los derivados activos farmacéuticamente de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

- 20 En una realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un aril sustituido opcionalmente tal como fenil opcionalmente sustituido (por ejemplo sulfonil fenil opcionalmente sustituido tal como 4-metil sulfonil fenil, 2,6 metil fenol, 4-metanol fenil, fenol, 5-metil-1, 3, 4-oxadiazol-2-il fenil, 1 H-pirazol-1-il fenil).

- 25 En una realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un fenil sustituido opcionalmente seleccionado de opcionalmente sustituido sulfonil fenil tal como un opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil fenil (por ejemplo, 4-metil sulfonil fenil, 3-metil sulfonil fenil, 3-fluoro-4-metil sulfonil fenil), opcionalmente sustituida sulfonamida fenil (por ejemplo N, N-dimetil benceno sulfonamida, morfolino benceno sulfonamida, N-metil piperazina benceno sulfonamida, N-ciclopropil benceno sulfonamida, benceno sulfonamida),  
 30 opcionalmente sustituida fenil amida (por ejemplo N, N-dimetil benzamida, N-metil benzamida, N-ciclopropil bencil ipropil benzamida, 2-morfolinoetil benzamida, benzamida, etil benzamida, 4-(aminometil)tiazol-2-il benzamida, 3-hidroxiipropilbenzamida), opcionalmente sustituido amino sulfonil fenil (por ejemplo, metil sulfonamida fenil) y opcionalmente sustituido carbonil fenil (morfolino metanona fenil, ácido benzoico, 4-metilpiperazon-1-il metanona).

- 35 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un heteroaril sustituido opcionalmente tal como la piridina opcionalmente sustituida.

(por ejemplo, 6-metoxi piridin-3-il, 2-metoxi piridina-5-il, 6-morfolinopiridin-3il) y pirazol opcionalmente sustituido.

- 40 En otra realización adicional, la invención proporciona un utilización de acuerdo con la invención, en donde X es seleccionado de opcionalmente sustituido benzo [c] [1,2,5] oxadiazolil (por ejemplo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il), opcionalmente sustituido indazolil (por ejemplo, 1-metil-1H-indazol-6-il), opcionalmente sustituido quinolinil (por ejemplo, quinolin-6-il), opcionalmente sustituido imidazolil (por ejemplo, 5-H-imidazo[1,2,a]-6-il)

- 45 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es imidazolil opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-H-imidazo [1, 2, a]-6-il).

- 50 En una realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde Y es un opcionalmente sustituido aril tal como opcionalmente sustituido fenil (por ejemplo, 3-trifluoro metil fenil, fenol, 2-metoxi fenol, 4-metilpiperazin-1-il fenil, opcionalmente sustituido sulfonil fenil, 4-ciano fenil, 3 ciano fenil, 3-trifluorometoxi fenil, 4 trifluorometoxi fenil, 2-cloro-4-trifluorometil fenil, 2-pirrolidin-1-il etoxi fenil, 4-morfolino fenil, 1 H-pirazol-1-il fenil, p-tolil, 4-trifluorometil fenil).

- 55 En una realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde Y es un sustituido opcionalmente fenil seleccionado de opcionalmente sustituido ciano fenil, opcionalmente sustituido metoxi fenil (por ejemplo, 3 trifluorometoxi fenil, 4 trifluorometoxi fenil), opcionalmente sustituido heteroaril fenil (por ejemplo, 1 H-pirazol-1-il fenil), opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil fenil (por ejemplo, p-tolil, 4-trifluorometil fenil), opcionalmente sustituido sulfonil fenil tal como opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil fenil (por ejemplo, 4-metil sulfonil fenil) y opcionalmente sustituida fenil amida (por ejemplo, 2-amino benzamida, N-metil benzamida, 2-hidroxietil benzamida, benzamida, 2-dimetilamino acetamida fenil, 2-hidroxietil benzamida).

5 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde Y es un heteroaril sustituido opcionalmente tales como piridina opcionalmente sustituida (por ejemplo, piridina-3-il, 2-metoxipiridin-3-il, 2-metoxipiridin-5-il, 3-metoxipiridin-4-il, 6-metoxi-2-metilpiridin-3-il, 2-metil piridina-5-il, 3-metilpiridin-5-il, 2-trifluorometilpiridin-5-il, 2-trifluorometil piridin-4- y 1, 2-fluoropiridin-5-il, piridina-2-il metanol, 3-cloro-2-metoxipiridin-5-il, 2-pirrolidin-1-il piridina-5-il, 2-morfolinopiridin-5-il, 2-metil sulfonil piridina-5-il, piridina-2-il acetamida), opcionalmente sustituido pirimidina (por ejemplo, 2-metoxipiridin-5-il, pirimidin-2-amina) y pirazol opcionalmente sustituido.

10 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde Y es un opcionalmente sustituido heteroaril tal como opcionalmente sustituido piridina (por ejemplo, piridina-3-il, 2-metoxipiridin-3-il, 2-metoxipiridin-5-il, 3-metoxipiridin-4-il, 6-metoxi-2-metilpiridin-3-il, 2-metil piridina-5-il, 1, 3-metilpiridin-5-il, 2-trifluorometilpiridin-5-il, 2-trifluorometil piridina-4-il, metanol 2-fluoropiridin-5-il, piridina-2-il, 3-cloro-2-metoxipiridin-5-il, 2-pirrolidin-1-il piridina-5-il, 2-morfolinopiridin-5-il, 2-metil sulfonil piridina-5-il, piridina-2-il acetamida),  
 15 opcionalmente sustituido pirimidina (por ejemplo, 2-metoxipiridin-5-il, pirimidin-2-amina), opcionalmente sustituido furanil (por ejemplo, furan-3-il), opcionalmente sustituido quinoxalin (por ejemplo, 3-quinoxalin-7-il), opcionalmente sustituido imidazolil (por ejemplo, 3-H-imidazo[1,2,a]-6-il), opcionalmente sustituido isoquinolinil (por ejemplo, isoquinolin-5-il), opcionalmente sustituido quinolinil (por ejemplo, 3-quinolin-6-il) opcionalmente sustituido benzotiazolil (por ejemplo, 2-metilbenzo[d]tiazol-5-il) y opcionalmente sustituido  
 20 benzoxadiazolil (por ejemplo, 3-benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il) opcionalmente sustituido pirazol.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde Y es una opcionalmente sustituida piridina.

25 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde Y es una opcionalmente sustituida pirimidina.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde Y es una opcionalmente sustituida quinolinil.

30 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un sustituido opcionalmente fenil seleccionado de opcionalmente sustituido sulfonil fenil tal como opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil, opcionalmente sustituido sulfonamida fenil, opcionalmente sustituido fenil amida y  
 35 opcionalmente sustituido carbonil fenil e Y es una piridina opcionalmente sustituida.

En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un sustituido opcionalmente fenil seleccionado de opcionalmente sustituido sulfonil fenil como un opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil fenil, opcionalmente sustituido sulfonamida fenil, opcionalmente sustituida fenil amida y  
 40 opcionalmente sustituido carbonil fenil e Y es un fenil opcionalmente sustituido seleccionado de opcionalmente sustituido ciano fenil, opcionalmente sustituido metoxi fenil, opcionalmente sustituido heteroaril fenil, opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil fenil, sustituido opcionalmente sulfonil fenil tal como opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil fenil y opcionalmente sustituido fenil amida.

45 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un fenil sustituido opcionalmente de opcionalmente sustituido sulfonil fenil tal como un opcionalmente sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil fenil, opcionalmente sustituido sulfonamida fenil, opcionalmente sustituido fenil y opcionalmente sustituido carbonil fenil e Y es una opcionalmente sustituida pirimidina. .

50 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un fenil sustituido opcionalmente de opcionalmente sustituido sulfonil fenil tal como un opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil fenil, opcionalmente sustituido sulfonamida fenil, opcionalmente sustituido fenil y opcionalmente sustituido carbonil fenil e Y es un quinolinil opcionalmente sustituido. .

55 En otra realización adicional, la invención proporciona una utilización de acuerdo con la invención, en donde X es un opcionalmente sustituido imidazolil e Y es una piridina opcionalmente substituida.

En una realización particular, los derivados de la aminopiridina de la invención incluyen en particular aquellos seleccionados del grupo siguiente:

60 3-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-2-amina;  
 5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
 4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
 4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 65 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
 [4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol; and

4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]fenol

En otra realización particular, los derivados de la aminopiridina de la invención incluyen en particular aquellos seleccionados del grupo siguiente:

- 5 3-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-2-amina;  
5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
3-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;
- 10 4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
[4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol;  
4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]fenol;
- 15 (N,N-dimetil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benceno} sulfonamida;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N,N-dimetil benzamida;  
5-(2-metoxi piridin-5-il)-3-[4-(metilsulfonil) fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina;  
(Morfolino){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno}sulfonamida;  
3,5-di(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;
- 20 (N-metil piperazin) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
3,5-di-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-[3-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
(N-metil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno}sulfonamida;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-metilbenzamida;
- 25 {4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] fenil}(morfolino)metanona;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
4-[6-amino-5-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-3-il] benzoic acid;  
N-[4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno]metil sulfonamida;  
4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-N-(3-hidroxiopropil)benzamida;
- 30 5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
N-ciclopropil-[4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno} sulfonamida;  
5-(H-imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;  
3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-2-amina;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-ciclopropil benzamida;
- 35 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-(2-morfolino etil)benzamida;  
3-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-2-amina;  
3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2-amina;  
5-[4-(1H-piazol-1-il)fenil]-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;
- 40 3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-(quinolin-6-il) piridin-2-amina;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzamida;  
5-[2-(trifluoro metil)-4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
4-[2-amino-3-(4-carbamoil fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
4-[2-amino-3-(2-metilpiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;
- 45 [4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxi-etil)benzamido](morfolino) metanona;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno sulfonamida;  
4-[2-amino-3-(4-benzamido)piridin-5-il]benzamida;  
{4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil} (4-metilpiperazin-1-il) metanona;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[4-(aminometil)tiazol-2-il] benzamida;
- 50 {4-[2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-[4-(metil sulfonil fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)piridin-2-amina;  
4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;
- 55 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-N-metilbenzamida;  
3-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
3-(2-metoxi pirimidin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(quinoxalin-7-il)piridin-2-amina;
- 60 3-(furan-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
3-(3-cloro-2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;
- 65 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-(pirolidin-1-il)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonil) fenil] piridin-2-amina;

- 3-(3-metoxi piridin-4-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-morfolino piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5 3-[2-(trifluoro metil)piridin-5-il]-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{4-[2-(pirolidin-1-il)etoxi] fenil}-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(4-morfolinofenil)piridin-2-amina;  
 3-[4-(1H-piazol-1-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;  
 10 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(isoquinolin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
 15 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-p-tolilpiridin-2-amina;  
 {5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}metanol;  
 3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 N-{4-[2-amino-5-(4-(metilsulfonil) fenil)piridin-3-il]fenil}-2-(dimetilamino) acetamida;  
 3-(2-fluoropiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 20 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-(metilsulfonil)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 N-{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il} acetamida;  
 3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-N-(2-hidroxietyl)benzamida;  
 3-[4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina; and  
 25 5-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina.

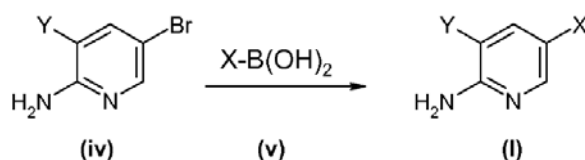
En otra realización particular, se proporciona una aminopiridina de acuerdo con la invención para su utilización como un medicamento con la condición de que no es fenil 4-[2-amino-5-(4-metilsulfonil) piridin-3-il] fenol, ni 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il) piridin-5-il]-N-ciclopropil benzamida.

