

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 832**

51 Int. Cl.:

C07D 213/77 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

C07D 213/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11829440 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2623494**

54 Título: **Agente para el tratamiento de enfermedades oculares**

30 Prioridad:

30.09.2010 JP 2010221873

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

22.06.2016

73 Titular/es:

**KYOTO UNIVERSITY (100.0%)
36-1, Yoshida-honmachi Sakyo-ku
Kyoto-shi, Kyoto 606-8501, JP**

72 Inventor/es:

**KAKIZUKA, AKIRA;
HORI, SEIJI;
IKEDA, HANAKO;
YOSHIMURA, NAGAHISA;
NAKANO, NORIKO;
SHUDO, TOSHIYUKI y
FUCHIGAMI, TOMOHIRO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 574 832 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

Agente para el tratamiento de enfermedades oculares

Campo de la técnica

5 La presente invención proporciona agentes eficaces para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, composiciones farmacéuticas que los comprenden, métodos para preparar productos farmacéuticos para uso en el tratamiento de enfermedades oculares que comprenden el uso de los agentes, el uso de los agentes en la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades oculares y compuestos para uso en un método para tratar enfermedades oculares que comprende la administración de los agentes o las composiciones farmacéuticas. Las enfermedades oculares tratadas por la presente invención incluyen particularmente el glaucoma, especialmente el glaucoma de tensión normal en especial, o la retinitis pigmentosa.

Antecedentes de la técnica

15 El glaucoma es una enfermedad caracterizada por la pérdida del campo visual causada por la degeneración o pérdida de las neuronas ganglionares de la retina, que puede conducir a la ceguera si no se trata. La presión intraocular elevada es una de las patoetiologías del glaucoma, pero, por ejemplo, en Japón, el número de pacientes de glaucoma que no está asociado con la presión intraocular elevada, es decir, el glaucoma de tensión normal, es de hasta 60% del número total de pacientes de glaucoma. La terapia actual para el glaucoma, bien por administración de fármacos o por cirugía, depende de la reducción de la presión intraocular. La progresión de glaucoma puede ser detenida o retrasada por medio de la reducción de la presión intraocular de los pacientes de glaucoma de tensión normal, pero incluso si la presión intraocular es reducida, se consigue poco o ningún retraso en la progresión del glaucoma en algunos pacientes. Además, en primer lugar, puesto que la presión intraocular de los pacientes de glaucoma de tensión normal es normal, la reducción de la presión ocular puede no ser posible o suficiente. Alternativamente, incluso en el caso de glaucoma asociado con presión intraocular elevada, a veces la progresión de glaucoma puede no ser suficientemente retrasada, o la reducción de la presión intraocular puede ser difícil.

20 Para el tratamiento de glaucoma, se utilizan agentes tales como agentes simpaticomiméticos (agonistas no selectivos tales como epinefrina, agonistas α_2 tales como apraclonidina), agentes simpaticolíticos (β -bloqueantes como el timolol, befunolol, α_1 -bloqueante tal como hidrocloreuro de bunazosina), agentes parasimpaticomiméticos (tales como pilocarpina), inhibidores de la anhidrasa carbónica, (tales como acetazolamida, brinzolamida) prostaglandinas (como isopropil unoprostone, latanoprost, travoprost, bimatoprost). Estos agentes reducen la presión intraocular.

30 La retinitis pigmentosa es una enfermedad caracterizada por la pérdida del campo visual y ceguera nocturna causada por degeneración o pérdida de las células fotorreceptoras. La mitad de los casos de retinitis pigmentosa es hereditaria, y la otra mitad es esporádica. El método para el tratamiento de la retinitis pigmentosa no está suficientemente establecido.

35 JP 2000 344752 A describe una gota ocular útil como agente terapéutico para enfermedades degenerativas neurorretinianas, que incluye un compuesto amida específico.

JP 2010 024219 divulga un compuesto de urea que tiene una acción terapéutica excelente sobre enfermedades mediadas por TRPV1.

40 Lista de citas**Literatura Patente**

Literatura Patente 1: JP-A-2010-193.903

Literatura Patente 1: JP-A-2009-298808

Literatura Patente 1: JP-A-2009-227650

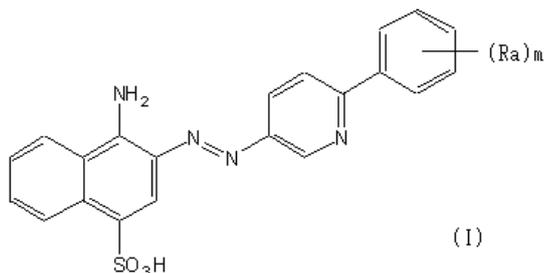
45 Sumario de la invención

Problema técnico a resolver por la invención

Por lo tanto, se requieren agentes farmacéuticos para uso en el tratamiento de glaucoma, especialmente glaucoma de tensión normal o glaucoma que no responde a la terapia de reducción de la presión intraocular. También se requieren agentes farmacéuticos para uso en el tratamiento de la retinitis pigmentosa.

5 Solución al Problema

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



en la que

10 Ra se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo, alquilo halo-sustituido, arilo, arilo halo- o alquil-sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxilo, ariloxi, ariloxi halo- o alquil-sustituido, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilo-carboxilo, C(O)-alquilenó-éster carboxílico y ciano,

m es un número entero seleccionado de 0 a 4,

u óxidos, ésteres, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos (los compuestos de la presente invención).

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de glaucoma o la retinitis pigmentosa que comprenden los compuestos de fórmula (I) anterior u óxidos, ésteres, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento del glaucoma o la retinitis pigmentosa, que comprende administrar los compuestos de fórmula (I) anterior u óxidos, ésteres, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos a un sujeto en necesidad del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) anterior u óxidos, ésteres, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para uso en el tratamiento del glaucoma o la retinitis pigmentosa.

25 En una realización preferida de la presente invención, el glaucoma es glaucoma de tensión normal o glaucoma que no responde a la terapia de reducción de la presión intraocular.

Efectos de la Invención

30 Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la degeneración o pérdida de las neuronas ganglionares de la retina características del glaucoma independientemente del cambio de la presión ocular. Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la degeneración o pérdida de los fotorreceptores características de la retinitis pigmentosa. La presente invención, por lo tanto, puede proporcionar los agentes para uso en el tratamiento del glaucoma basado en un nuevo mecanismo que no se ha divulgado nunca. La presente invención también puede proporcionar los nuevos agentes para uso en el tratamiento de la retinitis pigmentosa para la que no hay disponible una terapia establecida.

35 Breve descripción de los dibujos

- Figura 1:** Desde la izquierda, imágenes de OCT de las retinas de ratones de 5 meses de edad (5M) DBA/2J a los que se ha administrado solución salina fisiológica y de ratones de 8 meses de edad (8M) DBA/2J a los que se ha administrado solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53.
- 5 **Figura 2:** Desde la parte superior, imágenes de OCT de las cabezas del nervio óptico de ratones de 5 meses de edad (5M) DBA/2J a los que se ha administrado solución salina fisiológica y de ratones de 8 meses de edad (8M) DBA/2J a los que se ha administrado la solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53.
- Figura 3:** Evaluación de la excavación del nervio óptico en ratones DBA/2J (7M, 8M, 9M y 10M) a los que se ha administrado solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53.
- 10 Eje longitudinal: relación. Relleno: no evaluables, líneas diagonales: la excavación se extiende a través de la membrana de Bruch, las líneas verticales: la excavación se extiende a más de 1/2 del espesor de la retina, blanco: la excavación se extiende a 1/2 o menos del espesor de la retina.
- Figura 4:** Micrografías de retinas de ratones DBA/2J de 10 meses de edad a los que se ha administrado solución salina fisiológica (izquierda) y el Compuesto 32 (derecha).
- 15 **Figura 5:** Espesor de la capa de fibra nerviosa de ratones DBA/2J de 7 meses de edad a los que se ha administrado solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53. *** significa una diferencia significativa (P = 0,001 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 32, P < 0,001 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 53, test de Dunnet).
- 20 **Figura 6:** Espesor de la capa retiniana interna de ratones DBA/2J de 8 meses de edad a los que se ha administrado solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53. *** significa una diferencia significativa (P < 0,001 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 32, P < 0,001 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 53, test de Dunnet).
- Figura 7:** Curso temporal del espesor de la capa retiniana interna en los ratones DBA/2J a los que se ha administrado solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53.
- 25 **Figura 8:** Curso temporal del número de neuronas ganglionares en ratones Thy1-CFP ("cyan fluorescent protein", "proteína fluorescente cian") a los que se suministró la inyección intravítrea de NMDA (2 nmol) y a los que se administró oralmente solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53. La solución salina fisiológica o los compuestos fueron administrados por vía oral.
- 30 **Figura 9:** Los resultados de los montajes planos de retina de ratones Thy1-CFP a los que se administró la inyección intravítrea de NMDA (2 nmol) y solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53, un día después de la inyección.
- 35 **Figura 10:** El número de neuronas ganglionares (los montajes planos de retina) en ratones Thy1-CFP a los que se administró la inyección intravítrea de NMDA (2 nmol) y la solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53, un día después de la inyección. *** Significa una diferencia significativa (P = 0,002 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 32, P = 0,003 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 53, test de Dunnet).
- Figura 11:** Curso temporal del número de las neuronas ganglionares en ratones que recibieron la inyección intravítrea de NMDA y a los que se administró solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53. La solución salina fisiológica o los compuestos se administraron por vía intravítrea y subconjuntival.
- 40 **Figura 12:** El número de neuronas ganglionares en ratones GLAST +/- de 21 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53. ** significa diferencia significativa (P = 0,003 para la solución salina fisiológica vs cada compuesto, ensayo "t").
- Figura 13:** Los resultados de los montajes planos de retina de los ratones GLAST +/- de 12 meses de edad a los que se administró solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53.
- 45 **Figura 14:** Número de neuronas ganglionares (montajes planos de retina) en ratones GLAST +/- de 12 meses de edad a los que se administró solución salina fisiológica, el Compuesto 32 y el Compuesto 53. ** significa una diferencia significativa (P = 0,002 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 32, P = 0,005

para la solución salina fisiológica vs Compuesto 53, test de Dunnet).

- Figura 15:** Imágenes de OCT de ratones rd10 de 25 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32.
- 5 **Figura 16:** Electrorretinograma de ratones rd10 de 25 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32.
- Figura 17:** Imágenes de OCT de ratones rd10 de 29 días de edad a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32.
- Figura 18:** Electrorretinograma de ratones rd10 de 29 días de edad a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32.
- 10 **Figura 19:** Imágenes de OCT de ratones rd10 de 25 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53.
- Figura 20:** Electrorretinograma de ratones rd10 de 25 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53.
- 15 **Figura 21:** Imágenes de OCT de ratones rd10 de 29 días de edad a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53.
- Figura 22:** Electrorretinograma de ratones rd10 de 29 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53.
- Figura 23:** Micrografías teñidas con HE de retinas de ratones rd10 de 33 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32.
- 20 **Figura 24:** Electrorretinograma de ratones RD10 de 33 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32.
- Figura 25:** Micrografías teñidas con HE de retinas de ratones rd10 de 33 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53.
- 25 **Figura 26:** Electrorretinograma de ratones rd10 de 33 días de edad, a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53.
- Figura 27:** Curso temporal del espesor de la retina entera de ratones rd10 a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32. * significa diferencia significativa (P = 0,011, ensayo "t"). ** Significa diferencia significativa (P = 0,0011).
- 30 **Figura 28:** Curso temporal del espesor de la retina entera de ratones rd10 a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53. * significa diferencia significativa (P = 0,012, t-test). ** Significa diferencia significativa (P = 0,0050). *** Significa una diferencia significativa (P < 0,001).
- Figura 29:** Curso temporal de las amplitudes de onda b en el electrorretinograma (ERG) de ratones rd10 a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 32. * significa diferencia significativa (P = 0,030, ensayo t). *** Significa una diferencia significativa (P = 0,0043, P25; P = 0,0028, P33).
- 35 **Figura 30:** Curso temporal de las amplitudes de onda b en el electrorretinograma (ERG) de ratones rd10 a los que se administró solución salina fisiológica y el Compuesto 53. * significa diferencia significativa (P = 0,024, ensayo t). *** Significa una diferencia significativa (P = 0,0024, P21; P < 0,0001, P29, P33).

Descripción de las realizaciones

Definición

- 40 A menos que se defina lo contrario, los términos utilizados aquí tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto normal en la técnica en el campo de la química orgánica, medicina, farmacología,

biología molecular, microbiología y similares. Las definiciones de varios términos utilizados aquí se describen a continuación. Estas definiciones dadas aquí tienen prioridad sobre la comprensión general.

- 5 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes saturados alifáticos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos alquilo que tienen de "x" a "y" átomos de carbono. Alquilo incluye, pero no está limitado a, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).
- 10 El prefijo "sustituido" para un grupo significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo están sustituidos por un sustituyente indicado, idéntico o diferente.
- "Alquileno" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos divalentes saturados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquileno C_{x-y}" se refiere a grupos alquileno que tienen de "x" a "y" átomos de carbono. Los grupos alquilideno y alquileno incluyen grupos hidrocarbilo ramificados y de cadena lineal.
- 15 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo en el que el alquilo tiene el significado que se define aquí. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.
- "Ariilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los grupos ariilo típicamente incluyen fenilo y naftilo.
- 20 "Ariiloxi" se refiere al grupo -O-ariilo, donde ariilo es como se define aquí, e incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.
- "Ciano" o "carbonitrilo" se refieren al grupo -CN.
- "Carboxilo" o "carboxi" se refiere a -COOH o sales del mismo.
- 25 "Éster carboxílico" o "carboxi éster" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo en donde alquilo es como se define aquí.
- "Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.
- "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.
- 30 A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no están definidos de forma explícita aquí se obtuvo nombrando la porción terminal del grupo funcional seguido del grupo funcional adyacente en la dirección hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.
- Se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por el experto en la materia.
- 35 "Compuesto" y "compuestos" tal como se utilizan aquí, se refieren a un compuesto designado por la fórmula genérica descrita aquí, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualquiera de los compuestos específicos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, incluyendo el óxido, éster, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo. El término incluye, además, los estereoisómeros y tautómeros del compuesto o compuestos.
- 40 "Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refieren a aquellos compuestos, en donde el compuesto es como se ha definido anteriormente, que están ligados a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos incluyen solvatos del óxido, éster, o sal farmacéuticamente aceptable de las fórmulas genéricas y subgenéricas descritas. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades traza. Solvatos adecuados incluyen agua.
- 45 "Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más

estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

5 "Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros ceto-enol e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo de anillo unido tanto a un resto -NH- de un anillo como a un resto =N- de un anillo, como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de contra-iones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocioruro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, y oxalato. Sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto se refiere a sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de óxido, o éster de las fórmulas genéricas y subgenéricas descritas.

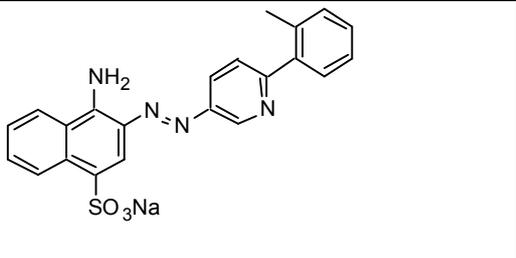
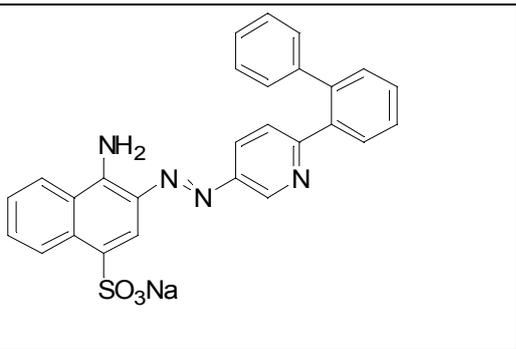
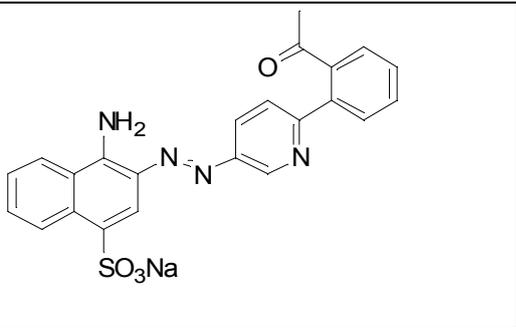
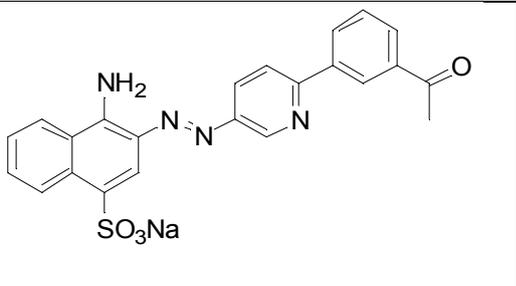
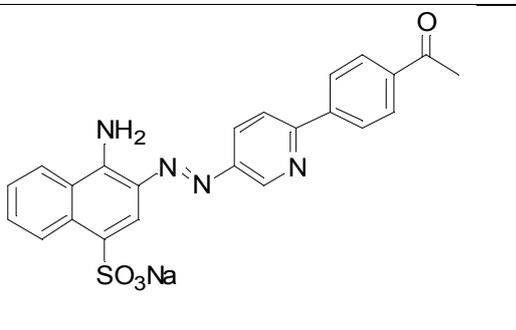
Sujeto "se refiere a mamíferos, e incluye seres humanos y mamíferos no humanos.

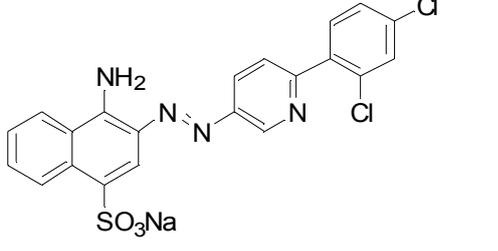
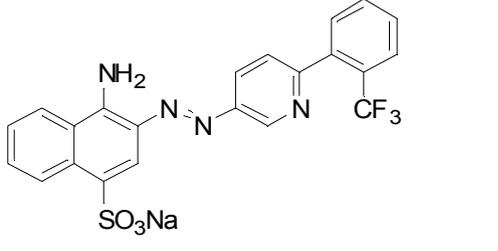
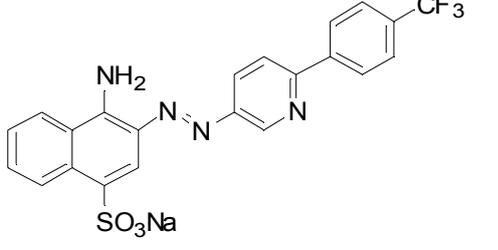
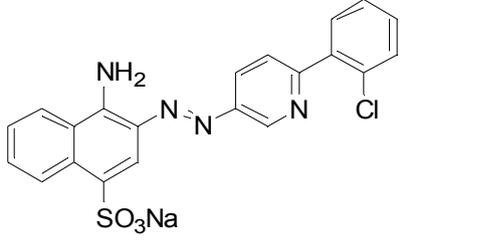
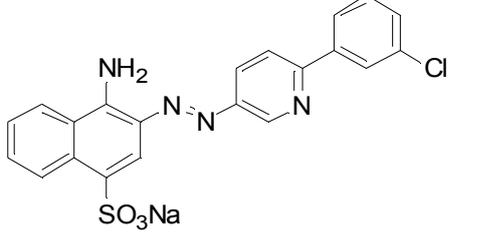
15 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un sujeto se refiere a 1) prevención de que la enfermedad se produzca en un sujeto que está predispuesto o que todavía no muestra síntomas de la enfermedad; 2) inhibición de la enfermedad o detención de su desarrollo; o 3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad. Especialmente, el tratamiento de la presente invención está destinado a las opciones 1) o 2) anteriores.