En otra realización, la invención proporciona un derivado de la aminopiridina de acuerdo con la invención así como las sales o los complejos farmacéuticamente aceptables y los derivados farmacéuticamente activos de las mismas, para su utilización en el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

En otra realización, la invención proporciona una utilización de un derivado de la aminopiridina o un método de acuerdo con la invención en donde el derivado de la aminopiridina es para ser administrado en combinación con un agente concurrente útil en el tratamiento de la malaria.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de la aminopiridina de acuerdo con la invención en combinación con un agente concurrente útil en el tratamiento de la malaria.

En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de aminopiridina de acuerdo con la invención que comprende el paso de la reacción de un derivado sustituido 5-bromopiridin-2-amina sustituido de acuerdo con la Fórmula (iv) con un ácido borónico de la Fórmula (v) bajo las condiciones de la reacción de Suzuki con el fin de dar lugar a un compuesto de la Fórmula (I):



En donde X e Y son tal como está descrito en este documento.

En un aspecto adicional, de acuerdo con la invención, es proporcionado un proceso de acuerdo con la invención en donde el derivado sustituido 5-bromopiridin-2-amina de acuerdo con la Fórmula (iv) en donde Y tal como está definido en este documento es seleccionado del grupo que consta de:

- 3-(2-amino-5-bromo-3-piridil) fenol;  
 55 4-(2-amino-5-bromo-3-piridil)-2-metoxi-fenol;  
 4-(2-amino-5-bromo-3-piridil) fenol;  
 4-(2-amino-5-bromo-3-piridil)-2-metoxi-fenol;  
 5-bromo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]piridin-2-amina;  
 5-bromo-6'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-amina;  
 60 5-bromo-3-(4-(metilsulfonil)fenil) piridin-2-amina;

5-bromo-3-(pirimidin-5-il) piridin-2-amina;  
 5-bromo-6'-metil-3,3'-bipiridin-2-amina;  
 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(2-hidroxietil) benzamida; y  
 5-bromo-3-(4-(trifluorometil) fenil)piridin-2-amina.

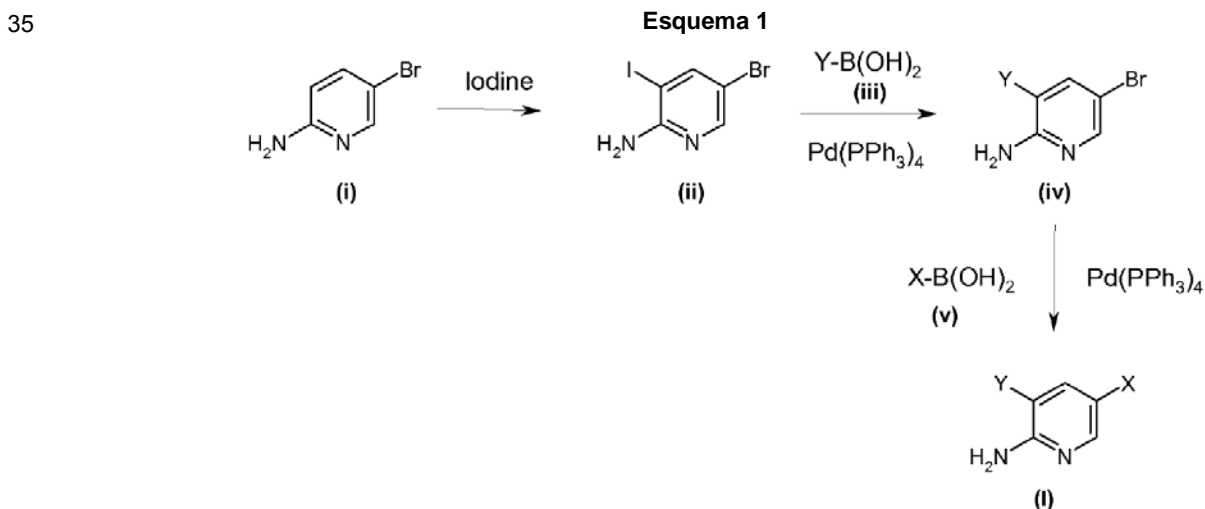
5 Las aminopiridinas de acuerdo con la presente invención comprenden también sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas tales como los enantiómeros, los diastereoisómeros y sus formas racemato, así como las sales y los complejos farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

10 La invención presente no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en este documento, que se ha intentado que sean solo ilustraciones de aspectos individuales de la invención y los métodos funcionalmente equivalentes y los componentes están en el ámbito de la invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, adicionalmente aquellas que se muestran y están descritas en este documento serán aparentes a aquellos especializados en la Técnica gracias a la descripción anterior. Tales modificaciones caen  
 15 intencionadamente dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

### Síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención:

20 Los derivados de la aminopiridina pueden ser preparados con las materias primas disponibles fácilmente utilizando los métodos y los procedimientos conocidos por la persona calificada. Será apreciado que donde se den las condiciones experimentales preferentes o típicas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de los reactivos, solventes etc.), otras condiciones experimentales pueden también ser utilizadas a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas varían con los reactivos particulares o con los solventes utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la Técnica, mediante procedimientos de  
 25 optimización rutinarios.

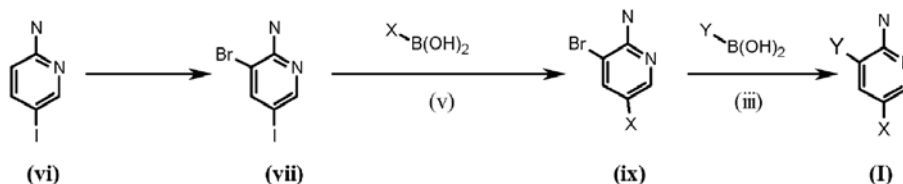
Un enfoque sintético general para la obtención de los compuestos de la Fórmula (I) se representa en el Esquema 1. Los derivados de la aminopiridina de acuerdo con la Fórmula (I), por el que los sustituyentes X e Y son como se ha definido más arriba, pueden ser preparados en 1-3 pasos químicos, desde 5-bromopiridin-2-amina hecho a medida o  
 30 disponible comercialmente de acuerdo con Fórmula (i), de 5-bromo-3-iodopiridin-2-amina de acuerdo con la Fórmula (ii), de los ácidos borónicos de las Fórmulas (iii) ó (v) y los derivados sustituidos de 5-bromopiridin-2-amina de acuerdo con la Fórmula (iv) siguiendo la vía sintética tal como se indica en el Esquema 1 de más abajo.



40 Una piridina de acuerdo con la Fórmula (i) es tratada con yodina en un solvente tal como el DMSO y calentado para dar la piridina de acuerdo con la Fórmula (ii) que entonces se reacciona con un ácido borónico de la Fórmula (iii) bajo las condiciones de la reacción de Suzuki (Miyaura et al., 1995, Chem Rev., 95 (7), pp. 2457-2483) para conducir hasta un derivado sustituido 5-bromopiridin-2-amina de acuerdo con la Fórmula (iv) que es entonces reaccionado con un ácido borónico de la Fórmula (v) bajo las condiciones de la reacción de Suzuki para dar lugar a un compuesto de la Fórmula (I).

45 Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser obtenidos tal como se muestra en el Esquema 2 de más abajo:

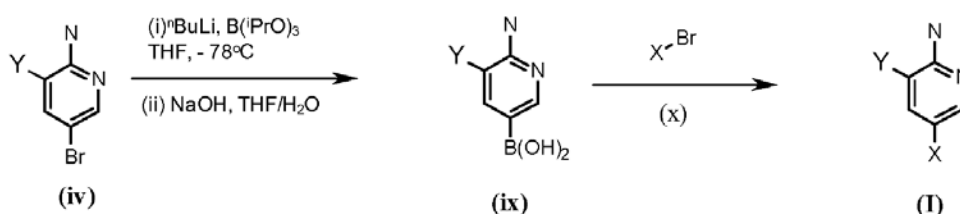
## Esquema 2



Una piridina de la Fórmula (vi) se trata con un agente brominante (tal como N-bromosuccinimida) en un solvente tal como el acetonitrilo como disolvente con el fin de dar una piridina de la Fórmula (vii) (Zhang et al, 2004, J. Med. Chem 47, pp. 2453-2465) que es entonces reaccionado con un ácido borónico de la Fórmula (v) bajo las condiciones de reacción de Suzuki (Miyaura et al., 1995, Chem Rev., 95 (7), pp. 2457-2483) para conducir a un derivado sustituido 3-bromopiridin-2-amina de acuerdo con la Fórmula (ix) que luego es reaccionado con un ácido borónico de la Fórmula (iii) bajo las condiciones de la reacción de Suzuki con el fin de dar lugar a un compuesto de la Fórmula (I)

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I), en particular en donde Y es metoxi piridina, pueden ser obtenidos de intermedios de la Fórmula (iv), en donde Y es metoxi piridina, tal como está representado en el Esquema 3 de más abajo:

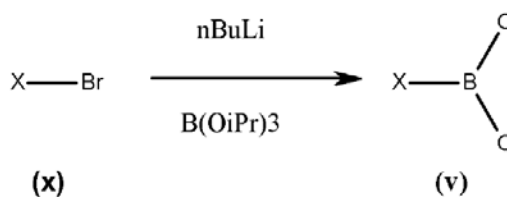
## Esquema 3



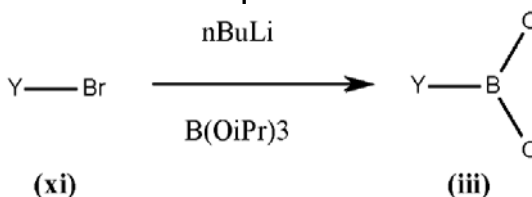
Una piridina de la Fórmula (iv) en un solvente tal como el tetrahidrofurano es enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  y tratado con n-butil litio y triisopropil borato para dar un ácido borónico de la Fórmula (ix), que entonces es reaccionado con un ácido borónico de la Fórmula (x) bajo las condiciones de la reacción de Suzuki (Miyaura et al., 1995, Chem. Rev., 95 (7), pp. 2457-2483) con el fin de dar lugar a un compuesto de la Fórmula (I).

Los ácidos borónicos utilizados en la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención bajo los Esquemas 1 ó 2 estaban comercialmente disponibles o podrían ser preparados siguiendo la ruta general tal como está descrito en los Esquemas 4 y 5 de más abajo:

## Esquema 4



## Esquema 5



Los ejemplos de las síntesis de ácidos borónicos están descritos también en Preparations and Applications in Organic Synthesis and Medicine, Dennis G. Hall (Editor), ISBN: 978-3-527-30991-7. Un bromuro de la Fórmula (x) o de la Fórmula (xi) en un solvente tal como el tetrahidrofurano es enfriado a  $-78^\circ\text{C}$  y tratado con n-butilo litio y triisopropil borato para dar respectivamente un ácido borónico de la Fórmula (v) ó de la Fórmula (iii).



En el caso de que los métodos sintéticos de más arriba no son aplicables para obtener derivados de la aminopiridina de acuerdo con el invención y/ o los intermedios necesarios, deben ser utilizados los métodos apropiados de preparación conocidos por una persona experta en la Técnica. En general, las vías de síntesis para cualquier derivado individual de la aminopiridina dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad inmediata de los productos intermedios necesarios; De nuevo debe indicarse que tales factores serán apreciados por aquellos de habilidad normal en la Técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Tieme Verlag Stuttgart, 2005, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4ª edición 2006. Los compuestos de esta invención pueden ser aislados en asociación con las moléculas de solvente mediante la cristalización de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de los derivados de la aminopiridina, pueden ser preparadas de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede ser tratada con un ácido adecuado, ya sea limpio o en una solución adecuada y la sal resultante aislada bien por filtración o por bien evaporación bajo vacío del solvente de la reacción. Las sales básicas de adición farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de una manera análoga al tratar una solución de un derivado de la aminopiridina con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden ser formadas o interconvertidas utilizando técnicas de resinas de intercambio iónico.