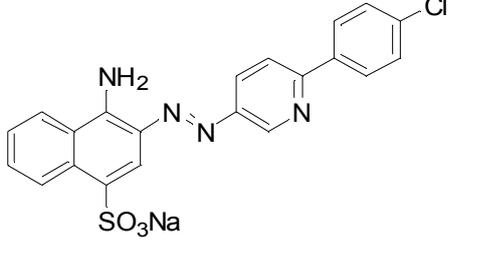
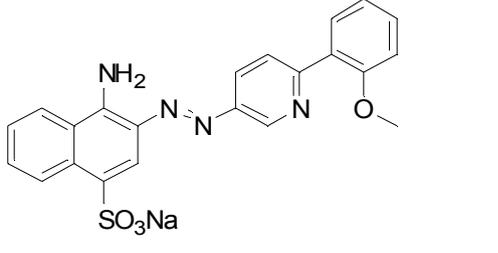
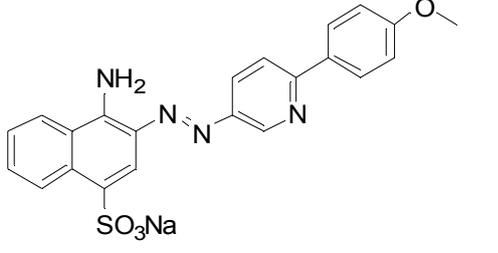
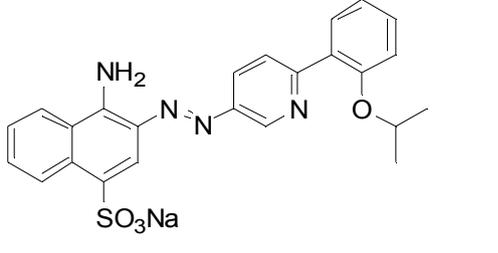
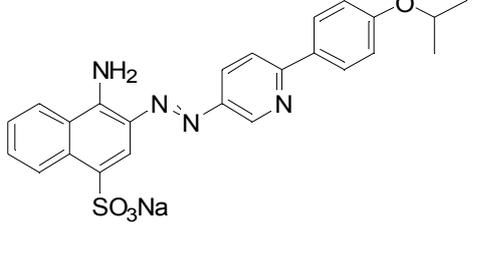
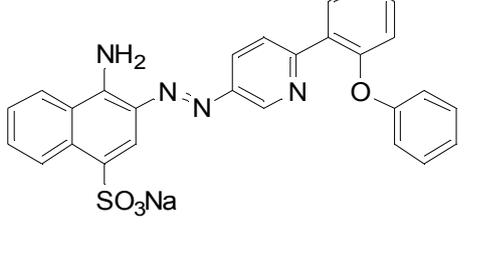
20 En una realización, los compuestos de la presente invención son aquellos seleccionados entre los Compuestos 1 a 53 listados en la Tabla 1 a continuación, u óxidos, ésteres, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

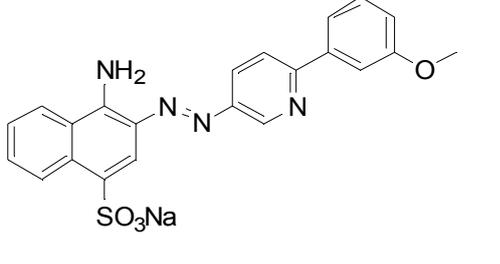
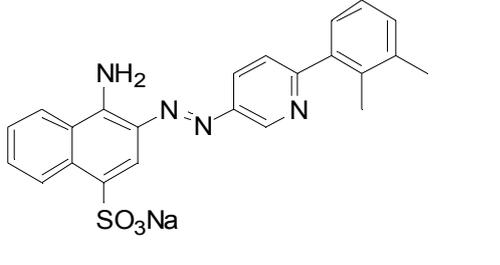
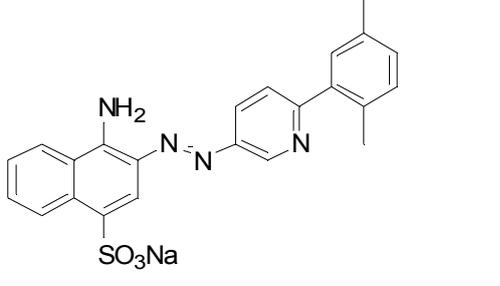
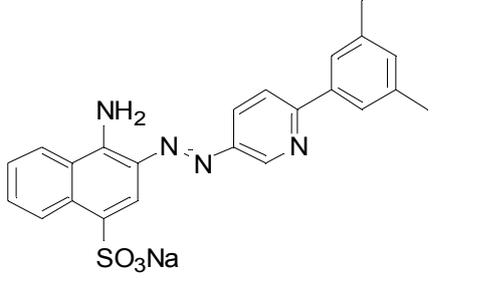
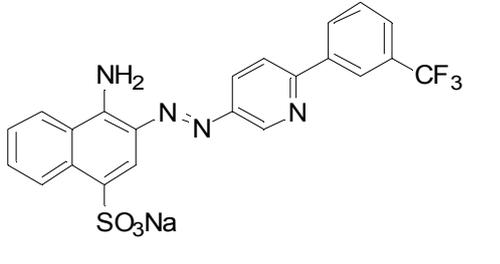
Tabla 1

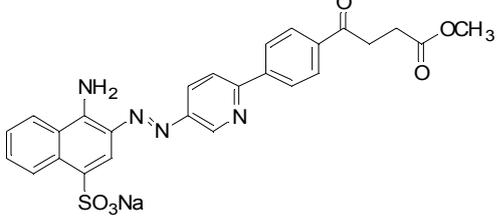
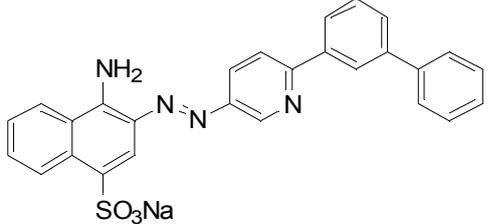
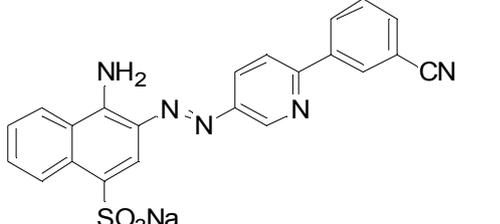
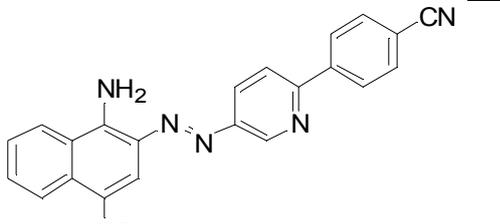
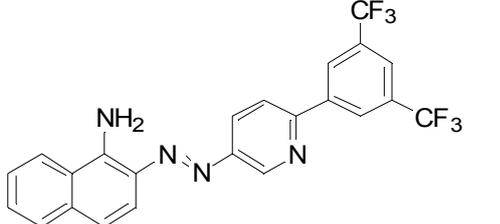
No.	Estructura	Nombre del compuesto
1		sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico
2		sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico
3		sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

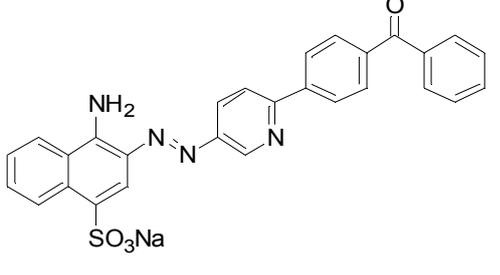
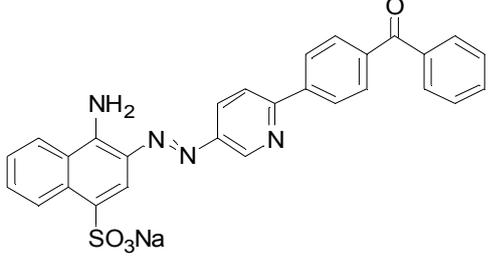
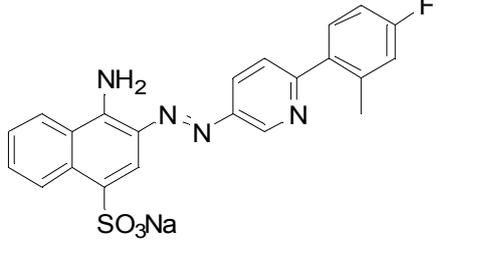
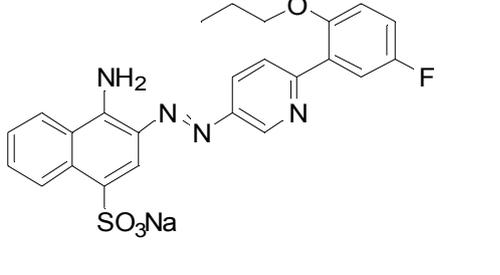
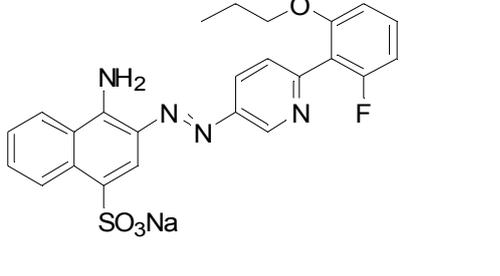
4		sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico
5		sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico
6		sal de sodio del ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalen-1-sulfónico
7		sal de sodio del ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalen-1-sulfónico
8		sal de sodio del ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalen-1-sulfónico

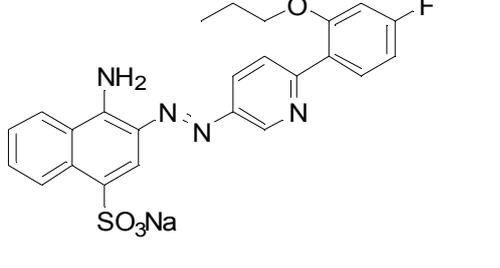
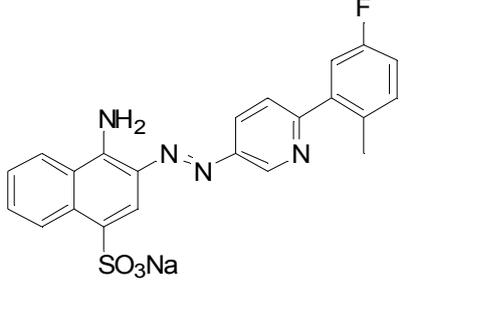
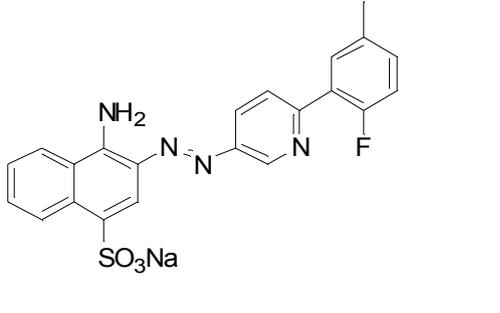
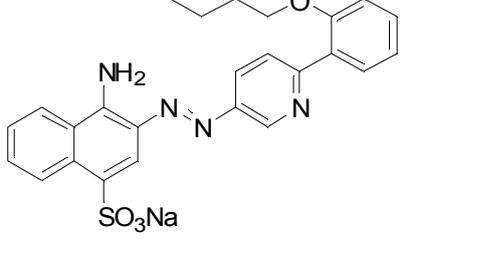
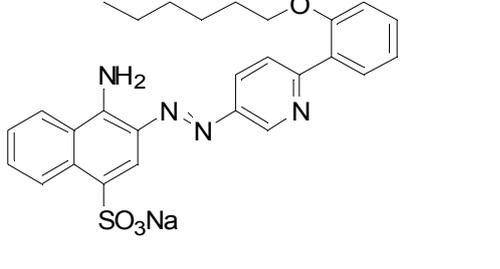
9		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
10		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
11		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
12		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
13		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

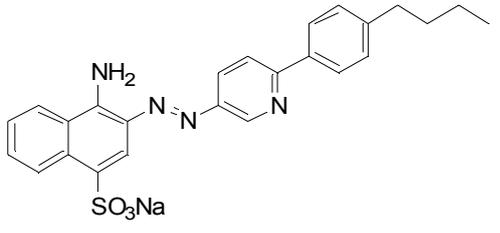
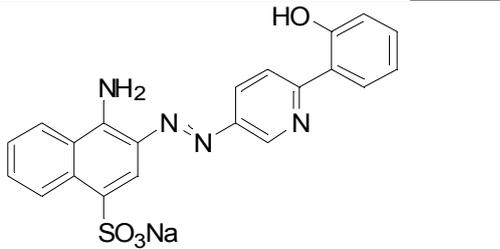
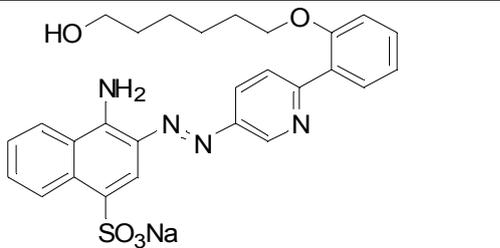
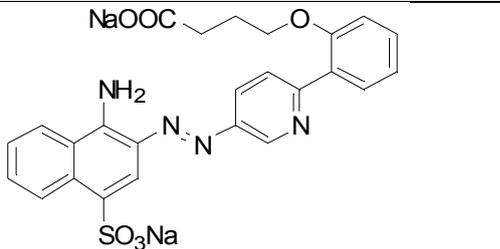
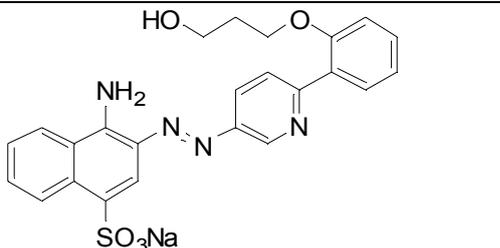
14		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
15		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
16		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
17		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
18		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
19		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

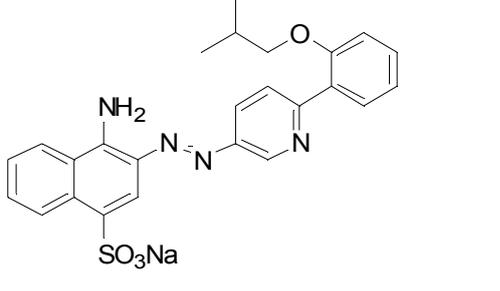
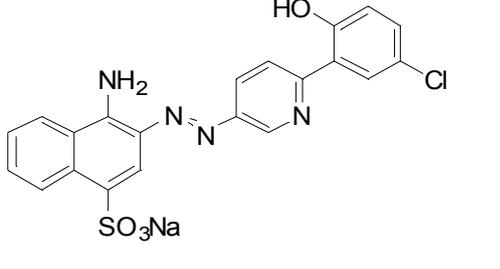
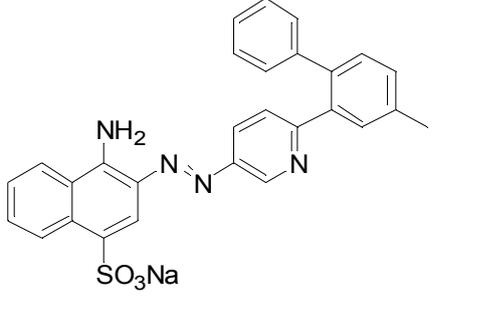
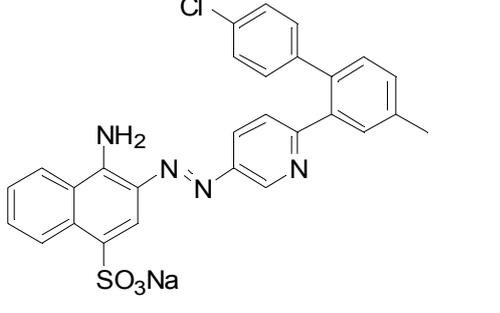
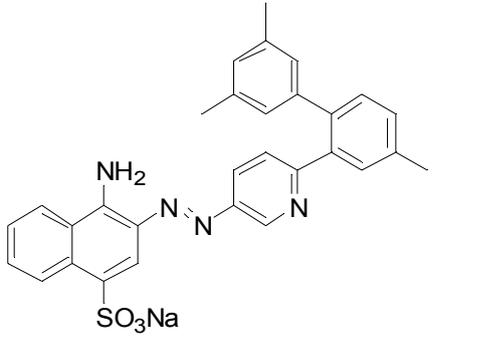
20		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
21		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
22		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
23		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
24		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

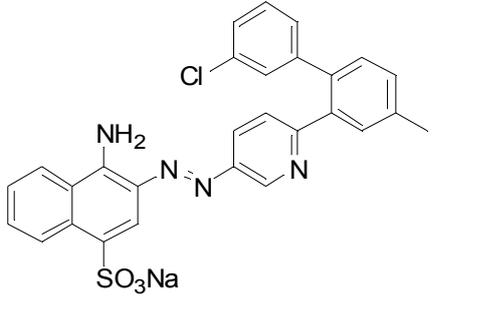
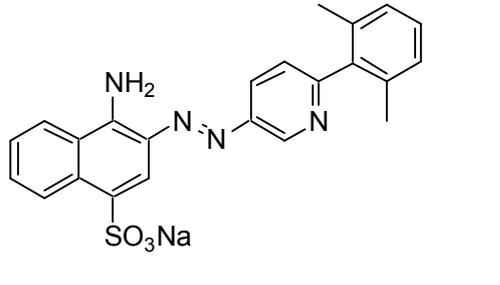
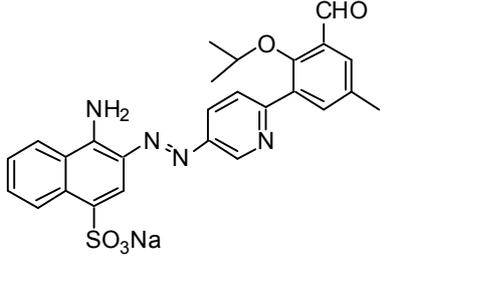
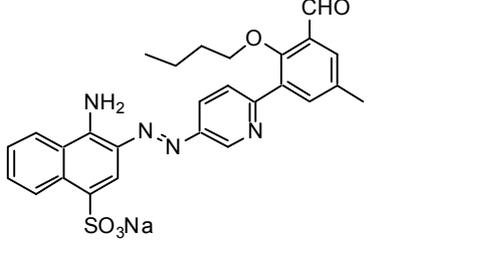
25		sal de sodio de 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonafalen-2-ilazo)piridin-2-il]-fenil}-4-oxobutirato de metilo
26		sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico
27		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
28		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
29		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

30		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoylfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
31		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
32		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
33		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
34		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

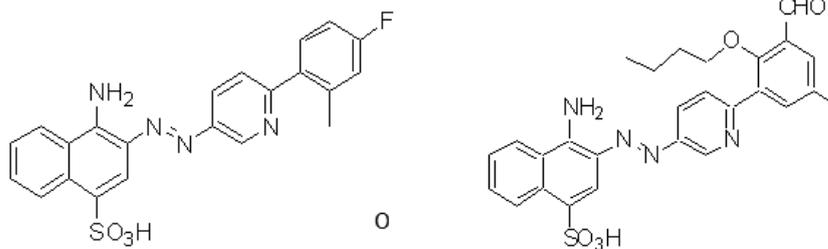
<p>35</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>
<p>36</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>
<p>37</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>
<p>38</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>
<p>39</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>

<p>40</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>
<p>41</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>
<p>42</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-(hidroxihexiloxi)fenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>
<p>43</p>		<p>sal disódica del ácido 4-{2-[5-(1-amino-4-sulfonaftalen-2-ilazo)piridin-2-il]-fenoxi}butírico</p>
<p>44</p>		<p>sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-(3-hidroxipropoxi)fenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico</p>

45		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
46		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
47		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
48		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
49		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

50		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
51		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
52		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico
53		sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

En una realización particularmente preferida, los compuestos de la presente invención son los compuestos de fórmulas



- 5 (Compuesto 32 o 53 listados en la Tabla 1 anterior) ú óxidos, ésteres, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, especialmente sales de sodio de los mismos.

También será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, y óxidos de cualquiera de ellos, pueden estar sujetos a tautomerización y por lo tanto pueden existir en varias formas tautoméricas.

- 5 Los compuestos de fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y óxidos de cualquiera de ellos pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Tales átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden dar lugar a que los compuestos existan como enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como formas (R)- o (S)-. Como resultado, todos estos isómeros posibles, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, mezclas de los mismos, mezclas racémicas (o "racematos"),
 10 mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos son considerados. Los términos configuración "S" y "R", como se usan aquí, son tal como son definidos por la IUPAC 1974 *RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY* (RECOMENDACIONES PARA LA SECCIÓN E, ESTEREOQUÍMICA FUNDAMENTAL) *Pure Appl. Chem.* 45: 13-30 (1976).

Glaucoma

- 15 La presión intraocular normal es 10~21mmHg. Se cree que las neuronas ganglionares de la retina se degeneran o se pierden debido a la presión intraocular elevada por encima de este intervalo (típicamente 25 mmHg (3,33 kPa) o superior) por alguna razón, lo que da como resultado el glaucoma. En años recientes, sin embargo, se está observando que muchos pacientes que tienen la presión intraocular normal (10~21 mmHg) (1,22~2,79 kPa) desarrollan glaucoma. Para tales pacientes, la reducción de la presión intraocular no puede ser aplicable, eficaz o suficiente. Incluso para los pacientes de glaucoma con la presión intraocular elevada, la reducción de la presión intraocular no puede ser eficaz o suficiente (estos pacientes de glaucoma a veces se llaman pacientes que no responden a la terapia de reducción de la presión intraocular). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que pueden inhibir la degeneración o pérdida de las neuronas ganglionares de la retina, independientemente del cambio de la presión ocular, pueden ser útiles para el
 20 tratamiento de glaucoma de tensión normal y de glaucoma que no responde a la terapia de reducción de la presión intraocular. El término "independientemente del cambio de la presión intraocular" como se usa aquí significa que la presión intraocular de un sujeto no cambia notablemente por la administración del compuesto de la presente invención, tanto si la presión intraocular es elevada o normal, antes de la administración del compuesto. Por ejemplo, esto significa que las presiones oculares antes y después del tratamiento de la presente invención están dentro del intervalo de ± 5 mmHg, preferiblemente el intervalo de $\pm 10\%$. La presión intraocular se puede medir por cualquier método disponible para los expertos en la técnica, en particular, de preferencia mediante el uso de una máquina disponible en el mercado para medir la presión ocular, por ejemplo tonómetro Goldmann de tipo contacto.

- 35 Los compuestos de la presente invención pueden tratar el glaucoma independientemente de la presión intraocular. Esto no significa excluir la combinación de la presente invención y la terapia de reducción de la presión intraocular.

- La terapia de reducción de la presión intraocular que se puede combinar con la presente invención incluye, pero no está limitada a, la administración de agentes para uso en un método de tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular (por ejemplo, pilocarpina, distigmina, carteolol, timolol, betaxolol, nipradilol, levobunolol, bunazosina, dipivefrina, unoprostona isopropilo, latanoprost, travoprost, tafluprost, dorzolamida, brinzolamida y similares), la cirugía láser o procedimiento quirúrgico.
 40

- Sin pretender estar ligados a ninguna teoría, se cree que los compuestos de la presente invención pueden regular la actividad ATPasa de la proteína que contiene valosin (VCP) ("valosin containing protein") que se cree que está involucrada en la muerte de las neuronas y por lo tanto tener un efecto para proteger las
 45 neuronas. La proteína que contiene (VCP) pertenece a una subfamilia de ATPasas, AAA (ATPasas Asociadas con diversas actividades celulares), y está altamente conservada entre las especies. Las ATPasas pertenecientes a AAA se caracterizan porque poseen región SRH (segunda región de homología) que consiste en una secuencia de aminoácidos similar, como una estructura común en su C-terminal, además de un motivo Walker A (WA) que se une a ATP y un motivo Walker B (BM), que está implicado en la hidrólisis por la ATPasa. La actividad coordinada de las regiones WA, WB y SSR se cree que es hidrolizar ATPs. VCP consiste principalmente en cuatro regiones, región N-terminal, región ATPasa D1 (D1), región ATPasa D2 (D2) y región C-terminal, y posee dos regiones ATPasa características de la familia AAA. Entre ellas, la región ATPasa D2 se considera que es principalmente responsable de la actividad ATPasa. En las dos regiones ATPasa, el dominio ATPasa es seguido por una región enriquecida con α -hélice, cada una de ellas llamada dominio D1 α y D2 α , respectivamente. La región N-terminal se sabe que tiene una función de unión a, y reconocimiento de ubiquitina o proteínas degeneradas, y que es una región de unión con cofactores como
 55

Npl4, Ufd1 y p47 (literatura no patente 1).

Retinitis pigmentosa

5 La retinitis pigmentosa es una enfermedad causada por la muerte de las células fotorreceptoras, un tipo de neuronas, especialmente células fotorreceptoras bastón. Sin estar ligados a ninguna teoría, se cree que los compuestos de la presente invención tienen un efecto en la protección de las neuronas y por lo tanto que son capaces de tratar la retinitis pigmentosa.

10 La capacidad de los compuestos de la presente invención para la regulación de la actividad ATPasa se determina, por ejemplo, por el siguiente ensayo como ejemplo. A DNAC de VCP de ratón (la secuencia de aminoácidos es completamente idéntica entre ratón, rata y humanos) se le añade una secuencia de DNA correspondiente a una etiqueta de histidina en el extremo amino-terminal, se subclona en un vector pVL1392 (BD Bioscience) de baculovirus, y se expresa en células Sf -9 de insecto. La proteína se purifica con una columna de níquel. Después de la purificación, la concentración de la proteína se ajusta a 0,25 - 0,5 g/ml y se almacena en una solución que contiene TrisCl 50 mM a pH 8,0, EDTA 5 mM, 10% de glicerina, y DTT 15 mM a 4 °C. 500 ng de VCP purificada se mezclan con ATP 100 μ M [γ -³²P] (18,5 GBq/mmol) y la sustancia de ensayo en 20 μ L de tampón ATPasa (HEPES 20 mM (pH 7,4), KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 15 mM), y se incuban a 37 °C durante 10 minutos. La reacción enzimática se detiene con la adición de 200 μ L de una disolución enfriada con hielo que contiene 7% de TCA y K₂HPO₄ 1 mM. Se añaden 50 μ L de una solución que contiene 3,75% de molibdato de amonio y tungstato silícico 0,02 M/H₂SO₄ 3 N, seguido por 300 μ L de ácido n-butílicico, y luego el fosfato liberado se extrae en la capa orgánica. El tubo de reacción se centrifuga durante 5 minutos a 20.000 g para separar la capa acuosa y la capa orgánica, se toman 200 μ L de la capa orgánica, y el rayo beta irradiado por el fosfato liberado se cuantifica con un contador líquido de centelleo. La actividad inhibidora de la ATPasa de la sustancia de ensayo se mide mediante la medición de la actividad ATPasa en presencia de la sustancia de ensayo a diversas concentraciones.

Métodos sintéticos

25 En otros aspectos, se proporcionan los métodos de fabricación de los compuestos de fórmula (I) como se describe aquí.

30 Los compuestos descritos aquí pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), pueden utilizarse también otras condiciones del proceso, a menos que se indique lo contrario. Condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolvente utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

35 Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en TW Greene y GM Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en el mismo.

40 Además, los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de las realizaciones, a menos que se indique lo contrario. Estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

50 Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos conocidos en general o pueden prepararse por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse por procedimientos descritos en los textos estándar de referencia tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (*John Wiley and*

Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (Química de compuestos de carbono de Rodd), Volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions* ("Reacciones orgánicas"), volúmenes 1-40 (John Wiley e Hijos, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry* ("Química Orgánica Avanzada de March") (John Wiley e Hijos, 4ª Edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989), o modificaciones obvias de los mismos, por ejemplo, la divulgación de ejemplos en el presente documento.

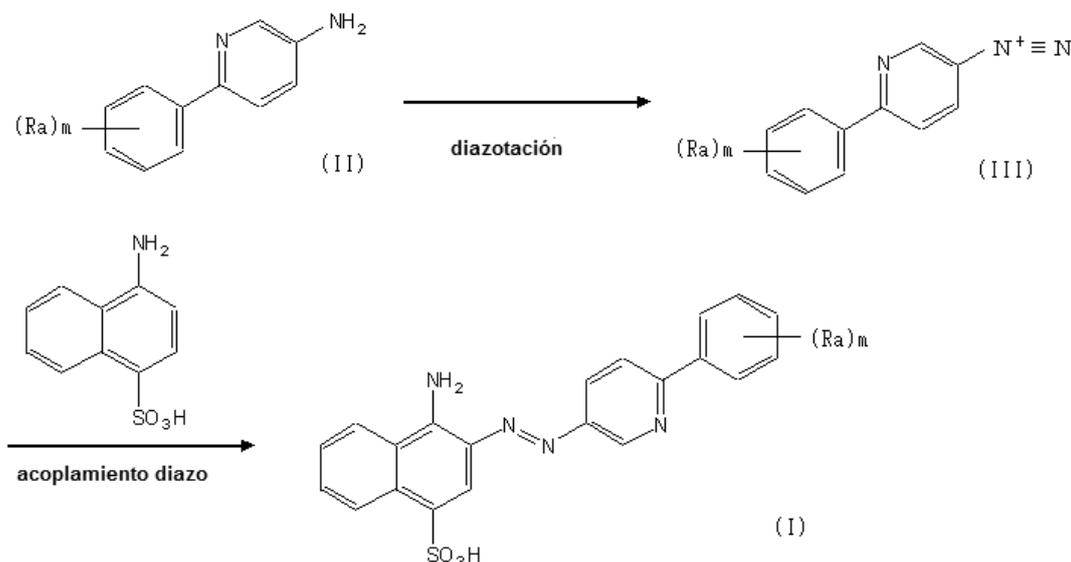
Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones pueden ser aislados y purificados en su caso utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. La caracterización de estos compuestos puede realizarse usando métodos convencionales, tales como mediante el punto de fusión, espectro de masas, resonancia magnética nuclear, y otros análisis espectroscópicos.

Los compuestos de las formas de realización pueden prepararse generalmente usando un número de métodos familiares para un experto en la técnica, y generalmente se pueden hacer de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1, que se describe en detalle en los Ejemplos a continuación.

15 Esquemas generales:

El Esquema 1 ilustra un método general para la preparación de intermedios y compuestos de la invención. Estos compuestos se preparan a partir de materiales de partida que son conocidos en la técnica o están disponibles comercialmente, o materiales de partida que se pueden preparar fácilmente a partir de tales materiales de partida por aquellos expertos en la materia.

20 Esquema 1



donde Ra y m en las fórmulas (II), (III) y (I) son como se definen anteriormente en la fórmula (I). Los detalles y las condiciones de reacción de diazotación de la amina primaria y el acoplamiento diazo del compuesto diazotado son bien conocidos para los expertos en la técnica, y se pueden seleccionar convenientemente una condiciones de reacción adecuadas entre condiciones de reacción bien conocidas.

En el esquema 1, típicamente el compuesto de fórmula (II) se suspende en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, ácido acético o tetrahidrofurano o mezcla de los mismos, y se hace reaccionar con ácido nitroso o una sal o éster del mismo, por ejemplo, nitritos tales como nitrito de potasio, nitrito de calcio, nitrito de plata, nitrito de sodio o nitrito de bario, o ésteres nitrito tales como nitrito de etilo, nitrito de isopentilo (también llamado como nitrito de isoamilo), nitrito de isobutilo, nitrito de isopropilo o nitrito de isopentilo con enfriamiento, por ejemplo, por debajo de 10 °C, preferiblemente por debajo de 5 °C para lograr la diazotación, lo que da como resultado el compuesto de fórmula (III).

En el esquema 1, típicamente el ácido 4-amino-naftalen-1-sulfónico se puede suspender en un disolvente

adecuado, por ejemplo agua, y después se somete a acoplamiento diazo con el compuesto de fórmula (III) obtenido anteriormente en condiciones básicas (por ejemplo, por adición de hidróxido de sodio acuoso), por ejemplo, a un pH de 7 a 11, preferentemente a un pH de 8 a 10, con enfriamiento, por ejemplo, de 0 a 15 °C, preferiblemente de 0 a 10 °C para dar el compuesto de fórmula (I).

- 5 Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente, y a continuación, siendo preferidas las condiciones de reacción específicamente mencionadas anteriormente o a continuación.

10 En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente y en lo sucesivo, se pueden usar grupos protectores cuando sea apropiado o deseado, incluso si no se menciona específicamente, para proteger grupos funcionales que no se pretende que estén involucrados en una reacción dada, y se pueden introducir y/o eliminar en etapas apropiadas o deseadas. Las reacciones que comprenden el uso de grupos protectores se incluyen por lo tanto en la medida de lo posible también en los casos en que se describen reacciones sin mención específica de protección y/o desprotección en esta memoria.

15 Dentro del alcance de esta descripción solamente se designa como "grupo protector" un grupo fácilmente removible, que no es un constituyente del producto final deseado particular de fórmula I, a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y las reacciones apropiadas para su introducción y eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry" ("Grupos protectores en química orgánica"), Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Grupos protectores en síntesis orgánica"), Tercera edición, Wiley, Nueva York 1.999, "The Peptides" ("Los péptidos"); Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, "Methoden der organischen Chemie" ("Métodos de Química Orgánica"), Houben Weyl, cuarta edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" ("Aminoácidos, péptidos, proteínas"), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" ("Química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados"), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir sin que ocurran reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis, o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, por escisión enzimática).

30 Todos los pasos del procedimiento mencionados anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas *per se*, preferiblemente las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente disolventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, de agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente de -100°C a aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo desde una temperatura de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, a una temperatura desde -20 a 40°C, o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica, o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión y/o en atmósfera inerte, por ejemplo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

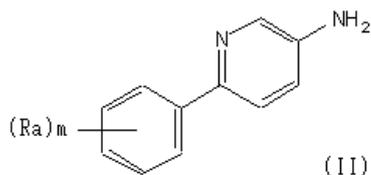
40 Los disolventes entre los cuales se pueden seleccionar aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular, incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahydrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, 45 nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanóicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos lineales, cíclicos, o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos, por ejemplo 50 soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también se pueden usar en la elaboración, por ejemplo por cromatografía o partición.

La invención se refiere también a aquellas formas del procedimiento en las que un compuesto obtenible como intermedio en cualquier etapa del procedimiento se utiliza como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes del procedimiento, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de 55 reacción, o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto obtenible por el procedimiento según la invención se produce bajo las condiciones de

procedimiento y se procesa posteriormente *in situ*. En el procedimiento de la presente invención se utilizan preferiblemente aquellos materiales de partida que dan como resultado compuestos de fórmula I que se han descrito como preferidos. Se da especial preferencia a las condiciones de reacción que son idénticas o análogas a las mencionadas en los Ejemplos.

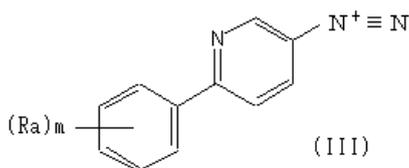
- 5 En un aspecto, la presente invención proporciona el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), que comprende

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



en la que Ra y m son como se definen anteriormente,

- 10 con ácido nitroso o una sal o éster del mismo, con enfriamiento para dar el compuesto de fórmula (III)



en la que Ra y m son como se definen anteriormente,

- (2) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III) con ácido 4-amino-naftalen-1-sulfónico bajo condiciones básicas para dar el compuesto de fórmula (I),
- 15 (3) aislar el compuesto resultante de fórmula (I) de la mezcla de reacción,

y opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), convertir la sal resultante del compuesto de fórmula (I) en un compuesto libre u otra sal, convertir el compuesto libre resultante de fórmula (I) en una sal y/o éster del mismo, y/o separar la mezcla isomérica resultante del compuesto de fórmula (I) en los respectivos isómeros.

20 **Administración y composiciones farmacéuticas**

En otros aspectos, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) junto con un portador farmacéuticamente aceptable, adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes.

- 25 En otro aspecto, se proporcionan los compuestos de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento del glaucoma o la retinitis pigmentosa y el uso de los compuestos de fórmula (I) en la preparación de un producto farmacéutico para uso en un método de tratamiento del glaucoma o la retinitis pigmentosa.

- 30 En general, los compuestos de las realizaciones se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que tengan utilidades similares. La cantidad real del compuesto, es decir, del ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, preferiblemente tres o cuatro veces al día. Todos estos factores están dentro de las capacidades del médico que atiende.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular a la que se la aplica la terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se puede determinar fácilmente por experimentación rutinaria y está dentro de la capacidad y juicio del médico ordinario.

Una dosis terapéuticamente efectiva puede ser generalmente una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis únicas o divididas que pueden estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal al día y desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades de submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco y biodisponibilidad de la sustancia fármaco. El fármaco puede administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes rutas o combinación de dos o más de ellas: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), tópica (oftálmica, intravitreal, subconjuntival, cápsula de Tenon o administración transdérmica) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea), preferentemente oral, oftálmica, intravitreal, subconjuntival o administración por cápsula de Tenon. Una forma de administración es la oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de afección. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada. Otra forma para la administración es la inhalación, tal como para suministrar un agente terapéutico directamente a las vías respiratorias (véase la Patente US-5.607.915).

Portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores de liberación de fármacos y potenciadores, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. Excipientes líquidos y semisólidos pueden ser seleccionados entre glicerina, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluyendo los de petróleo, animales, vegetales o de origen sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. En algunas realizaciones vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva York (1991).

Tal como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los ácidos no tóxicos o sales de metales alcalinotérreos de los compuestos de fórmula (I). Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de fórmula (I), o haciendo reaccionar por separado las funciones base o ácido con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o base, respectivamente. Sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato y undecanoato.

También, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como los cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tales como los cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como los cloruros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los

- compuestos de fórmula (I), o separadamente haciendo reaccionar restos de ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, sales de aluminio y similares, así como cationes de amonio no tóxicos, de amonio cuaternario, y de amina, incluyendo, pero no limitados a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.
- 5
- 10 Tal como se utiliza aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres, que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácido alcanóico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo, ventajosamente, no tiene más de 6 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.
- 15
- Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y óxidos de cualquiera de ellos, pueden ser procesados *in vivo* a través del metabolismo en un cuerpo o célula humana o animal para producir metabolitos. El término "metabolito" como se utiliza aquí, se refiere a la fórmula de cualquier derivado producido en un sujeto después de la administración de un compuesto original. Los derivados pueden producirse a partir del compuesto original por diversas transformaciones bioquímicas en el sujeto tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, o conjugación e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos de un compuesto de las realizaciones se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini, G. et al., *J. Med. Chem.* 40: 2011 a 2016 (1997); Shan, D. et al., *J. Pharm. Sci.* 86 (7): 765 a 767; Bagshawe K., *Drug Dev. Res.* 34: 220-230 (1995); Bodor, N., *Advances in Drug Res.* 13: 224-331 (1984); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); y Larsen, IK, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* ("Diseño y aplicación de profármacos, diseño y desarrollo de medicamentos") (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991). Se debe entender que los compuestos químicos individuales que son metabolitos de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y óxidos de cualquiera de ellos, se incluyen dentro de las realizaciones proporcionadas aquí.
- 20
- 25
- 30
- Los compuestos de las realizaciones preferidas se pueden administrar por vía oral, parenteral, sublingual, por aerosolización o spray por inhalación, rectalmente, o tópicamente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, y vehículos, como se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, o administración ocular incluyendo oftálmica, intravitreal, subconjuntival o administración de cápsulas de Tenon. El término parenteral, como se usa aquí incluye inyecciones subcutáneas, intravenosa, intratecal, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión.
- 35
- 40
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados, o agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- 45
- Supositorios para administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberan el fármaco .
- 50
- Formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también
- 55

pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricante tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las tabletas y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

- 5 Formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.
- 10 Los compuestos de las realizaciones también pueden ser administrados en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas se puede utilizar. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener estabilizadores, conservantes, excipientes, y similares. Ejemplos de lípidos son los fosfolípidos y fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, NW, p. 33 y siguientes, (1976).
- 15

- 20 Se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar un compuesto de las realizaciones en forma de aerosol. Gases inertes adecuados para este propósito son el nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en "Remington Pharmaceutical Sciences", editado por EW Martin (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1990).

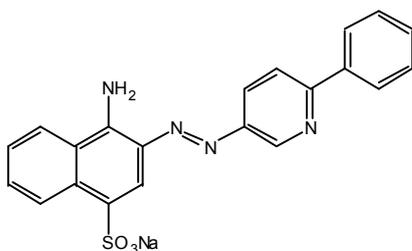
- 25 Para la liberación por inhalación, el compuesto puede ser formulado como solución líquida, suspensiones, propelentes de aerosol o polvo seco y cargado en un dispensador adecuado para la administración. Hay varios tipos de dispositivos farmacéuticos de inhalación, nebulizador, inhaladores, inhaladores de dosis medida (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que se formulan en una forma líquida) se pulvericen como una niebla que es llevada al tracto respiratorio del sujeto. Una MDI es normalmente una formulación envasada con un gas comprimido. Tras el accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico por gas comprimido, proporcionando así un método fiable de administración de una cantidad fija de agente. Un DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo de flujo libre, que se puede dispersar por el dispositivo en una corriente de aire inspirado por el sujeto durante la respiración. Con el fin de lograr un polvo que fluya libremente, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico es almacenada en forma de cápsula y es dispensada con cada accionamiento.
- 30
- 35

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero no limitan el alcance de la misma.

Ejemplos

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico



40

(i) 2-Fenil-5-nitropiridina

2-Cloro-5-nitropiridina (3,0 g, 18,9 mmol), ácido fenilborónico (2,5 g, 20,8 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,2 mmol) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (30 ml), a continuación se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces a presión reducida. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación se vertió carbonato de sodio acuoso 1 M (40 ml), y la temperatura se elevó a 80°C. Después de reaccionar a 80 °C durante 6 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó con la adición de agua. Los cristales precipitados se filtraron para dar el compuesto del título (3,7 g, 96,8%).

(ii) 5-Amino-2-fenilpiridina

Se mezclaron etanol (20 ml) y agua (5 ml), se añadió polvo de hierro, y se calentó a 70-80 °C. Se añadió cloruro de amonio (0,1 g, 2,1 mmol), seguido de 2-fenil-5-nitropiridina (2,0 g, 10,0 mmol) obtenida en (i). La reacción se llevó a cabo a 70-80 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, el polvo de hierro se filtró en caliente a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico, se cristalizó y se filtró con adición de agua para dar el compuesto del título (1,4 g, 81,9%).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridina-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

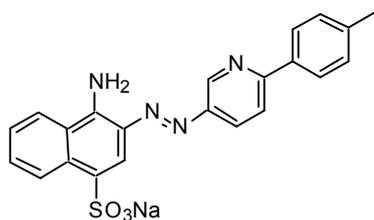
5-Amino-2-fenilpiridina (1,0 g, 5,9 mmol) obtenida en (ii) se suspendió en agua, y se le añadió ácido clorhídrico al 35% (2 ml) para formar hidrocloreuro. Con refrigeración en hielo, se añadió una solución acuosa de nitrito de sodio (0,4 g, 6,2 mmol) gota a gota, de 0 a 5 °C, y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió la amida del ácido sulfúrico y la reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales, dando como resultado una solución diazo.

Ácido 4-amino-1-naftalensulfónico (1,3 g, 5,6 mmol) se suspendió en agua, y el pH de la suspensión se ajustó a pH 8 a 9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La mezcla se enfrió a 5-10°C, se le añadió la solución diazo obtenida, gota a gota, a 5-10°C, durante lo cual se añadió hidróxido de sodio acuoso al 10%, gota a gota para mantener el pH de 7 a 9. Después de completar la adición, la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, a continuación la temperatura se elevó a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de sodio, y los cristales precipitados se filtraron con succión. Los productos se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,2 g, 48,3%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,21 (1H, d, J = 2,7), 8,75 (1H, dd, J = 8,6, 0,9), 8,55 (1H, dd, J = 8,7, 2,7), 8,46 (1H, d, J = 7,8), 8,31 (1H, s), 8,20 (2H, d, J = 8,0), 8,12 (1H, d, J = 8,7), 7,79 (2H, singlete ancho), 7,63-7,46 (5H, m)

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 155,9, 147,4, 147,2, 146,3, 138,1, 132,5, 132,1, 129,4, 129,3, 128,9, 128,5, 128,4, 127,6, 126,7, 125,1, 124,2, 124,0, 120,7, 116,3.

Ejemplo 2: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)-naftalen-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-2-p-tolilpiridina

2-Cloro-5-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,35 g, 0,3 mmol) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (50 ml), a continuación se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces bajo presión reducida. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 20 minutos, se vertieron ácido 4-metilfenilborónico (4,29 g, 31,5 mmol) y carbonato sódico acuoso 2M (31,5 ml), y la temperatura se elevó a 80°C. Después de reaccionar a 80°C durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Los productos se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (5,4 g, rendimiento del 80,0%).

(ii) 6-p-Tolilpiridin-3-ilamina

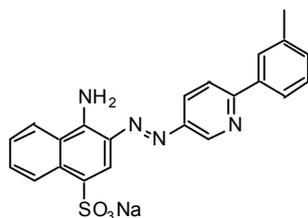
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-p-tolilpiridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-p-tolilpiridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,29 (1H, s), 8,10 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (2H, singlete ancho), 7,59 (1H, dd, J = 7,5, 7,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 2,38 (3H, s)

- 10 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 155,9, 147,2, 146,9, 146,3, 139,0, 135,4, 132,6, 132,1, 129,5, 129,3, 128,4, 127,5, 126,6, 125,0, 124,2, 123,8, 120,2, 116,4, 20,9.

Ejemplo 3: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

(i) 5-Nitro-2-m-tolilpiridina

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 3-metilfenilborónico.

(ii) 6-m-Tolilpiridin-3-ilamina

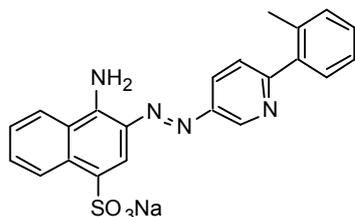
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-m-tolilpiridina obtenida en (i).

- 20 (iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-m-tolilpiridin-3-ilamina obtenida en (ii).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,22 (1H, dd, J = 2,4, 0,6), 8,76 (1H, dd, J = 8,4, 1,2), 8,46 (1H, J = 8,7), 8,45 (1H, J = 8,7), 8,31 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,7), 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 7,8), 7,77 (2H, singlete ancho), 7,56 (1H, m), 7,49 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 7,5), 7,27 (1H, d, J = 7,5), 2,42 (3H, s)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 156,0, 147,3, 146,9, 146,2, 138,0, 132,6, 132,5, 132,1, 130,0, 129,3, 128,7, 128,4, 128,3, 127,4, 127,3, 125,0, 124,2, 123,9, 120,6, 116,5, 21,1.

Ejemplo 4: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

(i) 5-Nitro-2-o-tolilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico.

(ii) 6-o-Tolilpiridin-3-ilamina

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-o-tolilpiridina obtenida en (i).

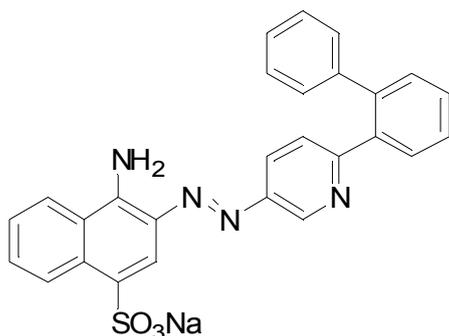
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-o-tolilpiridin-3-ilamina obtenida en (ii).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 8,32 (1H, s), 7,78 (2H, singlete ancho), 7,66 (1H, d, J = 8,1), 7,60 (1H, dd, J = 7,8, 7,2), 7,52-7,48 (2H, m), 7,33-7,30 (3H, m), 2,41 (3H, s)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 159,2, 147,0, 146,7, 145,3, 139,6, 135,6, 132,5, 132,1, 130,8, 129,7, 129,2, 128,5, 128,4, 128,3, 127,2, 125,9, 125,0, 124,5, 124,2, 123,9, 116,5, 20,4,

- 15 **Ejemplo 5: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-Bifenil-2-il-5-nitropiridina

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido bifenil-2-ilborónico.

(ii) 6-Bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina

- 25 Se añadieron 2-bifenil-2-il-5-nitropiridina (16,3 g, 58,9 mmol) obtenida en (i) y 10% de paladio sobre carbono (1,2 g) a metanol (250 ml), se redujo a 45 °C bajo presión de hidrógeno de 0,7 MPa. El catalizador de paladio se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida para dar el compuesto del título (16,6 g, rendimiento del 114,4%).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

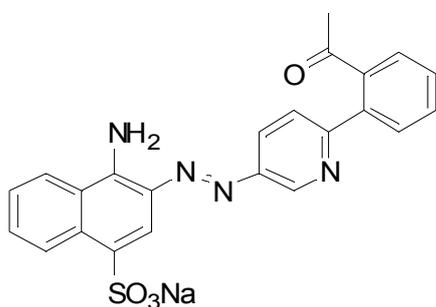
- 30 6-Bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina (16,6 g, 58,9 mmol) obtenida en (ii) se disolvió en ácido acético al 99% (50 ml), y se le añadió ácido clorhídrico 35% (25 g) para formar hidrocloreto. Se añadió gota a gota a 0-5 °C una solución acuosa al 36% de nitrito de sodio (12 g, 62,5 mmol con refrigeración en hielo), y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió la amida del ácido sulfúrico y la reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales, lo que dio como resultado una solución diazo. Se suspendió en agua (130 ml) ácido 4-amino-1-naftalensulfónico (13,0 g, 58,4 mmol), y el pH de la suspensión se ajustó a pH de 8 a 9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La mezcla se enfrió a 5-10°C, y se le añadió gota a gota la solución diazo obtenida a 5-10 °C, añadiendo durante la adición hidróxido de sodio acuoso al 10%, gota a

gota, para mantener el pH de 7 a 9. Después de completar la adición, la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, a continuación la temperatura se elevó a temperatura ambiente. Se salinizó con cloruro de sodio acuoso saturado, y los cristales precipitados se filtraron con succión. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título (19,4 g, rendimiento del 66,1%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,14 (1H, d, J = 2,4), 8,74 (1H, d, J = 8,4), 8,45 (1H, d, J = 7,8), 8,29 (1H, s), 8,17 (1H, dd, J = 8,4, 2,4), 7,75-7,72 (3H, m), 7,62-7,44 (6H, m), 7,32-7,25 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,2), 7,16 (2H, d, J = 7,2), 7,03 (1H, d, J = 8,4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 158,7, 147,2, 146,5, 146,3, 140,9, 140,3, 138,7, 132,3, 132,1, 130,5, 129,4, 129,2, 128,9, 128,5, 128,4, 128,3, 127,6, 127,0, 125,8, 125,4, 125,1, 124,2, 124,0, 116,2.

- 10 **Ejemplo 6: Síntesis de la sal de sodio del ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalen-1-sulfónico**



(i) (2-Acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto que se sustituyó el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-acetilfenilborónico.

(ii) 6- (2-Acetilfenil)-piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con (2-acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina obtenida en (i).

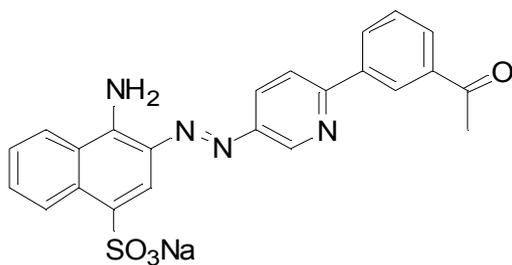
(iii) Sal de sodio del ácido 3-[5-(2-acetilfenil) piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalen-1-sulfónico

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-acetilfenil)-piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 8,46 (1H, m), 8,30 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,82 (2H, singlete ancho), 7,64 -7,50 (5H, m), 2,25 (3H, s)

- 25 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 203,1, 156,5, 147,2, 147,1, 144,8, 141,7, 137,6, 132,6, 132,2, 130,3, 129,3, 129,2, 128,9, 128, 6, 128,4, 128,4, 127,4, 125,1, 124,2, 124,0, 123,0, 116,5, 30,5.

Ejemplo 7: Síntesis de la sal de sodio del ácido 3-[6-3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalen-1-sulfónico



(i) (3-Acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-acetilfenilborónico.

5 (ii) 6-(3-Acetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con (3-acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina obtenida en (i).

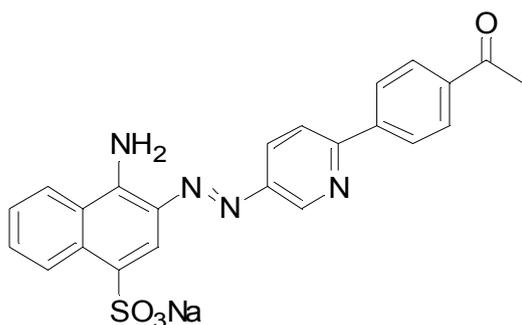
(iii) Sal de sodio del ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,32 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,82-8,78 (2H, m), 8,55 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 8,54-8,50 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,38 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (2H, singlete ancho), 7,74-7,63 (2H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 2,73 (3H, s)

15 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 198,0, 154,9, 147,6, 147,2, 146,4, 138,5, 137,5, 132,5, 132,2, 131,2, 129,4, 129,4, 128,9, 128,7, 128,3, 127,8, 126,3, 125,2, 124,2, 124,0, 121,1, 116,6, 27,0.

Ejemplo 8: Síntesis de la sal de sodio del ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalensulfónico



(i) (4-Acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 4-acetilfenilborónico.

(ii) 6-(4-Acetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con (4-acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina obtenida en (i).

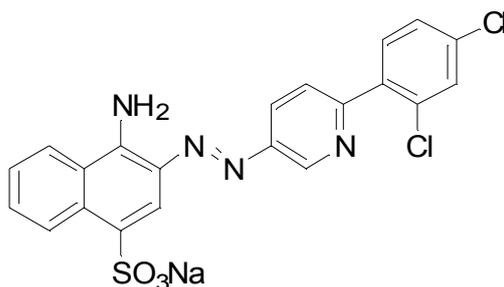
25 (iii) Sal de sodio del ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalensulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4-acetilfenil)-piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,51-8,46 (2H, m), 8,34 -8,31 (3H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,87 (2H, singlete ancho), 7,50 (1H, dd, J = 7,8, 7,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 7,2 Hz), 2,62 (3H, s)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 197,7, 154,5, 147,7, 147,3, 146,4, 142,1, 136,9, 132,4, 132,2, 129,4, 128,8, 128,3, 127,7, 126,8, 125,2, 124,2, 124,0, 121,5, 116,6, 26,9.

Ejemplo 9: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



10

(i) 2-(2,4-Diclorofenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2,4-diclorofenilborónico.

(ii) 6-(2,4-Diclorofenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2,4-diclorofenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

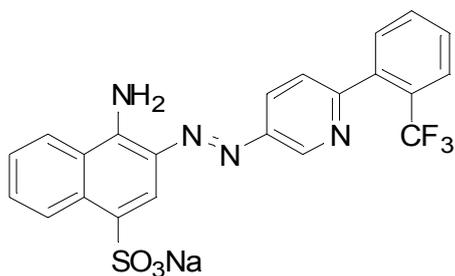
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2,4-diclorofenil)-piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

20 ¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,25 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 8,4, 0,9 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,31 (1H, s), 7,85 (2H, singlete ancho), 7,82 (1H, dd, J = 8,4, 0,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, m)

25 ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 154,8, 147,4, 145,8, 137,4, 134,0, 133,1, 132,5, 132,3, 132,2, 129,5, 129,3, 128,7, 128,3, 127,7, 127,1, 125,2, 124,2, 124,0, 116,6.

Ejemplo 10: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-2-(2-trifluorometilfenil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 2-trifluorometilfenilborónico.

5 (ii) 6-(2-Trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-(2-trifluorometilfenil)piridina obtenida en (i).

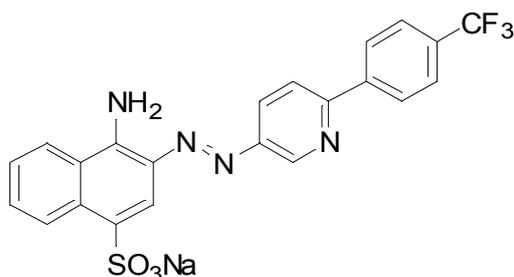
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,34 (1H, s), 7,89-7,48 (9H, m)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 157,2, 147,3, 145,1, 139,4, 132,4, 132,3, 132,2, 131,7, 129,3, 129,0, 128,6, 128,3, 127,3, 127,1, 126,7, 126,5, 126,4, 126,0, 125,1, 124,3, 124,2, 124,0, 122,4, 116,5.

15 **Ejemplo 11: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 5-Nitro-2-(4-trifluorometilfenil)piridina

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 4-trifluorometilfenilborónico.

(ii) 6-(4-Trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-(4-trifluorometilfenil)piridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

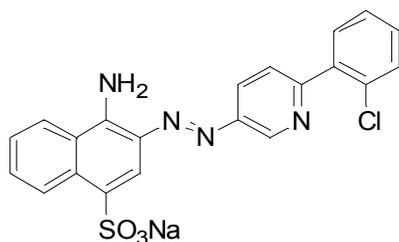
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-

amino-2-fenilpiridina con 6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,33 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,85 (2H, singlete ancho), 7,63-7,58 (1H, m), 7,53-7,47 (1H, m)

5 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 154,0, 147,8, 147,2, 146,2, 141,9, 132,6, 132,2, 129,4, 129,0, 128,6, 128,3, 127,8, 127,3, 125,7, 125,6, 125,0, 124,2, 123,9, 121,4, 116,6.