En lo que sigue la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos, que no deben ser vistos como limitantes del alcance de la invención.

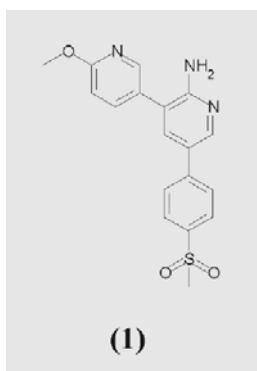
**Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones de más abajo:**

**equiv.** (equivalente), **mL** (mililitro), **g** (gramo), **h** (hora), **mmol** (milimol), **ng** (nanogramo), **APCI** (ionización química presión atmosférica), **RT** (temperatura ambiente), **DCM** (diclorometano), **DMSO** (dimetil sulfóxido), **DAPI** (4,6 Diamidino-2-fenilindole), **HTS** (alto rendimiento de cribado), **IR** (infrarrojo), **LC** (liquido de cromatografía), **MS** (Espectrometría de Masas), **MHz** (Megahercios), **NMR** (resonancia magnética nuclear), **TLC** (cromatografía en capa fina), **UV** (Ultravioleta).

Los compuestos de la invención han sido denominados de acuerdo con las normas IUPAC utilizadas en el programa de Symyx® Draw (Versión 3.2).

Los datos de MS, NMR y IR proporcionados en los ejemplos que están descritos más abajo se obtienen como sigue: Mass spectra: Waters ZQ API MS sistema + Sistema binario HPLC con Detector de disposición de diodos de Ultra Violeta; NMR  $H^1$  y NMR  $C^{13}$  spectra fueron grabados bien en Varian Mercury-300 (300 MHz) o bien en Bruker Advance III 400 (400 MHz) con Espectrómetro magnético Ultra Shield 400Plus en solución de  $CDCl_3$  a menos que se indique lo contrario y los cambios químicos se reportan como  $\delta$  (ppm) por campo de la señal del solvente como estándar interno para las NMR  $H^1$  y  $C^{13}$ . Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrómetro Perkin-Elmer Paragon modelo 1000FT-IR utilizando DCM como solvente. La TLC fue ejecutada en placas de sílice Merck 60F254 y visualizadas mediante la luz UV. Los compuestos se fueron purificados por cromatografía flash húmeda utilizando sílice Merck Kieselgel 60 (tamaño de partículas 70-230 mesh) bajo gravedad.

### **Ejemplo 1: Síntesis de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil) piridin-2-amina (1)**



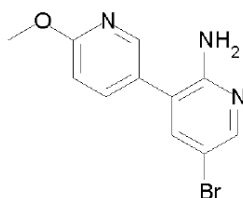
Una solución acuosa de  $K_2CO_3$  (1 M, 5,4 mL) fue añadida a una suspensión de 5-bromo-3-(6-metoxipiridin-3-il) piridin-2-amina (1,44 g, 5,14 mmol), 4-(metilsulfonil) fenil ácido borónico (1,08 g, 5,40 mmol, 1,05 equiv.) y Pd ( $PPh_3$ ) (300 mg, 5 mol %) en dioxano (15 mL) bajo  $N_2$ . La mezcla de la reacción fue agitada a  $120^\circ C$  durante 14h, vertida sobre  $H_2O$  (50 mL) y extraída con EtOAc (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre  $MgSO_4$  anhidro y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, 2/8) proporcionando 3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil) piridin-2-amina (**1**) (1,92 g, 65%) como un sólido amarillo pálido. IR (película delgada/ $cm^{-1}$ ):  $\nu_{m\acute{a}ximo}$  3378, 1594, 1301, 1148. NMR  $H^1$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,26 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,97 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,69 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,58 (d, 1 H, J = 2,0), 6,86 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,80 (bs, 2 H), 3,98 (s, 3 H) y 3,06 (s, 3 H). NMR  $C^{13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164,16, 156,30, 146,94, 146,82, 145,57, 143,34 139,02, 138,86,

136,92, 128,17, 126,84, 125,84, 118,88, 111,49, 53,67 y 44,62.

El material de partida correspondiente se preparó como sigue:

5 Fue añadido I2 (8,81 g, 34,7 mmol, 1,2 equiv) a una solución de 5-bromopiridin-2-amina (5,00 g, 28,9 mmol) en DMSO (30 mL) y la mezcla resultante fue agitada a 100° C durante 4 horas. Después de estar detenida a 25° C durante 12 h, la mezcla de la reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (20 mL) y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, EtOAc 15 a 25%) proporcionando 5-bromo-3-iodopiridin-2-amina (4,00 g, 46%)  
10 como un sólido amarillo pálido. NMR H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1 H) y 5,05 (bs, 2H).

Fue añadida una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 6,8 mL) a una suspensión de 5-bromo-3-iodopiridin-2-amina (2,00 g, 6,69 mmol), 6-metoxipiridin-3-il ácido borónico (1,12 g, 7,32 mmol, 1,1 equiv.) y Pd (PPh<sub>3</sub>) (380 mg, 5 mol %) en dioxano (20 mL) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de la reacción fue agitada a 120° C durante 14 h, vertida sobre H<sub>2</sub>O (65 mL) y extraída con EtOAc (3 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, EtOAc 30 a 40%) proporcionando el intermedio 5-bromo-3-(6-metoxipiridin-3-il) piridin-2-amina (1') (Fórmula iv) (993 mg, 53%) como un sólido amarillo pálido.



(1')

20 IR (película delgada/cm<sup>-1</sup>): ν<sub>máximo</sub> 3316, 1605, 1449, 1287. NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (s, 1 H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,43 (s, 1 H), 6,82 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,20 (bs, 2 H) y 3,97 (s, 3 H). NMR C<sup>13</sup> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,18, 154,84, 147,34, 146,73, 140,29, 138,74, 125,22, 120,40, 111,47, 108,49 y 53,67.

### 25 Ejemplo 2: Síntesis de compuestos adicionales de la invención

Los compuestos siguientes enumerados en la Tabla 1 de más abajo fueron preparados utilizando un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y los correspondientes intermedios (2')-(9') de la Fórmula (iv), respectivamente.

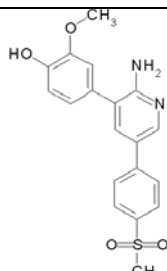
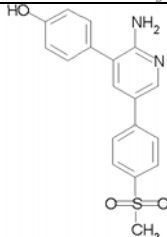
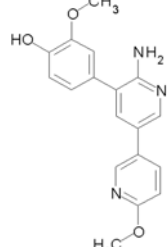
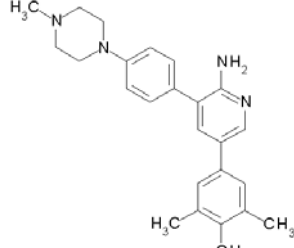
30

Tabla 1

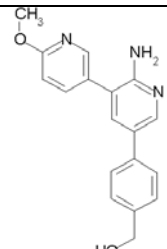
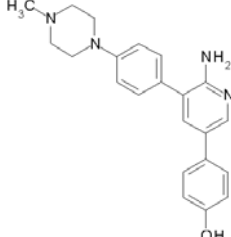
Compuesto	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
2	5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina		393

(Continuación)

Compuesto	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>
3	3-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil) piridin-3-il]fenol		341

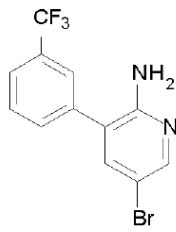
4	4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil) piridin-3-il]-2-metoxifenol		371
5	4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil) piridin-3-il]fenol		341
6	4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il) piridin-3-il]-2-metoxifenol		324
7	4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol		

(Continuación)

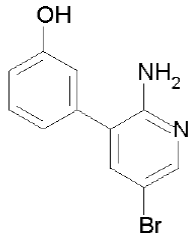
Compuesto	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H]*
8	[4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il) piridin-3-il]fenil]metanol		308
9	4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil]piridin-3-il]fenol		371

Datos de caracterización para el compuesto 2: NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,41 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,01-7,98 (m, 2 H) 7,77-7,63 (m, 7 H), 4,73 (bs, 2 H) y 3,08 (s, 3 H).

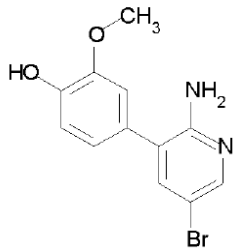
5 Fueron utilizados los productos intermedios de la Fórmula (iv) en donde Y son como están definidos en la descripción detallada:



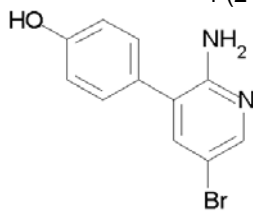
5-bromo-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridina-2-amina (2');



3-(2-amino-5-bromo-3-piridil)fenol (3');

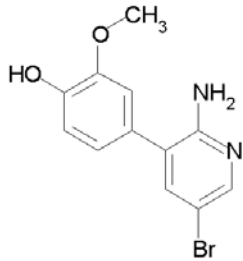


4-(2-amino-5-bromo-3-piridil)-2-metoksi-fenol (4');

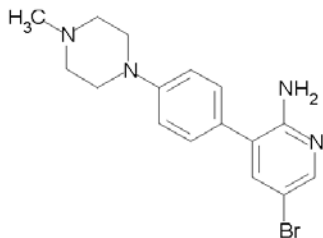


4-(2-amino-5-bromo-3-piridil)fenol (5');

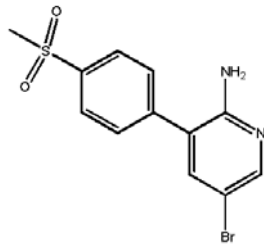
5



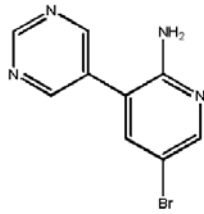
4-(2-amino-5-bromo-3-piridil)-2-metoksi-fenol (6');



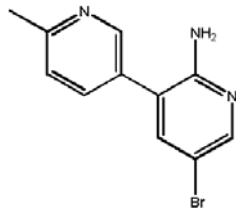
5-bromo-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-2-amina (7');



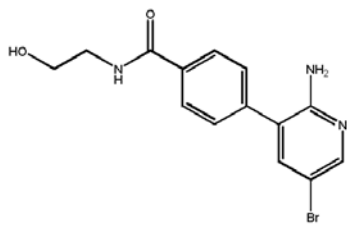
5-bromo-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2-amina (8');



5-bromo-3-(pirimidina-5-il)piridin-2-amina (9');

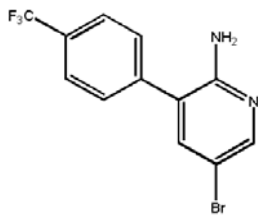


5-bromo-6'-metil-3,3'-bipiridin-2-amina (10');



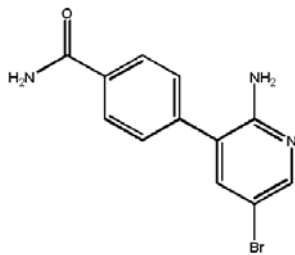
4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-(2-hidroxietil)benzamida (11');

5



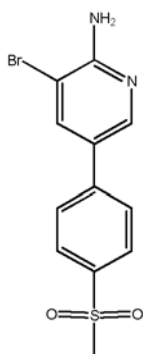
5-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina (12');

y



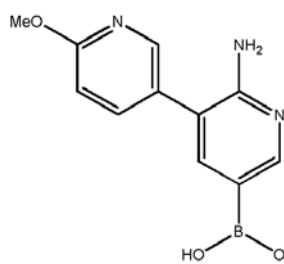
4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il) benzamida (13')

10 Fue utilizado el intermedio de la Fórmula (viii) en donde X es como está definido en la descripción detallada:



3-bromo-5-(4-(metilsulfonyl)fenil) piridin-2-amina (14').