Ejemplo 12: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



10 (i) 2-(2-Clorofenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-clorofenilborónico.

(ii) 6-(2-Clorofenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-clorofenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

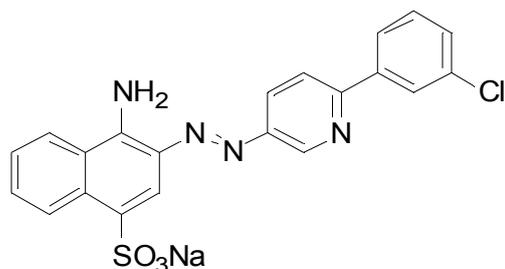
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 7,33 (2H, singlete ancho), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 07/20 a 07/18 (1H, m), 07/14 a 07/09 (2H, m), 7,03-6,97 (3H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d6) δ [ppm] = 155,8, 147,3, 147,2, 145,7, 138,4, 132,4, 132,2, 131,7, 131,2, 130,2, 130,1, 129,3, 128,6, 128,3, 127,4, 126,7, 125,1, 124,2, 124,0, 116,5.

25 **Ejemplo 13: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(3-Clorofenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 3-clorofenilborónico.

(ii) 6-(3-Clorofenil)piridina-3-ilamina

5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

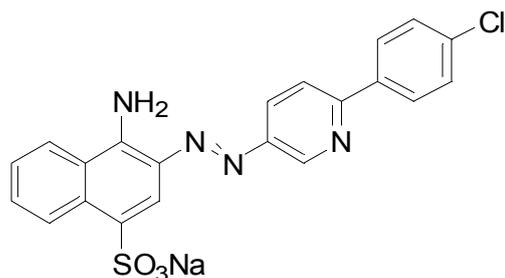
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(3-clorofenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,33 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,17 a 8,14 (1H, m), 7,84 (2H, singlete ancho), 7,63-7,57 (1H, m), 7,55-7,47 (3H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 154,1, 147,7, 147,2, 146,3, 140,1, 133,8, 132,5, 132,1, 130,7, 129,4, 129,0, 128,6, 128,3, 127,7, 126,3, 125,2, 125,1, 124,2, 124,0, 121,1, 116,5.

15 **Ejemplo 14: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(4-Clorofenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 4-clorofenilborónico.

20 (ii) 6-(4-Clorofenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(4-clorofenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

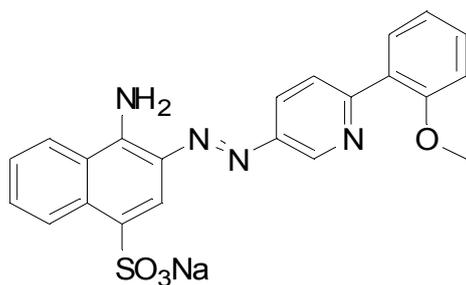
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4-clorofenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,18 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45-8,40 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, singlete ancho), 7,58-7,42 (4H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 154,6, 147,5, 147,4, 146,5, 136,9, 134,2, 132,4, 132,2, 129,3, 128,9, 128,7, 128,5, 128,3, 127,7, 125,2, 124,2, 124,1, 120,8, 116,4.

30 **Ejemplo 15: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(2-Metoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-metoxifenilborónico.

5 (ii) 6-(2-Metoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-metoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

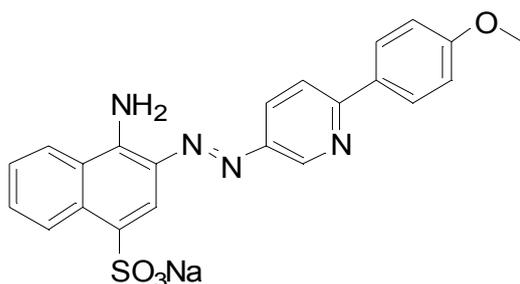
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,33 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,76 (2H, singlete ancho), 7,63-7,58 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,1 Hz), 07,12 a 07,07 (1H, m), 3,87 (3H, s)

15 ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 157,0, 155,2, 146,9, 146,7, 145,8, 132,4, 132,0, 130,7, 130,5, 129,2, 128,4, 128,3, 127,7, 126,4, 125,1, 124,2, 123,9, 120,7, 116,5, 112,1, 55,7.

Ejemplo 16: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



20 (i) 2-(4-Metoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 4-metoxifenilborónico.

(ii) 6-(4-Metoxifenil)piridin-3-ilamina

25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(4-metoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

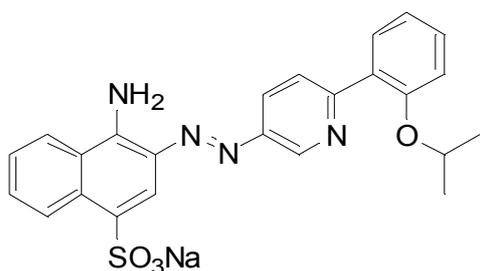
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,19 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 8,47-8,42 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,16 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (2H, singlete ancho), 7,63-7,57 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,82 (3H, s)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 160,5, 155,8, 146,9, 146,8, 146,5, 132,4, 132,0, 130,6, 129,3, 128,4, 128,3, 128,2, 127,4, 125,1, 124,2, 123,9, 119,8, 116,3, 114,3, 55,3.

Ejemplo 17: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



10

(i) 2-(2-Isopropoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-isopropoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Isopropoxifenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-isopropoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

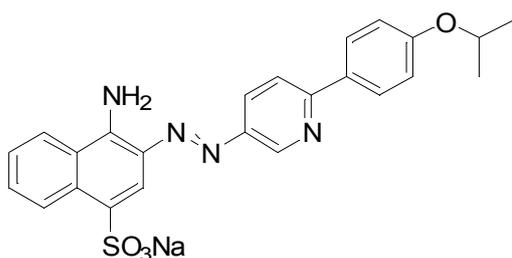
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-isopropoxifenil)-piridina-3-ilamina obtenida en (ii).

20 ¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52-8,45 (2H, m), 8,36 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,82 (2H, singlete ancho), 7,64-7,58 (1H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,8 a 7,3 (1H, m), 4,72-4,65 (1H, m), 1,28 (6H, d, J = 6,0 Hz)

25 ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 155,4, 155,2, 147,2, 146,7, 146,5, 132,4, 132,1, 131,1, 130,4, 129,2, 128,5, 128,4, 128,3, 125,7, 125,2, 125,1, 124,2, 123,9, 120,6, 116,2, 114,5, 70,1, 21,9.

Ejemplo 18: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 2-(4-Isopropoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 4-isopropoxifenilborónico.

5 (ii) 6-(4-Isopropoxifenil)piridin-3-ilamina

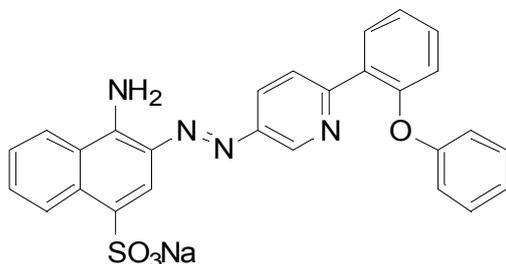
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(4-isopropoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,17 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 8,77 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,33 (1H, s), 8,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, singlete ancho), 7,62-7,57 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,02 (2H, d, J = 9,0 Hz), 4,73-4,65 (1H, m), 1,29 (6H, d, J = 5,7 Hz)

15 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 158,7, 155,8, 146,7, 146,6, 146,2, 132,5, 132,0, 130,2, 129,2, 128,3, 128,2, 127,4, 124,9, 124,2, 123,8, 119,6, 116,6, 115,7, 69,3, 21,8.

Ejemplo 19: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

20 (i) 2-(2-Fenoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-fenoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Fenoxifenil)piridin-3-ilamina

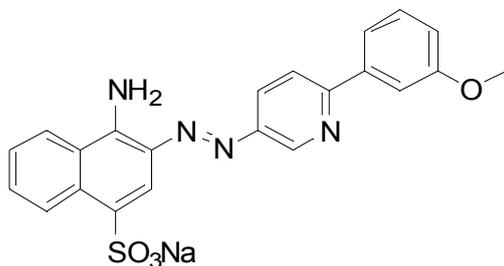
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-(2-fenoxifenil)piridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 8,30 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,7), 7,75 (2H, singlete ancho), 7,62-7,57 (1H, m), 7,51-7,44 (2H, m), 7,38-7,33 (3H, m), 7,10-6,98 (4H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 157,0, 154,3, 153,7, 147,5, 147,1, 146,5, 132,4, 132,2, 131,4, 131,1, 130,8, 130,2, 129,2, 128,6, 128,4, 126,6, 125,2, 124,7, 124,5, 124,2, 124,0, 123,2, 120,3, 117,9, 116,0.

Ejemplo 20: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3- metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

(i) 2- (3-Metoxifenil)-5-nitropiridina

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 3-metoxifenilborónico.

(ii) 6-(3-Metoxifenil)piridin-3-ilamina

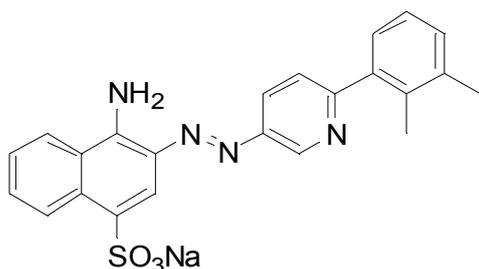
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

- 10 (iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3- metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(3-metoxifenil)-piridina-3-ilamina obtenida en (ii).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,35 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76-7,74 (4H, m), 7,63-7,58 (1H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 7,24 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,5 a 7,1 (1H, m), 3,86 (3H, s)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 159,7, 155,6, 147,4, 146,9, 146,0, 139,5, 132,5, 132,1, 129,9, 129,3, 128,5, 128,3, 127,6, 125,0, 124,2, 123,9, 120,8, 119,0, 116,6, 115,2, 111,7, 55,2.

Ejemplo 21: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

20

(i) 2-(2,3-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2,3-dimetilfenilbórico.

(ii) 6-(2,3-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

- 25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2,3-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

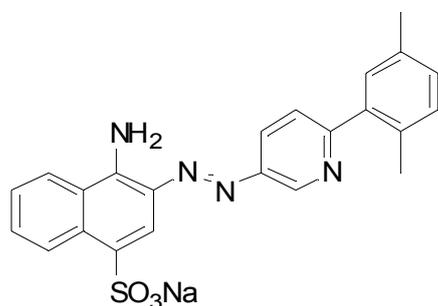
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,48-8,43 (2H, m), 8,35 (1H, s), 7,79 (2H, singlete ancho), 7,63-7,57 (2H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,28 - 7,16 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,23 (3H, s)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 160,0, 147,0, 146,7, 145,3, 140,2, 137,1, 134,1, 132,4, 132,1, 129,8, 129,2, 128,5, 128,3, 127,5, 127,0, 125,3, 125,1, 124,8, 124,2, 123,9, 116,6, 20,2, 16,6.

Ejemplo 22: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 2-(2,5-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2,5-dimetilfenilbórico.

15 (ii) 6-(2,5-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2,5-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

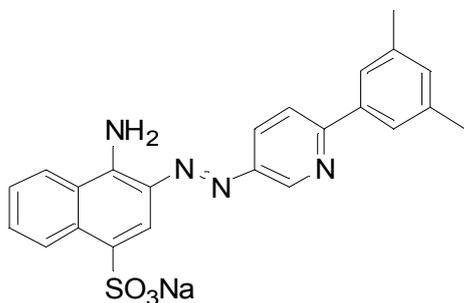
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,22 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,32 (1H, s), 7,78 (2H, singlete ancho), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63-7,58 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 2,35 (3H, s), 2,33 (3H, s)

25 ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 159,4, 147,1, 146,7, 145,5, 139,4, 134,9, 132,4, 132,4, 132,1, 130,8, 130,3, 129,2, 129,1, 128,5, 128,3, 127,1, 125,1, 124,5, 124,2, 123,9, 116,4, 20,6, 20,0.

Ejemplo 23: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 2-(3,5-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 3,5-dimetilfenilbórico.

5 (ii) 6-(3,5-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

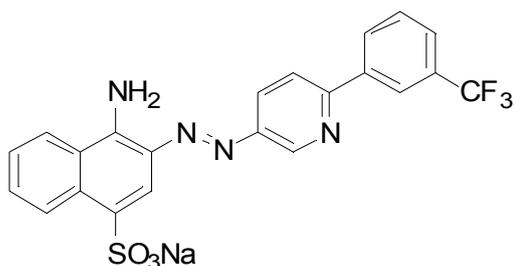
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(3,5-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,47-8,44 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8,7), 7,81 (4H, s), 7,63-7,58 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,09 (1H, s), 2,37 (6H, s)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 156,1, 147,3, 146,9, 146,4, 138,0, 137,9, 132,5, 132,1, 130,8, 129,3, 128,5, 128,3, 127,2, 125,1, 124,5, 124,2, 123,9, 120,6, 116,6, 21,1.

15 **Ejemplo 24: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**

(i) 5-Nitro-2-(3-trifluorometilfenil)piridina

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 3-trifluorometilfenilborónico.

(ii) 6-(3-Trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-(3-trifluorometilfenil)piridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

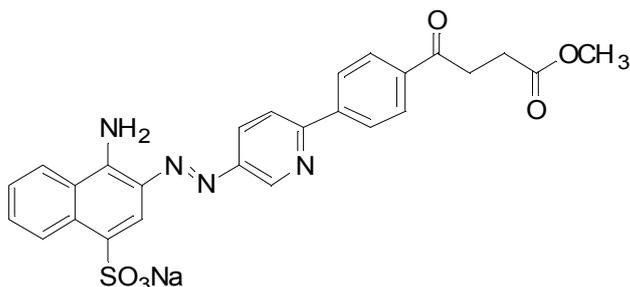
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-

amino-2-fenilpiridina con 6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,53-8,47 (4H, m), 8,35 (1H, s), 7,87 (2H, singlete ancho), 7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,8 Hz), 7,64-7,58 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m)

5 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 153,9, 147,8, 147,3, 146,4, 139,0, 132,5, 132,2, 130,5, 130,1, 130,0, 129,6, 129,4, 128,6, 128,3, 127,8, 126,1, 125,7, 125,1, 124,2, 124,0, 123,0, 122,9, 122,5, 121,2, 116,6, 62,0.

Ejemplo 25: Síntesis de la sal de sodio de 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonaftalen-2-ilazo)piridin-2-*i*]fenil}-4-oxobutirato de metilo



10 (i) 4-(4-Bromofenil)-4-oxobutirato de metilo

A una solución de ácido 4-(4-bromofenil)-4-oxobutírico (5,0 g, 19,4 mmol) en metanol (40 ml) se añadieron ortoformiato de trimetilo (4 ml) y ácido sulfúrico al 98% (0,5 g) y se mantuvo a reflujo con calefacción. Después de la finalización de la reacción y concentración bajo presión reducida, los productos se cristalizaron con adición de agua. Los cristales resultantes se filtraron con succión para dar el compuesto del título (4,13 g, 97,9%).

15

(ii) 4-Oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano-2-il)-fenil]butirato de metilo

A una solución de 4-(4-bromofenil)-4-oxobutirato de metilo (0,54 g, 2,0 mmol) obtenido en (i) y dicloruro de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,05 g, 0,06 mmol) en sulfóxido de dimetilo, se añadieron bis-(pinacolato)-diborano (0,51 g, 2,0 mmol) y acetato de potasio (0,6 g, 6,0 mmol), y se hizo reaccionar bajo nitrógeno a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,67 g, 105,3%).

20

(iii) 4-[4-(5-Nitropiridin-2-il)fenil]-4-oxobutirato de metilo

A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (0,30 g, 1,9 mmol) y 4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano-2 il)-fenil] butirato de metilo (0,60 g, 1,9 mmol) obtenido en (ii) en 1,2-dimetoxietano (5 ml), se añadieron dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,02 g, 0,02 mmol) y carbonato de potasio (0,52 g, 3,8 mmol). La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,58 g, 97,1%).

25

30 (iv) 4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-4-oxobutirato de metilo

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 4-[4-(5-nitropiridin-2-il)fenil]-4-oxobutirato de metilo obtenido en (iii).

(v) Sal de sodio de 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonaftalen-2-ilazo)piridin-2-*i*]fenil}-4-oxibutirato de metilo

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-4-oxobutirato de metilo obtenido en (iv).

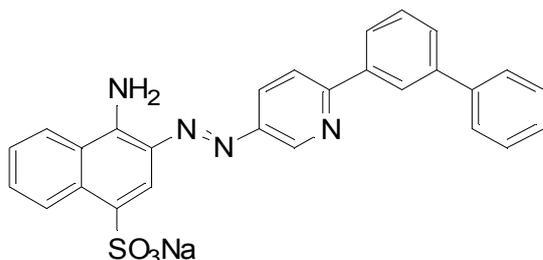
35

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,52-8,46 (2H, m), 8,34 (1H,

s), 8,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,09 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,87 (2H, singlete ancho), 7,64 - 7,59 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,67 (2H, t, J = 6,3 Hz)

^{13}C -RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 198,0, 172,9, 154,4, 147,8, 147,3, 146,4, 142,2, 136,4, 132,5, 132,2, 129,4, 128,7, 128,5, 128,3, 127,7, 126,9, 125,2, 124,2, 124,0, 121,5, 116,6, 51,4, 33,2, 27,6.

5 **Ejemplo 26: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-Bifenil-3-il-5-nitropiridina

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-bifenilborónico.

(ii) 6-Bifenil-3-ilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-bifenil-3-il-5-nitropiridina obtenida en (i).

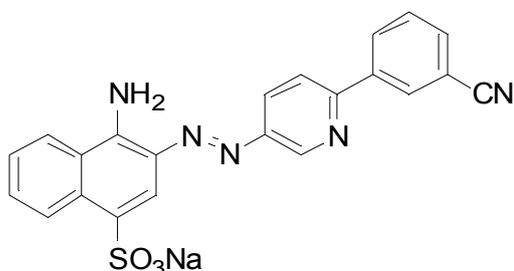
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la del Ejemplo 5 (iii), excepto por la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina con 6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilamina obtenida en (ii).

^1H -RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,28 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52-8,46 (3H, m), 8,37 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,84 (2H, singlete ancho), 7,79-7,74 (3H, m), 7,64-7,59 (2H, m), 7,53-7,48 (3H, m), 7,42-7,38 (1H, m)

20 ^{13}C -RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 155,8, 147,5, 147,1, 146,3, 140,8, 140,0, 138,8, 132,4, 132,1, 129,6, 129,3, 129,0, 128,6, 128,3, 127,7, 127,6, 126,9, 125,8, 125,1, 125,0, 124,2, 124,0, 121,0, 116,6.

Ejemplo 27: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-cianofenil)piridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico



25 (i) 3-(5-Nitropiridin-2-il)benzonitrilo

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-cianofenilborónico.

(ii) 3-(5-Aminopiridin-2-il)benzocitrilo

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 3-(5-nitropiridin-2-il)benzocitrilo obtenido en (i).