Fue utilizado el intermedio de la Fórmula (iii) ó (v) en donde X e Y es como está definido en la descripción detallada:



5

2-amino-5'-metoxi.3,3'-bipiridin-5-il ácido borónico (15')

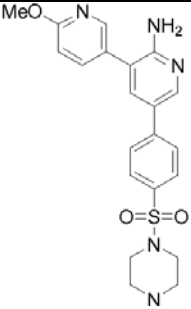
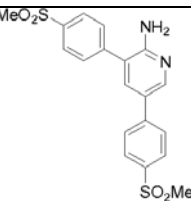
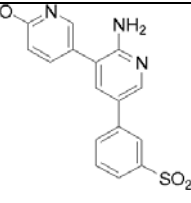
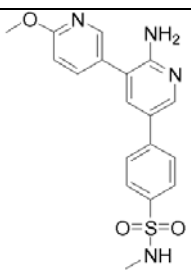
Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 2 de más abajo se prepararon utilizando un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1:

10

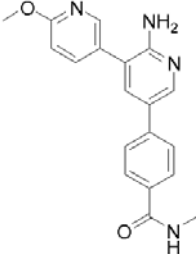
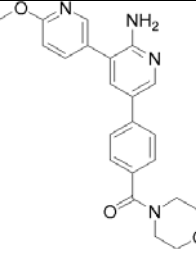
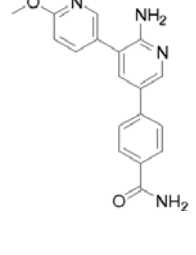
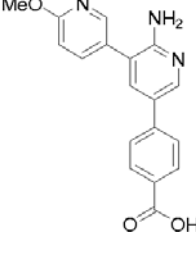
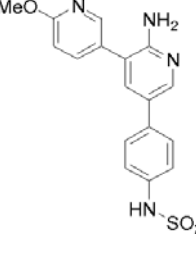
Tabla 2

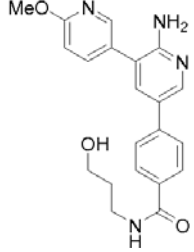
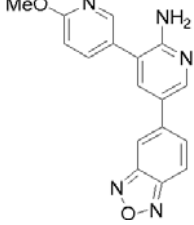
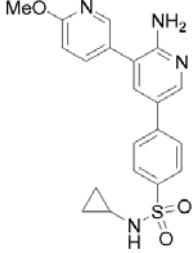
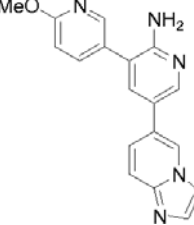
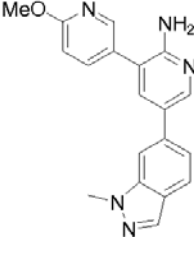
Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
10	( <i>N,N</i> -dimetil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benceno} sulfonamida		385	300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ; δ 8,32 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,28 (dd, 1H, J=2,4 & 0,9Hz), 7,84 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,69 (m, 4H), 6,89 (dd, 1H, J=8,7 & 0,9Hz), 5,22(bs, 2H), 4,00 (s, 3H) & 2,74 (s, 6H)
11	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]- <i>N,N</i> -dimetil benzamida		349	300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ; δ 8,31 (d, 1H, J=2,4Hz), 8,27 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,55 (d, 2H, =8,4Hz), 7,48 (d, 2H, =8,4Hz), 6,86 (d, 1H, J=8,4Hz), 4,88 (bs, 2H), 3,98 (s, 3H) & 3,09 (bs, 3H), 3,04 (bs, 3H)

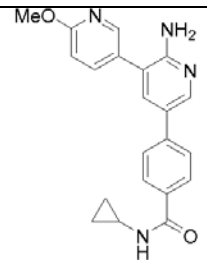
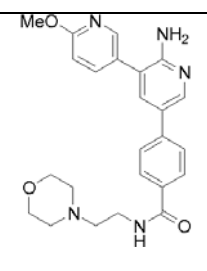
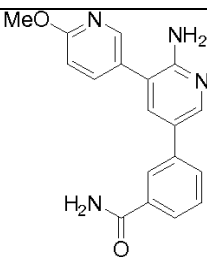
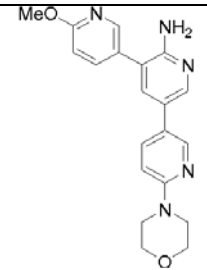
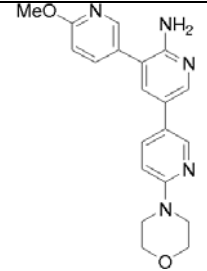
12	5-(2-metoxi piridin-5-il)-3-[4-(metilsulfonil)fenil] piridin-2-amina		356	300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ; $\delta$ 8,31 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,4Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,4Hz), 4,88 (bs, 2H), 3,98 (s, 3H) & 3,09 (bs, 3H), 3,04 (bs, 3H)
13	5-[4-(metil sulfonil)fenil]- 3-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina		327	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ; $\delta$ 9,16 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,46 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,92 (d, 2H, J = 8, 7,89 (d, 2H, J = 8,8Hz), 7,84 (d, 1H, 2,4Hz), 6,27 (s, 2H), 3,19 (s, 3H)
14	(Morfolino) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benceno} sulfonamida		427	300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ; $\delta$ 8,33 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,4Hz), 4,94 (bs, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (bt, 4H, J = 4,8Hz) & 3,03 (bt, 4H, J = 4,8Hz)
Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
15	3,5-di(2-metoxi piridin-5-il) piridin-2-amina		309	300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : $\delta$ 8,43 (dd, 1H, J = 2,4 & 0,6 Hz), 8,29 (dd, 1H, J = 2,4 & 0,9 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 8,7 & 2,7Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 8,7 & 2,7Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,7Hz), 6,88 (m, 2H, = 7,8Hz), 5,71 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H) & 3,88 (s, 3H)

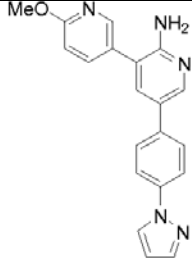
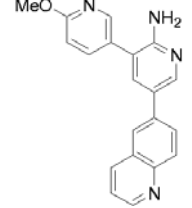
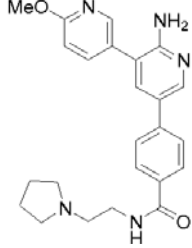
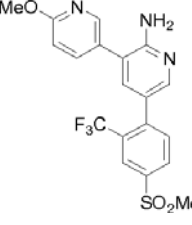
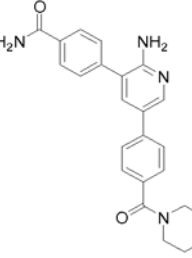
16	(N-metil piperazin) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benceno} sulfonamida		440	300 MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ 8,35 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,29 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,79 (dt, 1H, J = 8,7 & 1,8Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4Hz), 7,67 (dt, 2H, J = 8,7 & 1,8Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,71 (bs, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,10 (bt, 4H, J = 5,1Hz), 2,53 (bt, 4H, J = 5,1Hz) & 2,29 (s, 3H)
17	3,5-di-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina		403	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,48 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,03 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,97 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,81 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,17 (bs, 2H), 3,27 (s, 3H) & 3,23 (s, 3H)
18	3-(2-metoksi piridin-5-il)-5-[3-(metil sulfonil)fenil] piridin-2-amina		356	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,15 (bt, 1H, J = 1,6 Hz), 8,03 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4 Hz), 7,82 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,97 (bs, 2H), 3,92 (s, 3H) & 3,28 (s, 3H)
21	(N-metil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benceno} sulfonamida		371	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ 8,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,0Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,8Hz), 4,81 (bq, 1H, J = 5,2Hz), 4,76 (bs, 2H), 3,97 (s, 3H) & 2,68 (d, 3H, J = 5,2 Hz)



Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
22	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]- <i>N</i> -metil benzamida		335	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,41 (m, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,31 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,88(d, 2H, J = 8,4Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,91 (bs, 2H), 3,92 (s, 3H) & 2,80 (d, 3H, J = 4,4 Hz)
23	{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin- 5-il) piridin-5-il] fenil} (morfolino)metanona		391	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,35 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,31 (dd, 1H, J = 2,4 & 0,8Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,89 (bs, 1H), 3,92 (s, 3H) & 3,68-3,42 (m, 8H)
24	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benzamida		321	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, J = 8,0Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,34 (bs, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,97 (bs, 2H) & 3,91 (s, 3H)
27	4-[6-amino-5-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-3-il] ácido benzoico		322	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,39 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,00 (bs, 2H) & 3,91 (s, 3H)
48	<i>N</i> -{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno} metil sulfonamida		371	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 9,74 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,82 (bs, 2H), 3,90 (s, 3H) & 2,99 (s, 3H)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
49	4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-N-(3-hidroxiopropil) benzamida		379	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ .45 (s,1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H),7,88-7,84 (m, 3H), 7,75 (d, 2H,J = 8,0Hz), 7,69 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,96 (bs,2H), 4,48 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,46 (q, 2H, J = 5,2Hz), 3,31 (s, 2H) & 1,68 (t,2H, J = 6,4Hz)
50	5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina		320	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,55 (d,1H, J = 2,4 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,27 (d, 1H, J = 0,8Hz), 8,08 (s, 2H), 7,88-7,85 (m, 2H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,22 (s, 2H) & 3,91 (s, 3H)
51	N-ciclopropil-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno} sulfonamida		397	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,41 (d,1H, J = 2,4Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,01-7,89 (m, 3H), 7,85 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4 Hz),7,80 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,73(d, 1H, J = 2,4Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,05 (bs, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 0,47 (q, 2H, J = 4,4Hz) & 0,40 (q, 2H, J = 4,4Hz)
52	5-(H-imidazo[1,2-a] piridin-6-il)-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-2-amina		318	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,89 (s,1H), 8,32 (dd, 2H, J = 9,6 & 2,0Hz), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,59-7,56 (m, 3H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,92 (bs, 2H) & 3,90 (s, 3H)
53	N-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno} metil sulfonamida		332	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,44 (d,1H, J = 2,4Hz), 8,33 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,02 (s, 1H), 7,91 (s,1H), 7,88 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4Hz), 7,78-7,76 (m, 2H),7,46 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,60 (bs, 2H), 4,08 (s, 3H) & 3,92 (s, 3H)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
54	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-ciclopropil benzamida		361	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,44 (d, 1H, J = 3,2Hz), 8,39 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,30 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,78-7,76 (m, 3H), 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 12,4Hz), 5,97 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 1H), 0,70-0,69 (m, 2H) & 0,59-0,58 (m, 2H)
60	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-(2-morfolino etil)benzamida		434	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,44-8,39 (m, 2H), 8,30 (d, 1H, J = 1,6,Hz), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,76 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,71 (d, 1H, J = 2,0Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,97 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (s, 4H), 3,40-3,38 (m, 2H) & 2,49-2,42 (m, 6H)
61	3-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benzamida		321	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,42 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,92 (bs, 2H) & 3,91 (s, 3H)
62	3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-2-amina		364	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2 H), 7,60 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 5,81 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (t, 4H, J = 4,4Hz) & 3,46 (t, 4H, J = 4,4Hz)
63	3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(6-morfolino piridin-3-il)piridin-2-amina		364	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2 H), 7,60 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 5,81 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (t, 4H, J = 4,4Hz) & 3,46 (t, 4H, J = 4,4Hz)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
64	5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-2-amina		344	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,54 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,36 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,31 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,88-7,84 (m, 3H), 7,79-7,74 (m, 3H), 7,68 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4,Hz), 6,55 (t, 1H, J = 2,0Hz), 5,88 (bs, 2H) & 3,90 (s, 3H)
66	3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-(quinolin-6-il) piridin-2-amina		329	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,86-8,85 (m, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,37-8,33 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,4 y 2,4Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 8,4 y 4,0Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,99 (bs, 2H) & 3,92 (s, 3H)
67	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] - N-[2-(pirrolidin-1-il) etil] benzamida		418	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,97 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,39 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,34 (s, 1H), 2,58 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,51 (s, 4H) & 1,68 (s, 4H)
68	5-[2-(trifluoro metil)-4-(metilsulfonyl) fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina		424	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,28 (d, 1H, J = 1,6Hz), 8,25 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,10 (bs, 2H), 3,89 (s, 3H) & 3,37 (s, 3H)
71	{4-[2-amino-3-(4-carbamoil fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino) metanona		403	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,37 (d, 1H, J = 2,8Hz), 8,00 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,36 (bs, 1H), 5,89 (bs, 2H), 3,61 (bs, 4H) & 3,51 (bs, 4H)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
73	4-[2-amino-3-(2-metilpiridin-5-il) piridin-5-il] benzamida		305	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,74 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,0 & 2,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,90 (bs, 2H) & 2,48 (s, 3H)
74	[4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxi etil) benzamida] (morfolino) metanona		447	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,53-8,50 (m, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,98 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,96 (bs, 2H), 4,76 (t, 1H, J = 5,48 Hz), 3,61-3,51 (m, 10H) & 3,39-3,36 (m, 2H)
76	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno sulfonamida		356	300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,39 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,30 (dd, 1H, J = 2,4 & 0,9 Hz), 7,84 (m, 5H), 7,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,25 (bs, 2H), 6,92 (dd, 1H, J = 8,4 & 0,9 Hz), 5,89 (bs, 2H) & 3,92 (s, 3H)
80	4-[2-amino-3-(4-benzamido)piridin-5-il] benzamida		332	NMR <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,33 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,04-7,93 (m, 4H), 7,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz) & 7,74-7,63 (m, 4H)
82	{4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona		403	300 MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ 8,32 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,7 & 2,4 Hz), 7,61-7,39 (m, 5H), 6,85 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,69 (bs, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89-3,37 (m, 4H), 2,42 (bs, 4H) & 2,31 (s, 3H)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR <sup>1</sup> H
84	4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[4-(aminometil)tiazol-2-il] benzamida		432	300 MHz, CD <sub>3</sub> OD: δ 8,51 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,41 (d, 1H, J = ,1Hz), 8,24 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,85 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,11-6,96 (m, 2H), 4,05 (s, 3H) & 3,96 (s, 2H)
86	{4-[2-amino-3-(4-(trifluoro metil)fenil)piridin-5-il] fenil} (morfolino)metanona		427	NMR <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,84-7,71 (m, 7H), 7,47-7,43 (m, 2H), 5,87 (bs, 2H), 3,63-3,60 (m, 4H), 3,52 (bs, 4H)

Los siguientes compuestos enumerados en la tabla 3 fueron preparados utilizando un procedimiento análogo al procedimiento del Esquema 2 descrito anteriormente:

5

Tabla 3

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR <sup>1</sup> H
19	3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-[4-(metil sulfonil fenil] piridin-2-amina		356	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,44 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,25 (dd, 1H, J = 5,2 & 1,6Hz), 7,92 (s, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 7,2 & 5,2 Hz), 5,88 (bs, 2H), 3,88 (s, 3H) & 3,23 (s, 3H)
20	5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(piridin-3-il) piridin-2-amina		326	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,7 (dd, 1H, J = 2,4 & 0,8Hz), 8,60 (dd, 1H, J = 4,8 & 1,6,HZ), 8,46 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,95 (m, 5H), 7,80 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,50 (ddd, 1H, J = 7,6, 4,8 & 0,8Hz), 6,12 (bs, 2H) & 3,23 (s, 3H)

(Continuación)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR <sup>1</sup> H
25	4-{2-amino- 5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il} benzonitrilo		350	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,47 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,92-7,98 (m, 6H), 7,81-7,76 (m, 3H), 6,21 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)

26	[3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il} benzonitrilo		350	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,01-7,85 (m, 7H), 7,82 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,70 -7,66 (m, 1H), 6,23 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)
28	4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il} benzamida		368	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,45 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,07 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 6H), 7,78 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,64 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,44 (bs, 1H), 6,11 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)
29	4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-N-metil benzamida		382	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,45 (m, 2H), 7,94 (m, 6H), 7,77 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,03 (bs, 2H), 3,30 (bs, 1H), 3,23 (s, 3H) & 2,83 (d, 3H, J = 4,4Hz)
30	3-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil] piridin-2-amina		365	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,71 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,92-7,98 (m, 5H), 7,86 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,77-7,62 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H, J = 9,6 & 2,4Hz), 6,26 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)

(Continuación)

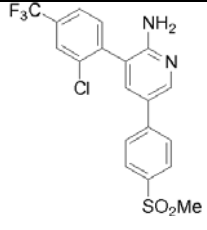
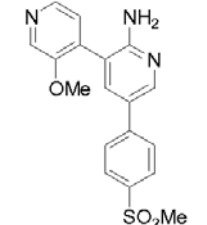
Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR 1H
31	3-(2-metoxi pirimidin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina		357	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,72 (s, 2H), 8,46 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,97-7,92 (m, 4H), 7,82 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,28 (bs, 2H), 3,98 (s, 3H) & 3,24 (s, 3H)
32	5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(quinoxalin-7-il) piridin-2-amina		377	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 9,01 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,06-7,93 (m, 6H), 6,28 (bs, 2H) & 3,25 (s, 3H)

33	3-(furan-3-il)- 5-[4-(metilsulfonyl) fenil]piridin-2-amina		315	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,4 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,11 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 7,97-7,91 (m, 5H), 7,82 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,10 (bs, 2H) & 3,23 (s, 3H)
34	3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]- 5-[4-(metilsulfonyl) fenil] piridin-2-amina		407	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,47 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,07 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,99-7,92 (m, 4H), 7,83 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,4Hz), 6,20 (bs, 2H), 3,24 (s, 3H) & 2,62 (s, 3H)
35	3-(3-cloro-2-metoxipiridin-5-il)- 5-[4-(metil sulfonyl) fenil] piridin-2-amina		390	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,44 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,91 (s, 4H), 7,83 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,09 (bs, 2H), 3,85 (s, 3H) & 3,22 (s, 3H)

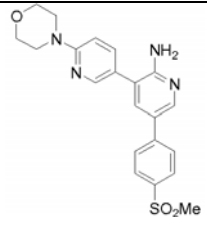
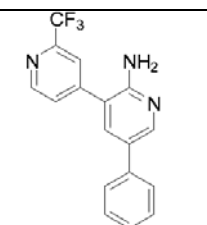
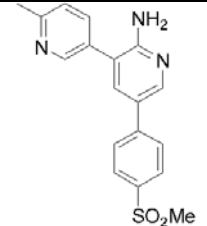
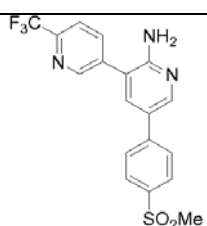
(Continuación)

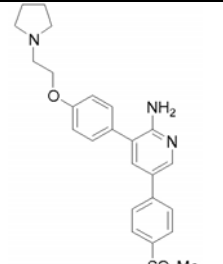
Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR 1H
36	5-[4-(methy sulfonyl)fenil]- 3-[3-(trifluoro metoxi)fenil] piridin-2-amina		409	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,98-7,91 (m, 4H), 7,79 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,15 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)
37	5-[4-(metil sulfonyl) fenil]- 3-[4-(trifluoro metoxi) fenil] piridin-2-amina		409	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,45 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,97-7,91 (m, 4H), 7,78 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,4Hz), 6,11 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)
38	5-[4-(metil sulfonyl)fenil]- 3-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-5-il] piridin-2-amina		395	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,37 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,22 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,93 (s, 4H), 7,68-7,64 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 8,8Hz), 5,97 (bs, 2H), 3,44 (t, 4H, J = 6,4Hz), 3,24 (s, 3H), 1,97 (t, 4H, J = 6,4Hz)



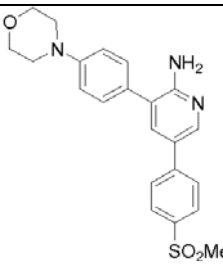
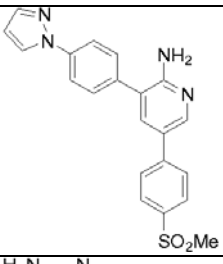
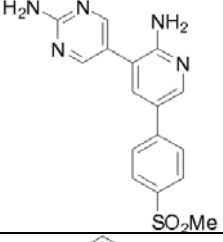
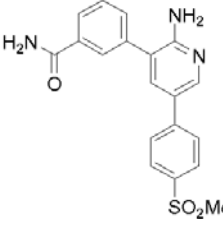
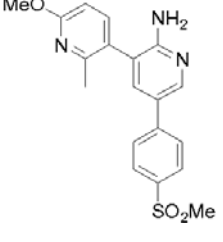
39	3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metil sulfonil) fenil] piridin-2-amina		427	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,51 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 4H), 7,82 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,0Hz), 6,13 (bs, 2H) & 3,23 (s, 3H)
40	3-(3-metoxi piridin-4-il)-5-[4-(metilsulfonil) fenil]piridin-2-amina		356	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,48 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,30 (d, 1H, J = 4,8Hz), 7,92 (s, 4H), 7,72 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,33 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,98 (bs, 2H), 3,90 (s, 3H) & 3,23 (s, 3H)

(Continuación)

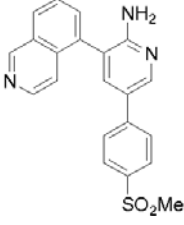
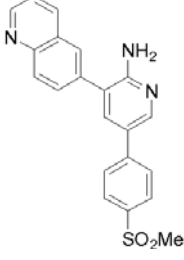
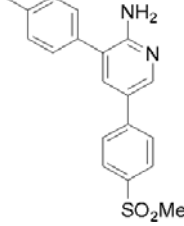
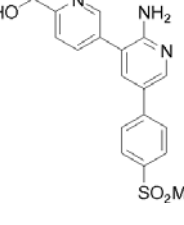
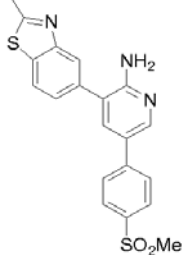
Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	1H NMR
41	5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(2-morfolino piridin-5-il) piridin-2-amina		411	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,38 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,28 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,94-7,89 (m, 4H), 7,74-7,69 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 8,8Hz), 6,01 (bs, 2H), 3,71 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 3,50 (t, 4H, J = 5,2 Hz) & 3,22 (s, 3H)
42	3-[2-(trifluoro metil)piridin-4-il]-5-[4-(metil sulfonil)fenil] piridin-2-amina		394	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,84 (d, 1H, J = 4,8Hz), 8,52 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,06 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 6H), 6,42 (bs, 2 H) & 3,24 (s, 3H)
43	3-(2-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil] piridin-2-amina		340	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,59 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,44 (d, 1H, J = ,4Hz), 7,97-7,91 (m, 4H), 7,84 (dd, 1H, J = 8,0 & 2,28Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,37 (d, 1H, J= 8,0Hz), 6,13 (bs, 2H), 3,24 (s, 3H) & 2,53 (s, 3H)
44	3-[2-(trifluoro metil)piridin-5-il]-5-[4-(metil sulfonil)fenil] piridin-2-amina		394	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,91 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,24 (dd, 1H, J = 8,0 & 1,6 Hz), 8,00-7,88 (m, 6H), 6,35 (bs, 2H) & 3,23 (s, 3H)