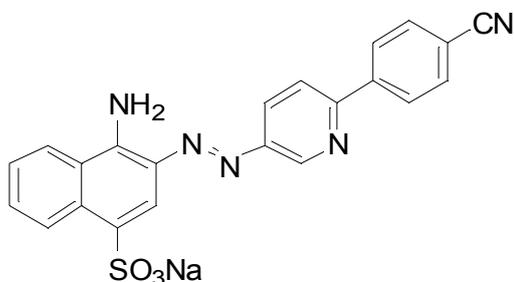
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-(6-cianofenil)piridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 3-(5-amino-piridin-2-il)benzocitrilo obtenido en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,26 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 7,5, 0,9 Hz), 8,61 (1H, m), 8,53 -8,46 (3H, m), 8,34 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92-7,87 (3H, m), 7,72 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,50 (1H, m)

- 10 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d₆) δ [ppm] = 153,5, 147,9, 147,4, 146,4, 139,2, 132,7, 132,5, 132,2, 131,3, 130,2, 130,1, 129,4, 128,7, 128,3, 127,8, 125,2, 124,2, 124,0, 121,3, 118,8, 116,5, 112,1.

Ejemplo 28: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico



(i) 4-(5-Nitropiridin-2-il)benzocitrilo

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 4-cianofenilborónico.

(ii) 4-(5-Amino-piridin-2-il)benzocitrilo

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 4-(5-nitropiridin-2-il)benzocitrilo obtenido en (i).

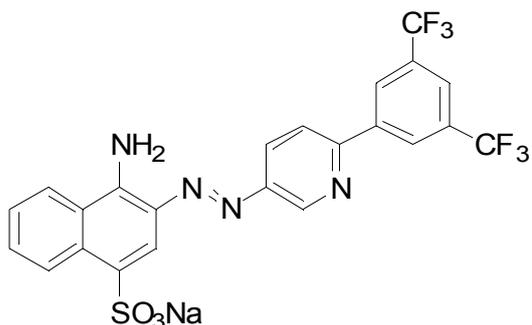
- 20 (iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 4-(5-amino-piridin-2-il)benzocitrilo obtenido en (ii).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,27 (1H, dd, J = 7,5, 0,9 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 7,5, 0,9 Hz), 8,52-8,46 (2H, m), 8,38-8,33 (3H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (2H, singlete ancho), 7,64-7,59 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d₆) δ [ppm] = 153,6, 147,9, 147,5, 146,4, 142,2, 132,8, 132,5, 132,2, 129,4, 128,7, 128,3, 127,9, 127,3, 125,2, 124,2, 124,0, 121,7, 118,9, 116,5, 111,5.

Ejemplo 29: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo)naftalen-1-sulfónico



(i) 2-(3,5-Bistrifluorometilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3,5-bistrifluorometilfenilborónico.

5 (ii) 6-(3,5-Bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

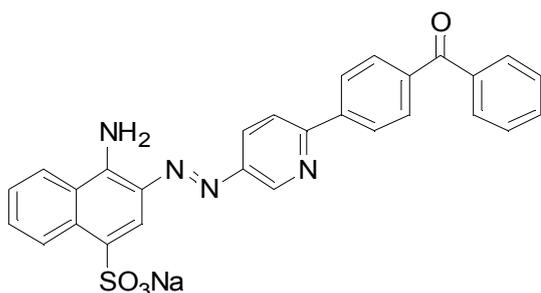
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,29 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,83 (2H, singlete ancho), 8,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,55-8,33 (4H, m), 8,16 (1H, singlete ancho), 7,92 (2H, singlete ancho), 7,66-7,48 (2H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 152,0, 148,2, 147,5, 146,5, 140,5, 132,6, 132,3, 131,6, 131,2, 130,8, 130,3, 129,5, 128,8, 128,4, 127,9, 127,0, 125,2, 124,2, 124,1, 121,9, 121,6, 116,6, 115,4.

15 **Ejemplo 30: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) [4-(5-Nitropiridin-2-il)fenil]fenilmetanona

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 4-benzoilfenilborónico.

(ii) [4-(5-Amino-piridin-2-il)fenil]fenilmetanona

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con [4-(5-nitropiridina-2-il)fenil]fenilmetanona obtenida en (i).

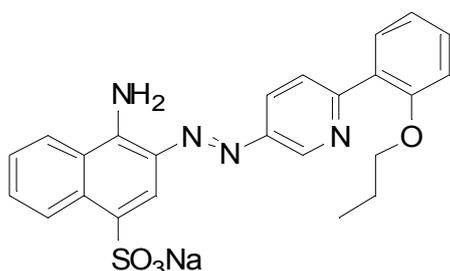
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con [4-(5-amino-piridina-2-il)fenil]fenilmetanona obtenida en (ii).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,28 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,39-8,33 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89-7,77 (6H, m), 7,70- 7,50 (5H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 195,4, 154,5, 147,8, 147,3, 146,4, 141,8, 137,2, 137,1, 132,8, 132,6, 132,2, 130,3, 129,6, 129,4, 128,7, 128,4, 128,4, 127,8, 126,8, 125,1, 124,2, 124,0, 121,5, 116,5.

Ejemplo 31: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



10

(i) 5-Nitro-2-(2-propoxifenil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-propoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Propoxifenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 5-nitro-2-(2-propoxifenil)piridina obtenida en (i).

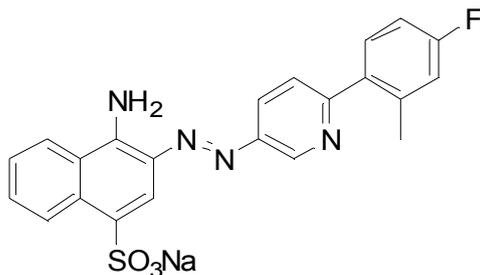
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

20 $^1\text{H-RMN}$ δ [ppm] = 9,23 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 8,4, 0,9 Hz), 8,43-8,48 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,76 (2H, singlete ancho), 7,368 - 7,631 (3H, m), 7,04 - 07,16 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,73 - 1,797 (2H, m), 1,04 (3H, t, J = 6,6 Hz)

$^{13}\text{C-RMN}$ δ [ppm] = 147,0, 146,7, 146,4, 132,4, 132,1, 130,8, 130,5, 129,3, 128,4, 128,3, 127,7, 125,8, 125,1, 124,2, 123,9, 120,6, 116,3, 112,9, 69,6, 22,1, 10,8.

25 **Ejemplo 32: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico.

(ii) 6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

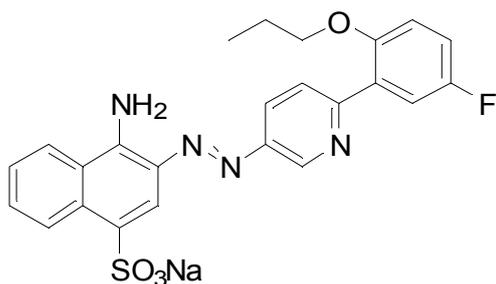
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 5 (iii), excepto por la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina con 6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

- 10 $^1\text{H-RMN } \delta$ [ppm] = 9,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,76 (1H, d, J = 8,1), 8,49-8,44 (2H, m), 8,34 (1H, s), 7,82 (2H, singlete ancho), 7,67-7,47 (4H, m), 7,21-7,11 (2H, m), 2,41 (3H, s)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 163,5, 160,3, 158,2, 147,1, 146,7, 145,4, 138,8, 138,7, 136,1, 136,1, 132,4, 132,1, 131,8, 131,7, 129,2, 128,6, 128,3, 127,2, 125,1, 124,6, 124,2, 124,0, 117,3, 117,1, 116,6, 112,9, 112,6, 20,4, 20,4.

- 15 **Ejemplo 33: Síntesis de sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(5-Fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 5-fluoro-2-propoxifenilborónico.

(ii) 6-(5-Fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(5-fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

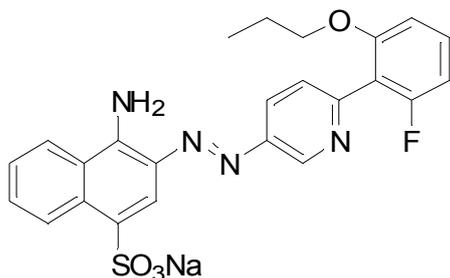
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

- 25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN } \delta$ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,4), 8,75 (dd 1H, J = 8,4, 0,9), 8,48-8,45 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,4), 7,78 (2H, singlete ancho), 7,73 (1H, dd, J = 9,9, 3,0), 7,63-7,48 (2H, m), 7,27 a 7,15 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,3), 1,82-1,73 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,2)

- 30 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 158,0, 154,8, 153,6, 153,6, 153,0, 152,9, 147,2, 147,0, 146,3, 132,5, 132,1, 129,3, 128,9, 128,8, 128,5, 128,3, 126,1, 125,0, 124,1, 123,9, 116,7, 116,3, 114,7, 114,6, 70,4, 22,1, 10,7.

Ejemplo 34: Síntesis de sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 2-(2-Fluoro-6-propoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 2-fluoro-6-propoxifenilborónico.

5 (ii) 6-(2-Fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-fluoro-6-propoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

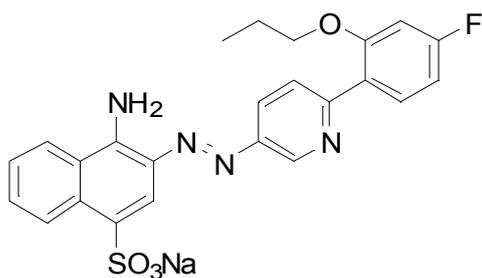
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,20 (1H, dd, J = 2,4, 0,6), 8,75 (dd 1H, J = 8,4, 1,2), 8,48 (1H, d, J = 8,1), 8,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,4), 8,32 (1H, s), 7,83 (2H, singlete ancho), 7,64-7,38 (4H, m), 6,99-6,88 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,3), 1,62-1,55 (2H, m), 0,83 (3H, t, J = 7,2)

15 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 161,7, 158,5, 157,4, 157,3, 151,5, 147,0, 147,0, 145,6, 132,4, 132,1, 130,6, 130,4, 129,2, 128,5, 128,3, 126,5, 126,3, 125,0, 124,2, 124,0, 118,0, 117,7, 116,6, 108,6, 108,0, 107,7, 70,0, 21,9, 10,4.

Ejemplo 35: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



20 (i) 2-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 4-fluoro-2-propoxifenilborónico.

(ii) 6-(4-Fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina

25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(4-fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

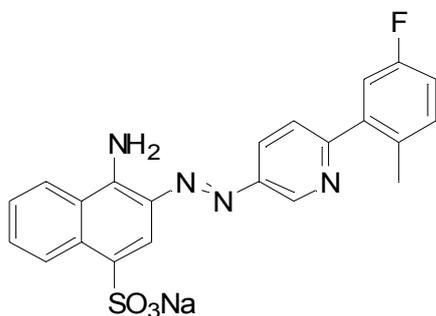
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,21 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,49-8,42 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8,7, 7,2 Hz), 7,74 (2H, singlete ancho), 7,62-7,47 (2H, m), 7,09-6,88 (2H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,83-1,72 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 165,0, 161,8, 157,9, 157,7, 154,3, 146,9, 146,7, 146,3, 132,5, 132,3, 132,1, 132,1, 129,3, 128,4, 128,3, 125,9, 125,0, 124,7, 124,2, 124,1, 124,1, 123,9, 107,3, 107,4, 100,9, 100,6, 70,2, 21,9, 10,7.

10 **Ejemplo 36: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(5-Fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 2 (i), excepto sustituyendo el ácido 4-metilfenilborónico con ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico.

15 (ii) 6-(5-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

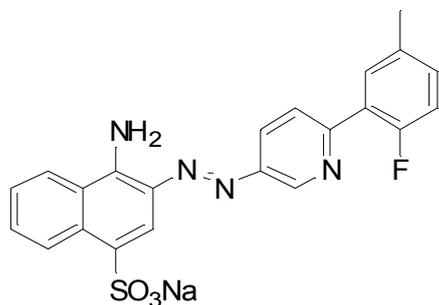
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 8,4, 0,9 Hz), 8,49-8,44 (2H, m), 8,32 (1H, s), 7,80 (2H, singlete ancho), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,15 (5H, m), 2,37 (3H, s)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 147,1, 146,9, 145,4, 141,3, 141,2, 132,6, 132,5, 132,1, 131,7, 131,7, 129,3, 128,5, 128,3, 127,3, 125,1, 124,6, 124,2, 123,9, 116,4, 116,2, 115,9, 115,2, 114,9, 19,6.

25 **Ejemplo 37: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(2-Fluoro-5-metilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-fluoro-5-metilfenilborónico.

5 (ii) 6-(2-Fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilamina

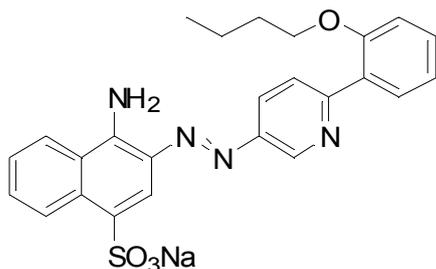
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,26 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 8,4, 0,9 Hz), 8,48-8,45 (2H, m), 8,35 (1H, s), 7,93-7,84 (4H, m), 7,64-7,48 (2H, m), 7,30 – 7,19 (2H, m), 2,37 (3H, s)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 159,9, 156,6, 152,4, 147,2, 147,1, 133,9, 132,5, 132,1, 130,9, 129,3, 128,6, 128,3, 127,2, 126,0, 125,8, 125,1, 124,5, 124,4, 124,2, 123,9, 116,7, 116,3, 116,0, 20,2.

15 **Ejemplo 38: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**

(i) 2-(2-Butoxifenil)-5-nitropiridina

20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-butoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Butoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-butoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

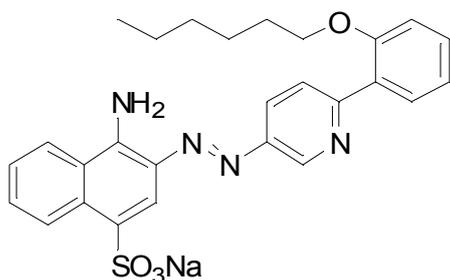
25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-

amino-2-fenilpiridina con 6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,34 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,76 (2H, singlete ancho), 7,63-7,37 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,74 (2H, tt, J = 6,6, 6,6 Hz), 1,44 (2H, tt, J = 7,2, 6,6 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 156,4, 155,2, 146,9, 146,7, 146,3, 132,4, 132,0, 130,8, 130,4, 129,3, 128,4, 128,3, 127,7, 125,8, 125,0, 125,0, 124,2, 123,9, 120,6, 116,4, 112,9, 67,8, 30,8, 18,9, 13,7.

Ejemplo 39: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 2-(2-Hexiloxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-hexiloxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Hexiloxifenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-hexiloxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

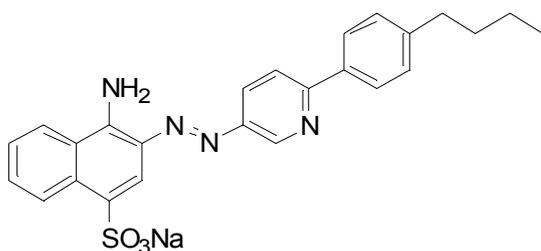
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

20 ¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 8,4, 0,9 Hz), 8,42 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,27 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,20 (2H, singlete ancho), 7,58-7,30 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,69-1,64 (2H, m), 1,35-1,18 (6H, m), 0,76 (3H, t, J = 6,9 Hz)

25 ¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 156,5, 155,1, 147,0, 146,7, 146,1, 132,4, 132,1, 130,8, 130,5, 129,3, 128,5, 128,3, 127,6, 126,1, 125,1, 125,1, 124,2, 123,9, 120,6, 116,5, 113,0, 68,2, 30,9, 28,6, 25,3, 22,0, 13,9.

Ejemplo 40: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 2-(4-Butilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 4-butilfenilborónico.

(ii) 6-(4-Butilfenil)piridin-3-ilamina

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(4-butilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

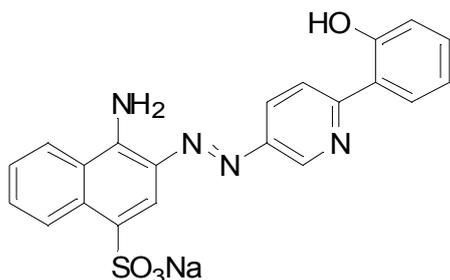
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4-butilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,48-8,43 (2H, m), 8,33 (1H s), 8,11 a 8,5 (3H, m), 7,78 (2H, singlete ancho), 7,63-7,48 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,61-1,56 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 156,0, 147,2, 146,9, 146,3, 143,9, 135,6, 132,4, 132,0, 129,3, 128,8, 128,5, 128,3, 127,5, 126,6, 125,1, 124,2, 123,9, 120,3, 116,6, 34,6, 33,0, 21,8, 13,8.

- 15 **Ejemplo 41: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-(5-Nitropiridin-2-il)fenol

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 2-hidroxifenilborónico.

(ii) 2-(5-Amino-piridin-2-il)fenol

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol obtenido en (i).

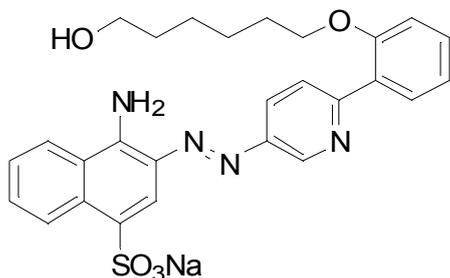
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

- 25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-amino-piridina con 2-(5-amino-piridin-2-il)fenol obtenido en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 14,09 (1H, singlete ancho), 9,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,35 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,84 (2H, singlete ancho), 7,59-7,63 (1H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,30-7,36 (1H, m), 6,92-6,97 (2H, m)

- 30 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 159,2, 156,6, 147,5, 146,8, 142,9, 132,6, 132,2, 131,7, 129,3, 129,0, 128,7, 128,4, 127,4, 125,1, 124,2, 124,0, 120,6, 119,1, 118,9, 118,0, 116,2.

Ejemplo 42: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-[2-(6-hidroxihexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) 6- [2-(5-Nitropiridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol

5 A una solución de 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (1,0 g, 4,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo 41 (i), 6-clorohexanol (0,76 g, 5,6 mmol) y carbonato de potasio (1,28 g, 9,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió yoduro de potasio (0,154g, 0,93 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se le añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna. La recristalización dio el compuesto del título (1,08 g, 74,5%).

(ii) 6- [2-(5-Amino-piridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol

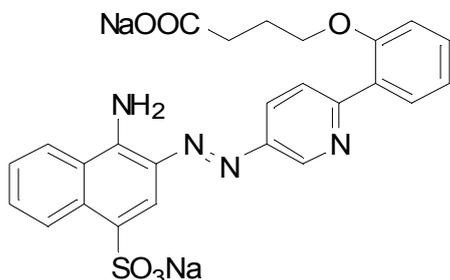
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 6-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol obtenido en (i)..

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-[2-(6-hidroxihexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-[2-(5-amino-piridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol obtenido en (ii).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) delta [ppm] = 9,23 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,42-8,48 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,76 (2H, singlete ancho), 7,61-7,63 (1H, m), 7,48-7,53 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,5-7,17 (2H, m), 4,36 (1H, t, J = 4,8 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 1,40-1,75 (10H, m)

¹³C-RMN (DMSO-d₇) δ [ppm] = 156,5, 155,2, 147,0, 146,7, 146,2, 132,4, 132,1, 130,8, 130,5, 129,3, 128,4, 128,3, 127,7, 126,0, 125,0, 124,2, 123,9, 120,6, 116,3, 112,9, 68,1, 60,6, 32,5, 28,7, 25,5, 25,2.