45	3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)ethoxi] fenil}-5-[4-(metilsulfonyl) fenil] piridin-2-amina		438	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,38 (s, 1H), 7,92 (s, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,05 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 5,93 (bs, 2H), 4,12 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,22 (s, 3H), 2,85 (s, 2 H), 2,55 (s, 4H) & 1,70 (s, 4H)
----	---	--	-----	--

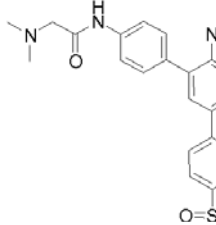
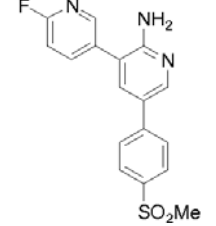
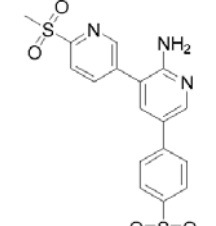
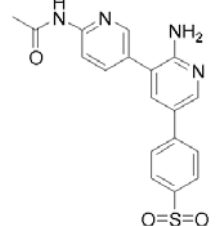
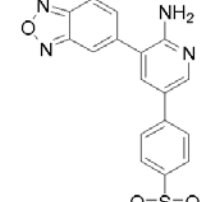
(Continuación)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR 1H
46	5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(4-morfolino fenil)piridin-2-amina		410	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.36 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,94-7,92 (m, 4H), 7,67 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,8Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,90 (bs, 2H), 3,76 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 3,23 (s, 3H) & 3,17 (t, 4H, J = 9,6Hz)
47	3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl) fenil] piridin-2-amina		391	400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,58 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,43 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,97-7,91 (m, 6H), 7,78 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 7,68-7,65 (m, 2H), 6,57 (t, 1H, J = 4,0Hz), 6,08 (bs, 2H) & 3,23 (s, 3H).
55	5-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina		342	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,38 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,36 (s, 2H), 7,95-7,92 (m, 4H), 7,72 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,79 (bs, 2H), 6,15 (s, 2H) & 3,23 (s, 3H)
56	3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl) fenil]piridin-3-il} benzamida		368	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8.45 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,06 (s, 1H), 8,00-7,87 (m, 5H), 7,79 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,44 (s, 1H), 6,09 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)
57	3-(6-methoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-[4-(metil sulfonyl) fenil] piridin-2-amina		370	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,44 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,91 (s, 4H), 7,66 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,4Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,4Hz), 5,95 (bs, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (s, 3H) & 2,26 (s, 3H)

(Continuación)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR 1H
58	3-(isoquinolin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil] piridin-2-amina		376	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 9,41 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,48 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,91 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,81-7,79 (m, 3 H), 7,41 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 5,89 (bs, 2H) & 3,23 (s, 3H)
59	5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(quinolin-6-il) piridin-2-amina		376	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,94 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 2,0Hz), 8,43 (d, 1H, J = 8,4Hz), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,99-7,88 (m, 6H), 7,60-7,57 (m, 1H), 6,20 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)
65	5-[4-(metil sulfonil) fenil]-3-p-tolilpiridin-2-amina		338	NMR <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,40 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,93 (s, 4H), 7,69 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 3,22 (s, 3H) & 2,37 (s, 3H)
69	{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il} metanol		356	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 5H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,0Hz), 6,15 (bs, 2H), 5,51 (t, 1H, J = 1,2Hz), 4,63 (d, 2H, J = 5,6Hz) & 3,24 (d, 3H, J = 0,8Hz)
70	3-(2-metilbenzo[d] tiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonil) fenil] piridin-2-amina		396	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,45 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,20 (d, 1H, J = 1,6Hz), 7,94-7,91 (m, 5H), 7,82 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 7,2 & 1,6Hz), 6,12 (bs, 2H), 3,24 (s, 3H) & 2,84 (s, 3H)

(Continuación)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR 1H
75	<i>N</i> -{4-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]fenil}-2-(dimetilamino) acetamida		425	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 9,89 (s, 1H), 8,40 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,96-7,91 (m, 4H), 7,80 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,71 (d, 1H, J = 2,0Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,99 (bs, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12 (s, 2 H) & 3,30 (s, 6H)
77	3-(2-fluoropiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl) fenil] piridin-2-amina		344	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,46 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,37 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,12 (td, 1H, J = 8,4 & 2,8Hz), 7,94 (m, 4H), 7,80 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,8 & 2,8Hz), 6,16 (bs, 2H), 3,23 (s, 3H)
78	5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(metilsulfonyl)piridin-5-il] piridin-2-amina		403	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,93 (dd, 1H, J = 2,0 y 0,8Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,31 (dd, 1H, J = 8,0 y 2,0 Hz), 8,12 (dd, 1H, J = 8,0 y 0,8 Hz), 7,98-7,92 (m, 5H), 7,90 (d, 1H, J = 2,4Hz), 6,33 (bs, 2H) 3,32 (s, 3H) y 3,23 (s, 3H)
79	<i>N</i> -{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il} acetamida		382	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10,57 (bs, 1H), 8,45-8,43 (m, 2H), 8,17 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,96-7,91 (m, 5H), 7,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,09 (bs, 2H) 3,22 (s, 3H) & 2,13 (s, 3H)
81	3-(benzo[c][1,2,5] oxadiazol-5-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil] piridin-2-amina		366	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ 8,51 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,17 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H, J = 9,2 & 1,2 Hz), 8,00-7,92 (m, 5H), 7,73 (dd, 1H, J = 9,2 & 1,2 Hz), 6,32 (bs, 2H) & 3,24 (s, 3H)

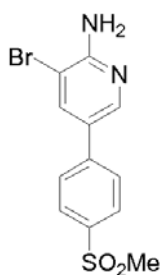
(Continuación)

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	NMR 1H
83	3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-N-(2-hidroxietyl) benzamida		412	400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,47 (t, 1H, J = 5,6Hz), 8,45 (d, 1H, J = 2,8Hz), 8,01-7,91 (m, 5H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,04 (bs, 2H), 4,69 (t, 1H, J = 5,6Hz), 3,53 (q, 2H, J = 6,0Hz), 3,36 (q, 2H, J = 6,0 Hz) & 3,24 (s, 3H)
85	3-[4-(trifluoro metil)fenil]-5-[4-(metil sulfonyl) fenil] piridin-2-amina		392	NMR <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,47 (d, 1H, J = 2,4Hz), 7,97-7,91 (m, 4H), 7,85-7,77 (m, 5H), 6,12 (bs, 2H) & 3,23 (s, 3H)
87	3-(3-metil piridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil] piridin-2-amina		340	NMR <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,53 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,46-8,44 (m, 2H), 7,98-7,91 (m, 4H), 7,79-7,78 (m, 2H), 6,18 (bs, 2H), 3,24 (s, 3H) & 2,37 (s,3H)

El compuesto 28 fue sintetizado tal y como está descrito en el Esquema 2, siguiendo el protocolo de más abajo:

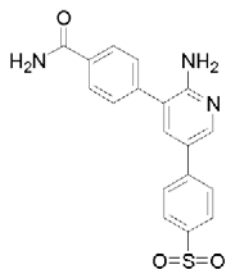
5

### 3-Bromo-5-[4-(metilsulfonyl) fenil] piridin-2-amina

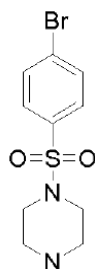


10 Fue añadido ácido 4-Metilsulfonylifenilborónico (34,82 g, 0,17 mol) a una solución agitada de 5-iodo-3-bromo-2-aminopiridina (47,31 g, 0,16 mol) (comercialmente disponibles o que podría ser sintetizada tal y como está descrito en Zhang et al., 2004, J. Med. Chem., 47 (10), 2453-2465) en 1, 4-dioxano (470 ml) a temperatura ambiente y purgada con N<sub>2</sub> gaseoso durante 1 h Pd [(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>] (7,77 g, 0,01 mol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (1 M, 160,9 ml, previamente purgado con N<sub>2</sub> gas) fue añadida a la mezcla de la reacción y posteriormente calentada bajo reflujo durante 16 h. La mezcla de la reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, seguida por la adición de H<sub>2</sub>O (600 ml). El precipitado fue filtrado, lavado con DCM/MeOH (1:1, 300 ml) y *secado in vacuo* con el fin de conseguir el compuesto final (30 g, 57,9%) como un sólido blanco. NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 4H), 6,59 (bs, 2H) y 3,24 (s, 3H). LC-MS APCL: Calculada para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 327; m/z observado [M+H]<sup>+</sup> 328.

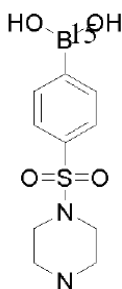
20

**4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzamida**

- 5 Una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 0,4 mL) fue añadida a una suspensión de 3-bromo-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina obtenida tal y como está descrito más arriba (0,15 g, 0,46 mmol) de 4-aminocarbonilfenil ácido borónico (0,120 g, 0,51 mmol) y Pd [(PPh)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (0,016 g, 0,02 mmol) en dioxano (5 mL) y DMF (2 mL) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción fue agitada a 120 ° C durante 14 h, vertida sobre H<sub>2</sub>O (10 mL) y extraída con MeOH/CHCl<sub>3</sub> (1:4) (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (20 mL), secadas sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5% MeOH/EtOAc) para producir el producto deseado (0,26 g, 56%). NMR <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,45 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,07 (s, 1 H), 8,02-7,92 (m, 6 H) 7,78 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,64 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,44 (bs, 1 H), 6,11 (bs, 2 H) y 3,24 (s, 3 H). LC-MS APCL: Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 367; m/z observado 368 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10
- 15 El ácido borónico siguiente utilizado en la síntesis del compuesto n ° 16, respectivamente, fue sintetizado como sigue:

**1-(4-Bromofenilsulfonyl)-4-metilpiperazina**

- 20 Fue añadida 1-metilpiperazina (11,76 g, 117,41 mmol) a una solución de 4-[(4-bromobenceno)] sulfonilcloruro (3,00 g, 11,74 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla de la reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente fue retirado y el residuo fue disuelto en diclorometano (40 mL). La solución fue lavada con carbonato hidrogeno de sodio acuoso saturado (3 x 10 mL), cloruro de sodio acuoso saturado (2 x 10 mL), secado (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada bajo presión reducida para dar un sólido incoloro. El residuo fue sometido a cromatografía de columna en gel de sílice, diclorometano/metanol en un ratio v/v 9,0:1,0 como eluyente (3,34 g, 89%); NMR <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ de 7,67-7,57 (m, 4 H), 3,02 (t, 4 H, J = 4,8 Hz), 2,45 (t, 4 H, J = 5,1 Hz) y 2,24 (s, 3 H) NMR <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 134,7, 132,4, 129,4, 128,0, 54,1, 46,0 y 45,8. LC-MS APCL: Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 318; m/z observado 318 [M]<sup>+</sup>.
- 25
- 30 **4-(4-Metilpiperazin-1-ilsulfonyl) ácido fenilboronico**