20 **Ejemplo 43: Síntesis de la sal disódica del ácido 4-{2-[5-(1-amino-4-sulfonaftalen-2-ilazo)piridin-2-il]-fenoxi}butírico**

(i) Ácido 4-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]butírico

25 A una solución de 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,75 g, 3,5 mmol) sintetizado en el Ejemplo 41 (i), 4-bromo-n-butirato de etilo (0,81 g, 4,2 mmol) y carbonato de potasio (0,96 g, 6,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió yoduro de potasio (0,115 g, 0,69 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, y se extrajo con adición de agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se llevó a cabo una hidrólisis con hidróxido de sodio acuoso en metanol durante 1 hora, y la reacción se neutralizó con la adición de ácido clorhídrico. Los sólidos precipitados se filtraron para dar el compuesto del título (0,92 g, 87,0%).

(ii) Ácido 4-[2-(5-amino-piridin-2-il)fenoxi]butírico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con ácido 4-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]butírico obtenido en (i).

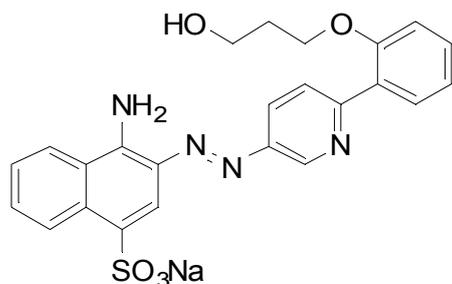
(iii) Sal disódica del ácido 4-[2-[5-(1-amino-4-sulfonaftalen-2-ilazo)piridin-2-il]-fenoxi]butírico

5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con ácido 4-[2-(5-amino-piridin-2-il)fenoxi]butírico obtenido en (ii).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,21 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,32 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,76 (2H, singlete ancho), 7,57-7,62 (1H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 07/03 a 07/08 (1H, m), 4,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 02/06 a 02/11 (2H, m), 1,94 (2H, t, J = 6,6 Hz)

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 176,8, 156,6, 155,2, 146,8, 146,6, 146,1, 132,5, 132,0, 130,7, 130,4, 129,3, 128,3, 128,3, 127,5, 125,8, 125,0, 125,0, 124,2, 123,9, 120,4, 116,5, 112,8, 68,5, 34,1, 26,1.

Ejemplo 44: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-[2-(3-hidroxiopropoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



15

(i) 3-[2-(5-Nitropiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol

20 A una solución de 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,50 g, 2,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo 41 (i), 3-bromopropanol (0,39 g, 2,8 mmol) y carbonato de potasio (0,64 g, 4,6 mmol) en acetonitrilo (8 ml), se añadió yoduro de potasio (0,077 g, 0,46 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se le añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad bajo presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna. La recrystalización dio el compuesto del título (0,47 g, 74,5%).

(ii) 3-[2-(5-Aminopiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol

25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol obtenido en (i).

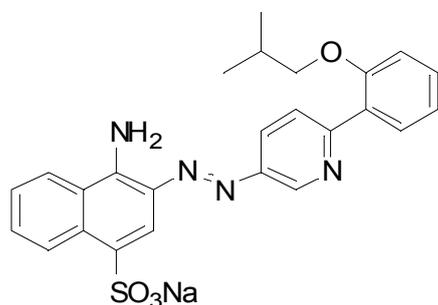
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-[2-(3-hidroxiopropoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 3-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol obtenido en (ii).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,21 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 8,40-8,47 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J = 8,4, 0,6 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,74 (2H, singlete ancho), 7,57-7,62 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,5 a 7,19 (2H, m), 4,56 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,54-3,61 (2H, m), 1,89-1,93 (2H, m)

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 156,4, 155,2, 146,8, 146,6, 146,3, 146,2, 132,5, 132,0, 130,4, 129,3, 128,4, 128,2, 127,7, 124,9, 124,2, 123,9, 123,8, 120,6, 116,5, 116,4, 112,8, 65,2, 57,4, 32,1.

35 **Ejemplo 45: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-(isobutoxifenil)piridin-3-**

ilazo]naftalen-1-sulfónico**(i) 2-(2-Isobutoxifenil)-5-nitropiridina**

- 5 A una solución de 2-(5-nitropiridina-2-il)fenol (0,60 g, 2,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo 41 (i), bromuro de isobutilo (0,46 g, 3,3 mmol) y carbonato de potasio (0,77 g, 5,6 mmol) en acetonitrilo (3 ml), se añadió yoduro de potasio (0,092 g, 0,56 mmol) y la reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se añadió agua, cristaliza y se filtró. Los cristales se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,62 g, 81,3%).

(ii) 6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilamina

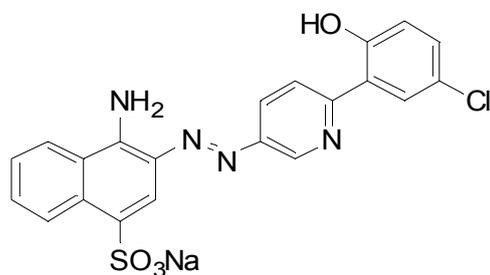
- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2-isobutoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H d, J = 8,7 Hz), 8,45-8,48 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2,5, 1,8 Hz), 7,75 (2H, singlete ancho), 7,58-7,63 (1H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 07/05 a 07/16 (2H, m), 3,87 (2H, d, J = 6,3 Hz), 1,99-2,09 (1H, m), 0,99 (6H, d, J = 6,6 Hz)

- 20 ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 156,5, 155,3, 147,2, 146,7, 132,4, 132,1, 130,9, 130,5, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 127,7, 125,7, 125,1, 124,2, 124,0, 120,6, 116,2, 116,1, 112,8, 74,4, 27,9, 19,4, 19,3.

Ejemplo 46: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**(i) 2-(3-Clorofenil)-5-nitropiridina**

- 25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (i), excepto por la sustitución del ácido fenilborónico con ácido 3-clorofenilborónico.

(ii) 4-Cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)fenol

Se añadieron 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina (1,05 g, 4,5 mmol) obtenida en (i), diacetoxiyodobenceno (1,60 g, 5,0 mmol) y acetato de paladio (0,08 g, 0,36 mmol) a tolueno (14,0 ml) y anhídrido acético (14,0 ml), y se hicieron reaccionar bajo atmósfera de aire a 100°C durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio lugar a un aceite. El aceite resultante se disolvió en metanol, se le añadió ácido clorhídrico 35%, y se hidrolizó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales precipitados se filtraron para dar el compuesto del título (1,0 g, 89,2%).

(iii) 2-(5-Aminopiridin-2-il)-4-clorofenol

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 4-cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)fenol obtenido en (ii).

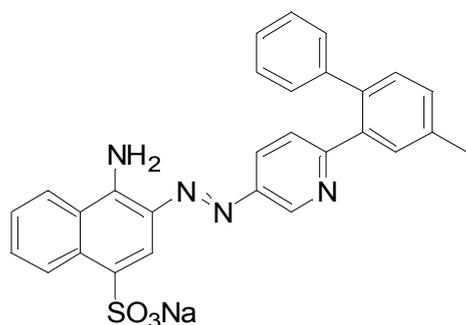
10 (iv) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 2-(5-amino-piridin-2-il)-4-clorofenol obtenido en (iii).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 14,05 (1H, s), 9,22 (1H d, J = 2,1 Hz), 8,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,31 (1H, s), 8,17 (1H s), 7,87 (2H, singlete ancho), 7,58-7,63 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz)

¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] = 157,8, 154,9, 147,6, 147,1, 143,1, 143,0, 132,6, 132,3, 131,1, 129,4, 128,7, 128,3, 126,8, 126,7, 125,1, 124,2, 122,8, 120,6, 119,7, 116,2, 116,1.

Ejemplo 47: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



20

(i) Tetrafluoroborato difenilyodonio

Se cargaron ácido fenilborónico (0,79 g, 6,5 mmol), cloruro de metileno (62 ml), y complejo trifluoruro de boro eterato (0,97 g, 6,8 mmol) y se enfriaron a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de diacetoxiyodobenceno (2,0 g, 6,2 mmol) en cloruro de metileno (62 ml). La reacción se llevó a cabo a 0 °C durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de fluoroborato de sodio (13,6 g, 124,2 mmol) gota a gota, y la mezcla se extrajo con adición de agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad bajo presión reducida, y se purificó por recristalización para dar el compuesto del título (2,13 g, 93,5%).

25

(ii) 6-(4-Metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

N-(6-m-Tolilpiridin-3-il)acetamida (0,50 g, 2,2 mmol) que fue obtenida por acetilación convencional de 6-m-tolilpiridin-3-ilamina sintetizada en el Ejemplo 3 (ii), tetrafluoroborato de difenilyodonio (1,22 g, 3,3 mmol) sintetizado en (i) y acetato de paladio (0,025 g, 0,11 mmol) se añadieron a ácido acético (17 ml), y se hicieron reaccionar a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y la extracción se llevó a cabo con la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se añadieron metanol y ácido sulfúrico al 98% a los productos, y se llevó a cabo la hidrólisis a 70°C durante 2 horas. El metanol se separó por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título (0,34 g, 59,4%).

30

35

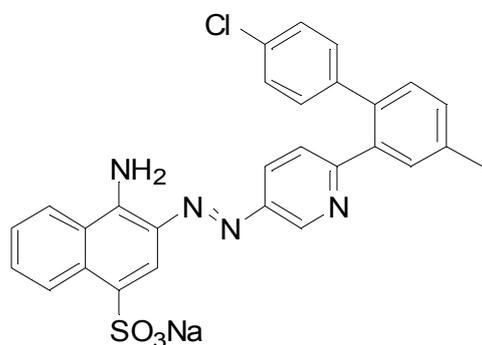
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1- sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

¹H-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,29 (1H s), 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,74 (2H, singlete ancho), 7,45-7,62 (3H, m), 7,20-7,33 (6H, m), 7,12 (1H d, J = 6,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,42 (3H, s)

¹³C-RMN (DMSO-d6) δ [ppm] = 158,8, 147,3, 146,6, 146,5, 140,9, 138,5, 137,5, 136,9, 132,2, 132,1, 131,1, 130,5, 129,5, 129,4, 129,1, 128,6, 128,3, 126,8, 125,6, 125,5, 125,4, 125,1, 124,2, 124,1, 116,1, 20,7.

Ejemplo 48: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1- sulfónico



(i) Diacetoxiyodo(2,4,6-trimetilbenceno

1,3,5-Trimetil-2-yodobenceno (20,0 g, 81,3 mmol) y ácido acético (720 ml) se cargaron y se añadió perborato de sodio tetrahidrato (125 g, 813 mmol) en porciones. La mezcla se hizo reaccionar durante 3 horas, se concentró, y se extrajo con adición de agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad bajo presión reducida, y se purificó por recristalización para dar el compuesto del título (1,36 g, 37,3%).

(ii) Tetrafluoroborato de (4-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio

Ácido 4-clorofenilborónico (3,0 g, 8,2 mmol), cloruro de metileno (82 ml) y trifluoruro de boro eterato (1,29 g, 9,1 mmol) se cargaron y enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de diacetoxiyodo(2,4,6-trimetilbenceno (III) (3,0 g, 8,2 mmol) sintetizado en (i) en cloruro de metileno (82 ml), y la reacción se llevó a cabo a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de fluoroborato de sodio (18,1 g, 164,8 mmol), y la mezcla se extrajo con adición de agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a sequedad bajo presión reducida, y se purificó por recristalización para dar el compuesto del título (3,36 g, 93,5%).

(iii) 6-(4'-Cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

N-(6-m-tolilpiridin-3-il)acetamida (0,50 g, 2,2 mmol), tetrafluoroborato de (4-clorofenil) (2,4,6-trimetilfenil)yodonio (1,13 g, 2,5 mmol) sintetizado en (ii) y acetato de paladio (0,025 g, 0,11 mmol) se añadieron a ácido acético (17 ml), y se hicieron reaccionar a 100°C durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron metanol y ácido clorhídrico al 35%, y se llevó a cabo la hidrólisis a 65°C durante 2 horas. El metanol se separó por destilación a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título (0,47 g, 72,5%).

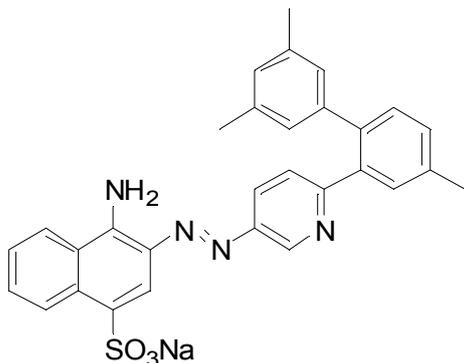
(iv) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1- sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina con 6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina obtenida en (iii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,13 (1H, d, J = 2,4), 8,73 (1H, d, J = 8,4), 8,43 (1H, d, J = 8,1), 8,28 (1H, s), 8,23 (1H, dd, J = 8,4, 2,4), 7,71 (NH₂, s), 7,61-7,55 (2H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,36-7,33 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,4), 7,08 (1H, d, J = 8,4)

5 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 166,7, 158,5, 147,2, 146,4, 139,8, 138,5, 137,4, 136,2, 132,5, 132,1, 131,6, 131,2, 131,1, 130,4, 129,6, 129,2, 128,5, 128,3, 125,9, 125,4, 125,1, 124,2, 123,9, 116,1, 20,7.

Ejemplo 49: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



(i) Tetrafluoroborato de (3,5-dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 48 (ii), excepto por la sustitución del ácido 4-clorofenilborónico con el ácido 3,5-dimetilfenilbórico.

(ii) 6-(4,3',5'-Trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 48 (iii), excepto por la sustitución del tetrafluoroborato de (4-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio con el tetrafluoroborato de (3,5-dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio obtenido en (i).

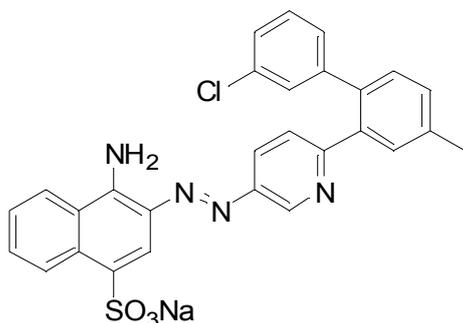
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto por la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridina-3-ilamina obtenida en (ii).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,16 (1H, d, J = 2,4), 8,72 (1H, d, J = 8,4), 8,44 (1H, d, J = 8,4), 8,27 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 8,4, 2,4), 7,69 (NH₂, s), 7,61-7,55 (2H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,30 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,4), 6,86 (1H, s), 6,73 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,15 (6H, s)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 166,8, 158,9, 147,2, 146,5, 140,8, 138,4, 137,7, 137,2, 136,7, 132,4, 132,1, 131,0, 130,4, 129,4, 129,2, 128,5, 128,3, 128,2, 127,2, 125,4, 125,3, 125,1, 124,2, 123,9, 116,0, 20,9, 20,7.

25 **Ejemplo 50: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) Tetrafluoroborato de (3-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a la del Ejemplo 48 (ii), a excepción de la sustitución del ácido 4-clorofenilborónico con ácido 3-clorofenilborónico.

5 (ii) 6-(3'-Cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga a la del Ejemplo 48 (iii), excepto por la sustitución de tetrafluoroborato de (4-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio con tetrafluoroborato de (3-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio obtenido en (i).

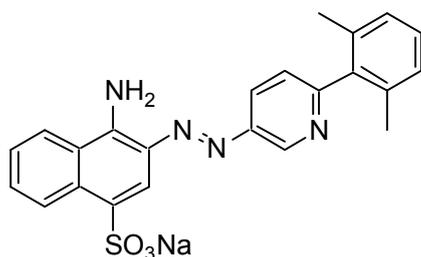
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto para la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,12 (1H, d, J = 2,4), 8,72 (1H, d, J = 8,4), 8,45 (1H, d, J = 8,4), 8,27 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J = 8,7, 2,4), 7,74 (NH₂, s), 7,61-7,55 (2H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,36 (2H, s), 7,31- 7,22 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 6,6), 2,43 (3H, s)

15 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) delta [ppm] = 166,9, 158,5, 147,3, 146,6, 146,3, 143,1, 138,6, 137,6, 136,0, 132,9, 132,4, 132,1, 131,1, 130,5, 130,0, 129,6, 129,2, 128,9, 128,5, 128,2, 126,7, 126,0, 125,4, 125,1, 124,2, 124,0, 116,1, 20,7.

Ejemplo 51: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



20

(i) 2-(2,6-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

2-Cloro-5-nitropiridina (1,0 g, 6,31 mmol), ácido 2,6-dimetilfenilbórico ácido (1,42 g, 9,47 mmol) y bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenilfosfina)dichloropaladio(II) (0,044 g, 0,062 mmol) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (32 ml), se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces a presión reducida. Bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió carbonato de sodio acuoso 1 M (12 ml), y la temperatura se elevó a 80°C. Después de reaccionar a 80°C. durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título (1,41 g, 98,1%).

25

(ii) 6-(2,6-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto para la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-(2,6-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en (i).

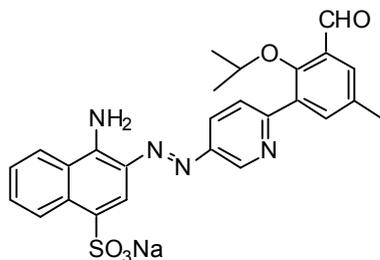
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto para la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina con 6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en (ii).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 9,24 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,76 (1H, dd, J = 8,6, 0,9 Hz), 8,44-8,48 (2H, m), 8,33 (1H, s), 7,80 (2H, bs), 7,58-7,63 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,4, 0,6 Hz), 7,13 - 7,24 (3H, m), 2,04 (6H, s)

10 $^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) delta [ppm] = 159,3, 147,0, 146,7, 145,7, 140,2, 135,3, 132,4, 132,1, 129,2, 128,5, 128,3, 127,8, 127,4, 127,2, 125,0, 124,2, 123,9, 116,6, 20,0.

Ejemplo 52: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico



15 (i) 2-Isopropoxi-5-metil-3-(5-nitropiridina-2-il)benzaldehído

20 2-Cloro-5-nitropiridina (0,28 g, 1,76 mmol), ácido 3-formil-2-isopropoxi 5-metilfenilborónico (0,78 g, 3,52 mmol) y bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenilfosfina)dichloropaladio(II)) (0,012 g, 0,02 mmol) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (9 ml), se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces a presión reducida. Bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió carbonato de sodio acuoso 1M (9 ml), y la temperatura se elevó a 80°C. Después de reaccionar a 80°C durante 23 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó con adición de agua. Los cristales se filtraron para dar el compuesto del título (0,49 g, 92,5%).

(ii) 3-(5-Aminopiridin-2-il)-2-isopropoxi-5-metilbenzaldehído

25 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto para la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-isopropoxi-5-metil-3-(5-nitropiridina-2-il)benzaldehído obtenido en (i).