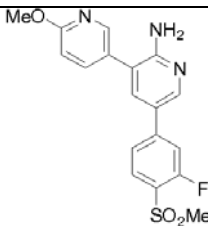


- Una solución de bromuro de partida (1,00 g, 3.13 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) fue enfriado a -78 ° C, seguido de la adición gota a gota de nBuLi (1,6 M en hexano, 9,78 mL, 15,66 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -78 ° C. Fue permitido remover la mezcla de la reacción resultante a 78 ° C por 1 h. Fue añadido gota a gota Tri isopropil borato (3,60 mL, 15,66 mmol) a -78 ° C y además agitada por 45 min a -78 ° C. La mezcla de la
- 35

reacción fue permitida calentarse a temperatura y agitar durante unas adicionales 12 h. Una solución de NaOH (0,19 g, 4,70 mmol) en agua (10 mL) fue añadida y la reacción fu entonces agitada durante unas adicionales 12 h, momento en el cual fue retirado tetrahidrofurano bajo presión reducida. Fue ajustado el pH a 11 con una solución de HCl (1 M) y el producto extraído con etil acetato (3 x 5 mL), con el fin de recuperar el material de partida. Entonces el pH fue ajustado a 7 con una solución de HCl (1 M) y el producto extraído con etil acetato (3 x 5 mL), secado (MgSO<sub>4</sub>) y concentrado bajo una presión reducida para dar un sólido incoloro que fue utilizado sin purificación adicional (0,54 g, 61%); NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (bs, 2 H), 8,02 (d, H 2, J = 8,0 Hz), 7,69 (d, H 2, J = 8,0 Hz), 2,94 (bs 4 H), 2,57 (bs, 4 H) y 2,24 (s, 3 H); NMR <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 136,0, 134,9, 134,7, 126,3, 53,1, 45,2 y 44,7. LC-MS APCI: Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 284; m/z observada 284 [M]<sup>+</sup>.

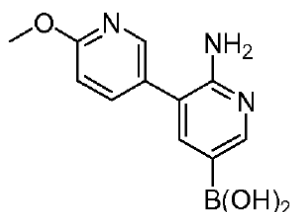
[0167] Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 4 de más bajo fueron también preparados utilizando un procedimiento análogo al procedimiento del Esquema 3 tal y como esta descrito más arriba

Tabla 4

Nº	Nombre químico	Estructura	MS m/z [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H NMR
72	5-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl) fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il) piridin-2-amina		374	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ 8,37 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,28 (dd, 1H, J = 2,4 & 0,8 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4 & 2,0 Hz), 7,41 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H, J = 8,4 & 0,8Hz), 4,76 (s, 2H), 4,00 (s, 3H) & 3,24 (s, 3H)

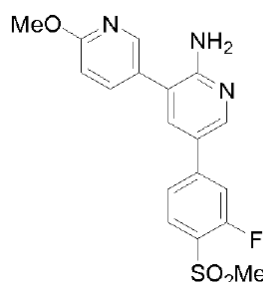
El compuesto 72 fue sintetizado tal y como está descrito en el Esquema 3 siguiendo el protocolo de más abajo:

#### 2-Amino-3-(2-metoxipiridin-5-il) piridin-5-il-5-ácido borónico.



Una solución de 5-bromo-3-(2-metoxipiridin-5-il) piridin-2-amina (1,04 g, 3,70 mmol) en tetrahidrofurano seco (15mL) fue enfriada a -78 ° C, seguido de la adición gota a gota de nBuLi (1,6 M en hexano, 5,21 mL, 13,02 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -78 ° C. La mezcla de reacción resultante fue permitido removerla a -78 ° C por 1 h. Fue añadido Triisopropilborato (3,00 mL, 13,02 mmol) gota a gota a -78 ° C. Una vez que se terminó la adición, la mezcla de reacción fue agitada durante 45 min a -78 ° C y permitido ser calentada a la temperatura ambiente y agitada por unas adicionales 12 h. Fue añadida una solución de NaOH (0,19 g, 4,70 mmol) en agua (15 mL) y la reacción se agitó durante 12 h después de lo cual fue retirado tetrahidrofurano bajo vacío. Fue ajustado el pH a 11 con solución de HCl (1 M) y la solución resultante extraída con etil acetato (3 x 5 mL) recuperando el material de partida. Entonces fue ajustado el pH a 7 con una solución de HCl (1 M) y el producto extraído con etil acetato (3 x 5 mL), secado (MgSO<sub>4</sub>) y concentrado bajo presión reducida para proporcionar un sólido incoloro que entonces fue utilizado sin purificación adicional (0,57 g, 63%). NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,18 (dd, 1 H, J = 2,4 y 0,8 Hz), 7,80 (s 2 H), 7,74 (dd, 1 H, J = 8,8 y 2,8 Hz), 7,67 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 6,90 (dd, 1 H, J = 8,4 y 0,8 Hz), 5,86 (s, 2 H) y 3,80 (s, 3 H). LC-MS APCI: Calculada para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 245; m/z observado 245 [M]<sup>+</sup>.

## 5-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il) piridin-2-amina



Una solución acuosa de  $K_2CO_3$  (1 M, 0,8 mL) fue añadida a una suspensión de 2-Amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il-5-ácido borónico obtenida como se ha descrito más arriba (0,170 g, 0,69 mmol), 4-bromo-2-fluoro-1-(metilsulfonyl) benceno (0,195 g, 0,77 mmol) y Pd [(PPh)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (0,027 g, 0,04 mmol) en dioxano (5 mL) y bajo  $N_2$ . La mezcla de la reacción fue agitada a 90 ° C durante 20 h, vertida sobre  $H_2O$  (10 mL) y extraída con MeOH/ $CHCl_3$  (1:4) (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (30 mL), secadas sobre  $MgSO_4$  anhidro y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:3 Hex/EtOAc para EtOAc) con el fin de obtener el producto deseado (0,08 g, 32%). NMR <sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ ): δ 8,37 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,28 (dd, 1 H, J = 2,4 y 0,8 Hz), 7,99 (m, 1 H), 7,71 (dd, 1 H, J = 8,4 y 2,4 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,49 (dd, 1 H, J = 8,4 y 2,0 Hz), 7,41 (m 1 H), 6,88 (dd, 1 H, J = 8,4 y 0,8Hz), 4,76 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H) y 3,24 (s, 3 H). LC-MS APCI: Calculada para  $C_{18}H_{16}FN_3O_3S$ , 33; m/z observada 374 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 3: Eficacia *in vitro* contra la malaria de las aminopiridinas de acuerdo con la invención**

La capacidad de los derivados de la aminopiridina de acuerdo con la invención para matar los parásitos *P. falciparum* y/o para inhibir su proliferación fue probada como sigue:

20 **Ensayo 1:** El protocolo utilizado fue como fue descrito en el material suplementario a Fiddock et al., 2004, Nature Reviews Drugs Discovery, (3), p509.

25 **Ensayo 2:** Los compuestos fueron incubados en la presencia de 2 ó 3% parásito etapa anillo (*P. falciparum* 3D7 ó Dd2) y hematocrito de 0,3% en un volumen total de ensayo de 50  $\mu$ L, durante 72 horas en una atmósfera humidificada a 37 ° C, 5% de  $O_2$  y 5% de  $CO_2$ , en Poli-D-lisina recubierto de placas de Imagen Portador de Célula (Perkin Elmer). Después de la incubación las placas fueron teñidas con DAPI (4', 6-diamidino-2-fenilindole, Invitrogen) en la presencia de Saponina y Triton X-100 (Sigma-Aldrich) y fueron incubadas durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente en la oscuridad antes de la imagen en el sistema de imagen confocal de OPERA™ HTS (Perkin Elmer). Las imágenes digitales obtenidas fueron luego analizadas utilizando el software punto de detección de Perkin Elmer Acapella donde se cuentan los puntos que cumplan con los criterios que se establecieron para un parásito tintado. La replicación de % inhibición del parásito fue calculada utilizando DMSO y 2  $\mu$ M de datos de control de artemisinina. El % de inhibición y de  $EC_{50}$  (ng/ml) medidos se reportan en las tablas 5 & 6 de más abajo contra diferentes cepas de *P. falciparum* K1, NF54 (ensayo 1) y 3D7, Dd2 (ensayo 2), respectivamente.

Tabla 5

Compuesto	<i>P. falciparum</i> (K1) EC50 ng/mL	<i>P. falciparum</i> (NF54) EC50 ng/mL
1	14	18
2	31	41
10	16	15
11	55	55
14	14	14
17	32	31
21	25	25
22	97	92
23	29	29

35

(Continuación)

Compuesto	<i>P. falciparum</i> (K1) EC50 ng/mL	<i>P. falciparum</i> (NF54) EC50 ng/mL
24	50	50
25	51	56
26	59	61
27	91	86
28	10	10



29	26	30
31	98	93
36	74	78
37	97	99
42	61	71
43	9,8	9,4
44	10	11
47	85	89
49	79	85
51	43	44

(Continuación)

Compuesto	<i>P. falciparum</i> (K1)	<i>P. falciparum</i> (NF54)
	EC50 ng/mL	EC50 ng/mL
52	31	33
55	41	40
59	98	107
65	33	34
69	60	61
71	6,8	7,9
72	40	40
75	110	88
78	110	94
79	46	47
80	28	25
82	23	21
85	8,6	8,1
86	9,0	8,6

5

Tabla 6

Compuesto	<i>P. falciparum</i> (3D7)	<i>P. falciparum</i> (Dd2)
	% Inhibición a 1,8 $\mu$ M	% Inhibición a 1,8 $\mu$ M
2	99	96
3	99	94
4	99	96
5	98	98
6	98	98
7	93	96
8	83	
9	76	53

Estos datos muestran que los derivados de la aminopiridina de acuerdo con la invención son capaces de inhibir la proliferación del parásito en los eritrocitos humanos infectados.

10

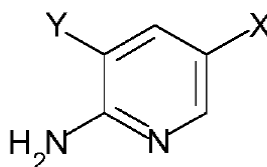
**Ejemplo 4: Eficacia *in vivo* de las aminopiridinas contra la malaria de acuerdo con la invención**

La capacidad de los derivados de la aminopiridina acuerdo con la invención para mostrar *eficacia in vivo* contra la malaria puede ser probada mediante la utilización de los protocolos descritos en el material suplementario de Fiddock et al., 2004, Nature Reviews Drugs Discovery, (3), p509.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Una aminopiridina de acuerdo con la Fórmula (I),

**(I)**

- 5 En donde X e Y están seleccionadas independientemente de opcionalmente sustituido aril y opcionalmente sustituido heteroaril, así como sus tautómeros, isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas, sus sales y complejos farmacéuticamente aceptables, derivado activo farmacéuticamente de los mismos para su utilización en el tratamiento o profilaxis de la malaria.
- 10 2. Una aminopiridina para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es un opcionalmente sustituido aril.
3. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con la reivindicación 2 donde X es un opcionalmente sustituido fenil.
- 15 4. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es un opcionalmente sustituido heteroaril.
5. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4 en donde Y es un opcionalmente sustituido aril.
- 20 6. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4 en donde Y es un opcionalmente sustituido heteroaril.
- 25 7. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con la reivindicación 6, en donde Y es una opcionalmente sustituido piridina.
8. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 en la que X es un opcionalmente sustituido fenil seleccionado de opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil sulfonil fenil, opcionalmente sustituido sulfonamida fenil, opcionalmente sustituido fenil amida y opcionalmente sustituido carbonil fenil.
- 30 9. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es un opcionalmente sustituido fenil seleccionado de opcionalmente sustituido sulfonil fenil, opcionalmente sustituidas fenil amida y opcionalmente sustituido carbonilo fenil e Y es una opcionalmente sustituido piridina.
- 35 10. Una aminopiridina para la utilización de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 9 en donde la aminopiridina es seleccionada del grupo siguiente:
- 40 3-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-2-amina;  
5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
3-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;
- 45 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
[4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol;  
4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]fenol;  
(N,N-dimetil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N,N-dimetil benzamida;
- 50 5-(2-metoxi piridin-5-il)-3-[4-(metilsulfonil) fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina;  
(Morfolino){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
3,5-di(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
(N-metil piperazin) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;
- 55 3,5-di-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-[3-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
(N-metil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;

4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-*N*-metilbenzamida;  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 4-[6-amino-5-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-3-il]benzoic acid;  
 5  
*N*-{4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno}metil sulfonamida;  
 4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-*N*-(3-idroxiopropil)benzamida;  
 5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
*N*-ciclopropil-{4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 5-(*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 10  
 3-(2-metoxipiridin-3-il)-5-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-*N*-ciclopropilbenzamida;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-*N*-(2-morfolino etil)benzamida;  
 3-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-2-amina;  
 15  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-*N*-[2-(pirrolidin-1-il)etil]benzamida;  
 5-[2-(trifluoro metil)-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 20  
 {4-[2-amino-3-(4-carbamoilfenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metilpiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 [4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-idroxietil)benzamido](morfolino)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]bencenosulfonamida;  
 4-[2-amina-3-(4-benzamido)piridin-5-il]benzamida;  
 25  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil}(4-metilpiperazin-1-il)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-*N*-[4-(aminometil)tiazol-2-il]benzamida;  
 {4-[2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
 3-(2-metoxipiridin-3-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(piridin-3-il)piridin-2-amina;  
 30  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-*N*-metilbenzamida;  
 3-(*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 35  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(quinoxalin-7-il)piridin-2-amina;  
 3-(furan-3-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-cloro-2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 40  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-metoxipiridin-4-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 45  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-morfolino piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluoro metil)piridin-5-il]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 50  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(4-morfolinofenil)piridin-2-amina;  
 3-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 55  
 3-(isoquinolin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-*p*-tolilpiridin-2-amina;  
 {5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}metanol;  
 3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 60  
*N*-{4-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]fenil}-2-(dimetilamino)acetamida;  
 3-(2-fluoropiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(metilsulfonyl)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
*N*-{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}acetamida;  
 3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 65  
 3-[2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il]-*N*-(2-idroxietil)benzamida;  
 3-[4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;

3-(3-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina; and  
5-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina.

11. Una aminopiridina seleccionada del grupo siguiente:

- 5  
3-(6-Metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
5-(4-metilsulfonyl)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
3-[2-amino-5-(4-metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il]fenol;  
4-[2-amino-5-(4-metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
10 4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
[4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol;  
4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]fenol;  
15 (N,N-dimetil) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il] benceno} sulfonamida;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N,N-dimetil benzamida;  
5-(2-metoxi piridin-5-il)-3-[4-(metilsulfonyl) fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina;  
(Morfolino){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
(N-metil piperazin) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
20 3,5-di-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-[3-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
(N-metil) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-metilbenzamida;  
{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] fenil}(morfolino) metanona;  
25 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
4-[6-amino-5-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-3-il]benzoic acid;  
N-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-5-il] benceno}metil sulfonamida;  
4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-N-(3-hidroxiopropil)benzamida;  
5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
30 N-ciclopropil-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno} sulfonamida;  
5-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
3-(2-metoxipiridin-3-il)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-2-amina;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-(2-morfolino etil) benzamida;  
3-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
35 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-2-amina;  
3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2-amina;  
5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(quinolin-6-il) piridin-2-amina;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil] benzamida;  
40 5-[2-(trifluoro metil)-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
{4-[2-amino-3-(4-carbamoil fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
4-[2-amino-3-(2-metilpiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
[4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxietil)benzamido](morfolino) metanona;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno sulfonamida;  
45 4-[2-amino-3-(4-benzamido)piridin-5-il]benzamida;  
{4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil}(4-metilpiperazin-1-il) metanona;  
4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[4-(aminometil)tiazol-2-il] benzamida;  
{4-[2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino) metanona;  
3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-[4-(metil sulfonyl fenil]piridin-2-amina;  
50 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(piridin-3-il)piridin-2-amina;  
4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-N-metilbenzamida;  
55 3-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
3-(2-metoxi pirimidin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(quinoxalin-7-il)piridin-2-amina;  
3-(furan-3-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
60 3-(3-cloro-2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil] piridin-2-amina;  
65 3-(3-metoxi piridin-4-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-morfolino piridin-5-il)piridin-2-amina;

3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluoro metil)piridin-5-il]-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(4-morfolinofenil)piridin-2-amina;  
 3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(isoquinolin-5-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-p-tolilpiridin-2-amina;  
 {5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}metanol;  
 3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 N-{4-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]fenil}-2-(dimetilamino)acetamida;  
 3-(2-fluoropiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(metilsulfonyl)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 N-{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}acetamida;  
 3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-N-(2-hidroxietyl) benzamida;  
 3-[4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina; and  
 5-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina.

12. Una aminopiridina tal y como está descrito en la reivindicación 10 para su utilización como un medicamento seleccionado del grupo siguiente:

3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-(4-metilsulfonyl)fenil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-amino-5-(4-metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il]fenol;  
 4-[2-amino-5-(4-metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
 [4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol;  
 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]fenol;  
 (N,N-dimetil){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N,N-dimetil benzamida;  
 5-(2-metoxi piridin-5-il)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina;  
 (Morfolino){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 3,5-di(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 (N-metil piperazin) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 3,5-di-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-[3-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 (N-metil) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-metilbenzamida;  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] fenil} (morfolino)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 4-[6-amino-5-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-3-il] benzoic acid;  
 N-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il]benceno}metil sulfonamida;  
 4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-N-(3-hidroxiopropil)benzamida;  
 5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 N-ciclopropil-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il) piridin-5-il] benceno} sulfonamida;  
 5-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-(2-morfolino etil)benzamida;  
 3-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-(quinolin-6-il) piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil] benzamida;  
 5-[2-(trifluoro metil)-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(4-carbamoilfenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino) metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metilpiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 [4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxietyl)benzamido](morfolino) metanona;

4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno sulfonamida;  
 4-[2-amino-3-(4-benzamido)piridin-5-il]benzamida;  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil}(4-metilpiperazin-1-il) metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-*N*-[4-(aminometil)tiazol-2-il] benzamida;  
 5 {4-[2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino) metanona;  
 3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-[4-(metil sulfonil fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)piridin-2-amina;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 10 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-*N*-metilbenzamida;  
 3-(*H*-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi pirimidin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 15 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(quinoxalin-7-il)piridin-2-amina;  
 3-(furan-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-cloro-2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 20 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-metoxi piridin-4-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-morfolino piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 25 3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluoro metil)piridin-5-il]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi] fenil}-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(4-morfolinofenil)piridin-2-amina;  
 30 3-[4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(isoquinolin-5-il)-5-[4-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 35 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-*p*-tolilpiridin-2-amina;  
 {5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}metanol;  
 3-(2-metilbenzo[*d*]tiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
*N*-{4-[2-amino-5-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il]fenil}-2-(dimetilamino)acetamida;  
 40 3-(2-fluoropiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-(metilsulfonil)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
*N*-{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}acetamida;  
 3-(benzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(mctilsulfonil)fenil]piridin-3-il}-*N*-(2-hidroxietyl) benzamida;  
 45 3-[4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(3-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina; and  
 5-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina.

13. Una formulación farmacéutica que contiene por lo menos un derivado seleccionado del grupo siguiente:

50 3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-2-amina;  
 5-(4-metilsulfonilfenil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]fenol;  
 4-[2-amino-5-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 4-[2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-2-metoxifenol;  
 55 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]-2,6-dimetilfenol;  
 4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]fenil]metanol;  
 4-[6-amino-5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piridin-3-il]fenol;  
 (*N,N*-dimetil) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-*N,N*-dimetil benzamida;  
 60 5-(2-metoxi piridin-5-il)-3-[4-(metilsulfonil) fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonil)fenil]-3-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina;  
 (Morfolino){4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 3,5-di(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 (*N*-metil piperazin) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 65 3,5-di-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-[3-(metil sulfonil)fenil]piridin-2-amina;

(N-metil) {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-metilbenzamida;  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-5-il] fenil} (morfolino)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 5 4-[6-amino-5-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-3-il]benzoic acid;  
 N-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-5-il]benceno}metil sulfonamida;  
 4-[6-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il]-N-(3-idroxiopiril)benzamida;  
 5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 N-ciclopropil-{4-[2-amino-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-5-il]benceno} sulfonamida;  
 10 5-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-(2-morfolino etil)benzamida;  
 3-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 15 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxipiridin-5-il)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-3-(2-metoxi piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi piridin-5-il)-5-(quinolin-6-il) piridin-2-amina;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil] benzamida;  
 20 5-[2-(trifluoro metil)-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina;  
 {4-[2-amino-3-(4-carbamoil fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino)metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metilpiridin-5-il)piridin-5-il]benzamida;  
 [4-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)-N-(2-idroxietil)benzamido](morfolino) metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]benceno sulfonamida;  
 25 4-[2-amina-3-(4-benzamido)piridin-5-il]benzamida;  
 {4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]fenil}(4-metilpiperazin-1-il) metanona;  
 4-[2-amino-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-5-il]-N-[4-(aminometil)tiazol-2-il] benzamida;  
 {4-[2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-5-il]fenil}(morfolino) metanona;  
 3-(2-metoxi piridin-3-il)-5-[4-(metil sulfonyl fenil]piridin-2-amina;  
 30 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(piridin-3-il)piridin-2-amina;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzonitrilo;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 4-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}-N-metilbenzamida;  
 35 3-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metoxi pirimidin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(quinoxalin-7-il)piridin-2-amina;  
 3-(furan-3-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 40 3-(3-cloro-2-metoxipiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 45 3-(3-metoxi piridin-4-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-morfolino piridin-5-il)piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(2-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-[2-(trifluoro metil)piridin-5-il]-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 50 3-[4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(4-morfolinofenil)piridin-2-amina;  
 3-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;  
 3-{2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il}benzamida;  
 55 3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 3-(isoquinolin-5-il)-5-[4-(metil sulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metil sulfonyl)fenil]-3-(quinolin-6-il)piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-p-tolilpiridin-2-amina;  
 {5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}metanol;  
 3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 60 N-{4-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]fenil}-2-(dimetilamino)acetamida;  
 3-(2-fluoropiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-[2-(metilsulfonyl)piridin-5-il]piridin-2-amina;  
 N-{5-[2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il]piridin-2-il}acetamida;  
 3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;  
 65 3-[2-amino-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-3-il]-N-(2-idroxietil) benzamida;  
 3-[4-(trifluorometil)fenil]-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina;

3-(3-metilpiridin-5-il)-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]piridin-2-amina; and  
5-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-3-(2-metoxipiridin-5-il)piridin-2-amina

y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente de los mismos.

- 5
14. Una formulación farmacéutica que incluye una aminopiridina de acuerdo con la Formula (I) y un agente contra la malaria, en donde X e Y son como está definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 10
15. Una aminopiridina para su utilización de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones de la 1 a la 10 en donde la aminopiridina o la formulación farmacéutica, es para ser administrada en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de la malaria.
- 15
16. Una aminopiridina para su utilización de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el co-agente está seleccionado de artemeter, cloroquina, mefloquina, quinina, atovacuona/proguanil, doxiciclina, artesunato, hidroxiclороquina, halofantrina, pirimetamina-sulfadoxina, primaquina y piperaquina.