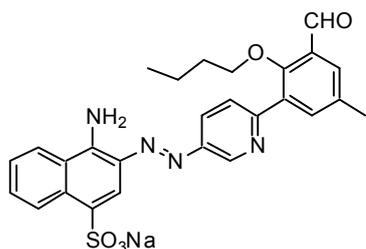
(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto para la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 3-(5-aminopiridin-2-il)-2-isopropoxi-5-metilbenzaldehído obtenido en (ii).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 10,39 (1H, s), 9,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,31 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,81 (2H, bs), 7,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,48-7,53 (1H, m), 3,80-3,88 (1H, m), 2,35 (3H, s), 1,1 - 1,13 (6H, m)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) delta [ppm] = 190,3, 156,1, 154,8, 147,2, 146,7, 138,0, 134,4, 133,7, 132,6, 132,2, 130,4, 129,3, 128,6, 128,4, 128,3, 126,4, 125,1, 124,8, 124,2, 123,9, 116,4, 78,3, 21,4, 20,2.

35 **Ejemplo 53: Síntesis de la sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico**



(i) 2-Butoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído

5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la del Ejemplo 52 (i), excepto por la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina con 2-cloro-5-nitropiridina, y reemplazando el ácido 2-isopropoxi-3-formil-5-metilfenilborónico con el ácido 2-butoxi-3-formil-5-metilfenilborónico.

(ii) 3-(5-Aminopiridin-2-il)-2-butoxi-5-metilbenzaldehído

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (ii), excepto por la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina con 2-butoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído obtenido en (i).

(iii) Sal de sodio del ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftalen-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1 (iii), excepto para la sustitución de 5-amino-2-fenilpiridina con 3-(5-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-5-metilbenzaldehído obtenido en (ii).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] = 10,4 (1H, s), 9,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,31 (1H, s), 7,95-8,03 (2H, m), 7,81 (2H, bs), 7,58-7,64 (2H, m), 7,47-7,52 (1H, m), 3,71 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,53-1,89 (2H, m), 1,24-1,36 (2H, m), 0,78 (3H, t, J = 7,2 Hz)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6) delta [ppm] = 189,8, 157,9, 154,2, 147,3, 147,1, 146,5, 137,9, 133,9, 133,8, 132,7, 132,2, 129,4, 129,3, 128,6, 128,5, 128,4, 126,6, 125,0, 124,6, 124,2, 123,9, 116,4, 76,3, 31,3, 20,2, 18,5, 13,6.

Actividad inhibidora de VCP

20 Ejemplo Biológico 1

25 Se añadió cDNA de VCP de ratón a una secuencia de DNA correspondiente a la etiqueta de histidina en el grupo amino terminal, se subclonó en un vector baculovirus pVL1392 (BD Bioscience), y se expresó en células Sf-9 de insecto. La proteína se purificó con una columna de níquel (GE Healthcare). La concentración de la proteína se ajustó a 0,25-0,5 $\mu\text{g/ml}$ y se almacenó la proteína en una solución que contenía TrisCl 50 mM a pH 8,0, EDTA 5 mM, 10% de glicerina, y DTT 15 mM.

La actividad ATPasa se determinó como sigue. 500 ng de VCP se purificaron y se mezclaron con $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ (18,5GBq/mmol) 100 μM y la sustancia de ensayo en 20 μL de tampon ATPasa (20 mM HEPES (pH7,4), KCl 50 mM, MgCl_2 5 mM, DTT 15mM), y se incubaron a 37°C durante 10 minutos.

30 La reacción enzimática se paró mediante adición de 200 μL de una solución enfriada con hielo que contenía 7% TCA y K_2HPO_4 1mM. Se añadieron 50 μL de una solución que contenía 3,75% de molibdato amónico y tungstato de silicio 0,02M / H_2SO_4 3 N, seguidos de 300 μL de ácido n-butílicético, y luego el fosfato liberado se extrajo en la capa orgánica. El tubo de reacción se centrifugó durante 5 minutos a 20.000 g para separar la capa acuosa y la capa orgánica, se tomaron 200 μL de la capa orgánica, y se cuantificó el rayo beta irradiado del fosfato liberado con un contador líquido de centelleo.

35 Midiendo la actividad ATPasa en presencia de la sustancia de ensayo a varias concentraciones, se midió la actividad inhibidora ATPasa de la sustancia de ensayo.

IC_{50} de cada sustancia de ensayo se calculó mediante la aplicación de los valores obtenidos por medición a la siguiente ecuación utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software).

$$Y = \text{abajo} + (\text{arriba-abajo}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X))})$$

X: logaritmo de la concentración de la sustancia de ensayo

Y: actividad ATPasa en presencia de la sustancia de ensayo

Abajo: Valor cuando la actividad se inhibió al máximo

5 Arriba : Actividad ATPasa en ausencia de la sustancia de ensayo

Valores IC₅₀ (nM) de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2

Ej.	IC50	Ej.	IC ₅₀
1	229	28	524
2	430	29	2.750
3	188	30	589
4	149	31	127
5	116	32	330
6	178	33	139
7	189	34	246
8	136	35	1,390
9	178	36	320
10	170	37	380
11	445	38	250
12	197	39	843
13	324	40	856
14	540	41	807
15	300	42	324
16	304	43	378
17	145	44	232
18	416	45	130
19	287	46	712
20	428	47	257
21	301	48	796
22	274	49	3.998
23	632	50	924
24	726	51	112

25	328	52	212
26	769	53	161
27	584		

Ensayo farmacológico (glaucoma)

Como modelo de glaucoma de ángulo cerrado secundario fueron empleados ratones DBA/2J (Anderson, MG et al; BMC Genetics (2001)). A los ratones se les administró por vía oral 50 mg/kg/día del compuesto del Ejemplo sintético 32 o 53 (Compuesto 32 o 53, respectivamente) diariamente después de los dos meses de edad. Las tomografías de retina (ojos n = 22 a 32) se obtuvieron en los ratones de 6, 7, 8, 9 y 10 meses de edad, con la tomografía de coherencia óptica (OCT) (Multilínea OCT, Heidelberg Engineering) (Figuras 1 y 2: imágenes de OCT de las retinas de los ratones de 8 meses de edad, Figura 3: Evaluación de la excavación del nervio óptico en los ratones de 7 a 10 meses de edad). A los ratones en el grupo de control se les administró por vía oral solución salina fisiológica. Los ojos fueron enucleados a los 10 meses de edad, y se observaron las retinas después de tinción con hematoxilina-eosina (HE) (Figura 4: Micrografías de retinas de los ratones de 8 meses de edad después de tinción con HE). El espesor de las capas internas de la retina y las capas de fibra nerviosa se determinó a partir de las imágenes de OCT (Figura 5: Espesor de las capas de fibra nerviosa de los ratones de 7 meses de edad; Figura 6: Espesor de las capas internas de la retina de los ratones de 8 meses de edad; Figura 7: Curso temporal del espesor de las capas retinianas internas). El espesor de la capa retiniana interna es una suma del espesor de la capa de fibra nerviosa y neurona ganglionar, y de la capa plexiforme interna.

De acuerdo con las imágenes de OCT de las retinas de los ratones de 8 meses de edad (Figura 1), las capas de fibra nerviosa y neuronas ganglionares se conservaron bien en los ratones a los cuales se administró los compuestos en comparación con los ratones de 5 meses de edad a los cuales se administró la solución salina fisiológica, para los que se sabe que la enfermedad progresa poco, pero en los ratones del grupo de control al que se administró solución salina fisiológica apenas se observaron capas de fibra nerviosa y de neuronas ganglionares. De acuerdo con las imágenes de OCT de las cabezas del nervio óptico (Figura 2) y la evaluación de las mismas (Figura 3), se observó excavación del nervio óptico aparente (a través de la membrana de Bruch) en los ratones de 7, 8, 9 y 10 meses de edad en el grupo de control al que se administró solución salina fisiológica, mientras que no se observó rebaje aparente en los ratones a los que se administraron los compuestos a la edad hasta los 7, 8 y 9 meses (ojos n = 22 a 32). El espesor de la capa de fibra nerviosa y la capa retiniana interna determinados a partir de las imágenes de OCT fue significativamente más gruesos en los ratones a los que se administraron los compuestos (Figuras 5 a 7).

En las secciones de retinas de los ratones de 10 meses de edad (Figura 4), se observó pérdida de las neuronas ganglionares y adelgazamiento de la capa de fibra nerviosa en el grupo de control al que se le administró solución salina fisiológica, mientras que las neuronas ganglionares se conservaron bien y la capa de fibra nerviosa se mantuvo relativamente gruesa en el grupo tratado.

Además, se midió la presión intraocular mensual con un tonómetro TonoLab (ME Technica), bajo anestesia general a partir de los 2 meses de edad. La presión media intraocular a los 4, 5, 6, 7 y 8 meses de edad fue de 13,6, 14,0, 11,3, 16,3 y 12,8 mmHg (1,813, 1,866, 1,506, 2,173, 1.706 kPa) en el grupo de control al que se administró solución salina fisiológica, 13,0, 15,6, 12,0, 12,3 y 14,4 mmHg (1,733, 2,079, 1,599, 1,639, 1,919 kPa) en el grupo al que se administró el compuesto 32, 14,6, 16,0, 12,8, 13,0 y 14,4 mmHg (1,1946, 2,133, 1,706, 1,733 and 1,919 kPa) en el grupo al que se administró el Compuesto 53. No se observó diferencia significativa en la presión intraocular entre los grupos (test de intervalos de Dunnett). Por lo tanto, el efecto de los agentes no depende de la reducción de la presión intraocular.

Como modelo de ratón de glaucoma, se administró NMDA (2 nmol) por inyección intravítrea a ratones de B6.CG-Tg (Thy-1 CFP) 23Jrs/J (adquiridos en Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)), que expresan la proteína fluorescente CFP en las neuronas ganglionares. A los ratones se les administró por vía oral 50 mg / kg/día de los compuestos, diariamente desde una semana antes de la inyección de NMDA. La administración de los compuestos continuó después de la inyección. El número de neuronas ganglionares se contó justo antes de la inyección de NMDA (día 0), y al día 1, 4, 7 y 14 después de la inyección (ojos n = 15 (solución salina fisiológica), ojos 26 (compuesto 32), ojos 17 (Compuesto 53)) (Figura 8). En el grupo de los ratones a los que se administraron los compuestos, el número de las neuronas ganglionares se mantuvo mejor que en el grupo control, lo que indica que el daño de las neuronas ganglionares se suprimió significativamente y/o se

retrasó (escala del test de Dunnett). Del mismo modo, los globos oculares fueron enucleados de los ratones un día después de la inyección de NMDA y se observaron los montajes planos de retina (Figura 9) para contar el número de neuronas ganglionares (Figura 10, ojos n = 5 (solución salina fisiológica), ojos 4 (Compuesto 32) y ojos 5 (Compuesto 53)). El número de neuronas ganglionares en los ratones a los que se administró el Compuesto 32 o el Compuesto 53 fue significativamente mayor que en los ratones a los que se administró solución salina fisiológica (P = 0,002 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 32, P = 0,003 para la solución salina fisiológica vs Compuesto 53, de la escala del test de Dunnett).

El número de las neuronas ganglionares se contó justo antes de la inyección de NMDA (día 0), y al día 1, 4, 7 y 14 después de la inyección, de manera análoga, a los ratones modelo Thy 1-CFP descrito anteriormente, a excepción de la sustitución de la administración oral por la administración subconjuntival 5 días antes de la inyección de NMDA, justo antes de la inyección (día 0) y al día 1, 2, 4 y 7 después de la inyección, y la administración intravítrea al mismo tiempo que la inyección (día 0) (ojos n = 5 (solución salina fisiológica), ojos 7 (Compuesto 32), ojos 5 (Compuesto 53)) (Figura 11). De manera análoga a la administración oral, en el grupo de los ratones a los que se administraron los compuestos por vía subconjuntival e intravítrea, el número de neuronas ganglionares se mantuvo mejor que en el grupo control, lo que indica que el daño de las neuronas ganglionares fue significativamente suprimido y/o retrasado.

Los ratones GLAST-deficientes (-/-), un modelo de ratón de glaucoma de tensión normal (*The Journal of Clinical Investigation*, Volumen 17, Número 7, julio de 2007), se aparearon con los ratones de B6.Cg-Tg (Thy-1 CFP) 23Jrs/J. A los ratones GLAST-deficientes (-/-) / Thy-1 CFP se les administraron por vía intraperitoneal 50 mg/kg/día de los compuestos, diariamente, después de los 7 días de edad. Las imágenes de la CFP se obtuvieron a los 21 días de edad y se determinó el número de neuronas ganglionares. Para el grupo control se utilizó solución salina fisiológica. Los resultados se muestran en la Figura 12.

El número de neuronas ganglionares en los ratones a los que se administró el Compuesto 32 o el Compuesto 53 fue significativamente mayor que en los ratones a los que se administró solución salina fisiológica (P = 0,003, t-test).

Los ratones GLAST (+/-), un modelo de ratón de glaucoma de tensión normal con progresión lenta (*The Journal of Clinical Investigation*, Volumen 17, Número 7, julio de 2007), se aparearon con ratones de B6.Cg-Tg (Thy-1 CFP) 23Jrs/J. A los ratones GLAST (+/-)/Thy 1-CFP resultantes se les administraron 50 mg/kg/día de los compuestos, diariamente, desde los 7 a 49 días de edad, por vía intraperitoneal, posteriormente a diario hasta los 4 meses de edad a través de una sonda gástrica, y luego hasta los 12 meses de edad, 3 veces por semana por vía oral, y diariamente, en agua potable. Los ojos fueron enucleados en los ratones a partir de los 12 meses de edad, y se observaron los montajes planos de retina (Figura 13) para contar el número de neuronas ganglionares (Figura 14). Para el grupo control se utilizó solución salina fisiológica. El número de neuronas ganglionares en los ratones a los que se administró el Compuesto 32 o el Compuesto 53 fue significativamente mayor que en los ratones a los que se administró solución salina fisiológica (P = 0,002 para el compuesto 32, P = 0,003 para el compuesto 53, escala del test de Dunnett)

Ensayo farmacológico (retinitis pigmentosa)

Como modelo de retinitis pigmentosa se usaron ratones rd10 (B6.CXB1-Pde6b^{RD10} /J (adquiridos a Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME), Chang B. et al; Visión Res (2007)). En el modelo de ratón, los fotorreceptores bastón desaparecieron por completo dentro de los 2 meses después del nacimiento. A los ratones se les administraron 50 mg/kg/día del compuesto del Ejemplo sintético 32 o 53 (Compuesto 32 o 53, respectivamente) intraperitonealmente, todos los días a partir de los 7 días de edad. Se obtuvieron tomografías de las retinas en los ratones de 21, 25, 29 y 33 días de edad, por tomografía de coherencia óptica (OCT) (Figuras 15 y 17: imágenes de OCT de los ratones a los que se administró el Compuesto 32 a los 25 y 29 días de la edad; Figuras 19 y 21: imágenes de OCT de los ratones a los que se administró el Compuesto 53 a los 25 y 29 días de edad). Los ratones de 21, 25, 29 y 33 días de edad fueron sometidos a adaptación a la oscuridad y se les suministraron estimulaciones fóticas 3.0 cd/s/m² a través de un electrodo de contacto de tipo LED corneal (Mayo) de LS-W (Mayo). El electroretinograma (ERG) se registró y analizó con PowerLab 2/25 (AD Instruments, Nueva Gales del Sur, Australia) para medir las amplitudes de onda b (ojos N = 27-37) (Figuras 16, 18, 24: ERG de los ratones de 25, 29 y 33 días de edad, a los que se administró el Compuesto 32, Figuras 20, 22, 26: ERG de los ratones de 25, 29 y 33 días de edad, a los que se administró el Compuesto 53). A los ratones en el grupo de control se les administró por vía oral con solución salina fisiológica. Los ojos fueron enucleados a los 33 días de edad, y se observaron las retinas después de tinción con HE (Figura 23: Micrografías de las retinas de los ratones de 33 días de edad administrados con el Compuesto 32 después de tinción con HE; Figura 25: Micrografías de retinas de los ratones de 33 días de edad a los que se administró el Compuesto 53 después de tinción con HE). El espesor

de la retina entera se obtuvo a partir de las imágenes de OCT (Figura 27: Curso temporal del espesor de la retina entera de los ratones a los que se administró el Compuesto 32 (* significa diferencia significativa (P = 0,011, t-test) ** significa diferencia significativa (P = 0,0011).); Figura 28: Curso temporal del espesor de la retina entera de los ratones a los que se administró el Compuesto 53 (* significa diferencia significativa (P = 0,012, t-test) ** significa diferencia significativa (P = 0,0050) *** significa diferencia significativa (P <0.001).). El curso temporal de las amplitudes de la onda "b" del electroretinograma (ERG) se muestra en la figura 29 (los ratones a los que se administró el Compuesto 32) y 30 (los ratones a los que se administró el Compuesto 53).

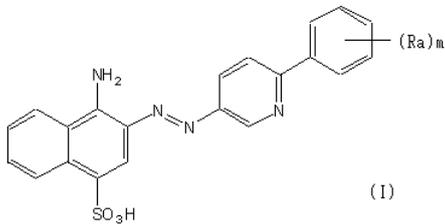
A los 25 días de edad, en la imagen de OCT (tomografía de coherencia óptica) de los ratones control a los que se administró la solución salina fisiológica, la capa de las células fotorreceptoras se adelgazó y la unión del segmento exterior y el segmento interior, que es importante para la visual función, no se ve. Siendo coherentes con la histología, en el electroretinograma la reacción fue leve en el grupo de control. A los 29 días de edad se siguieron desarrollando la degeneración y adelgazamiento de las células fotorreceptoras. En la sección de la retina de los ratones de 33 días de edad había casi una capa de células fotorreceptoras. Por el contrario, en el grupo de ratones a los que se administró el Compuesto 32 o 53, la capa de células fotorreceptoras se mantuvo a los 25 y 29 días de edad en las imágenes OCT (tomografía de coherencia óptica), y se observó la reacción a la estimulación fótica en electroretinograma. Además, en la sección de la retina de los ratones de 33 días de edad había 4 a 5 capas de células fotorreceptoras en el grupo de los ratones a los que se administró el Compuesto 32 o 53. También se mantuvo la estructura del segmento externo.

Aplicabilidad Industrial

Basado en los resultados de las pruebas farmacológicas, se aprecia que los compuestos de la presente invención, especialmente los compuestos de los Ejemplos de Síntesis 32 y 53 son útiles para el tratamiento del glaucoma y la retinitis pigmentosa. Estos compuestos no pueden restaurar el glaucoma avanzado y la retinitis pigmentosa a las condiciones normales originales, pero contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes al retrasar o detener la progresión de las enfermedades.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

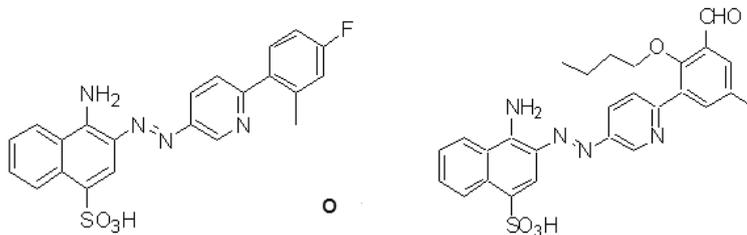


5 Ra se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, alquilo, alquilo halo-sustituido, arilo, arilo halo- o alquil-sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido con hidroxilo o carboxilo, ariloxi, ariloxi halo- o alquil-sustituido, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)-alquilo-carboxilo, C(O)-alquilenó-éster carboxílico y ciano,

m es un número entero seleccionado de 0 a 4,

u óxidos, ésteres, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

10 2. El compuesto según la reivindicación 1, u óxidos, ésteres, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en el que el compuesto tiene la fórmula



15 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento del glaucoma o la retinitis pigmentosa.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento del glaucoma o la retinitis pigmentosa.

Figura 1

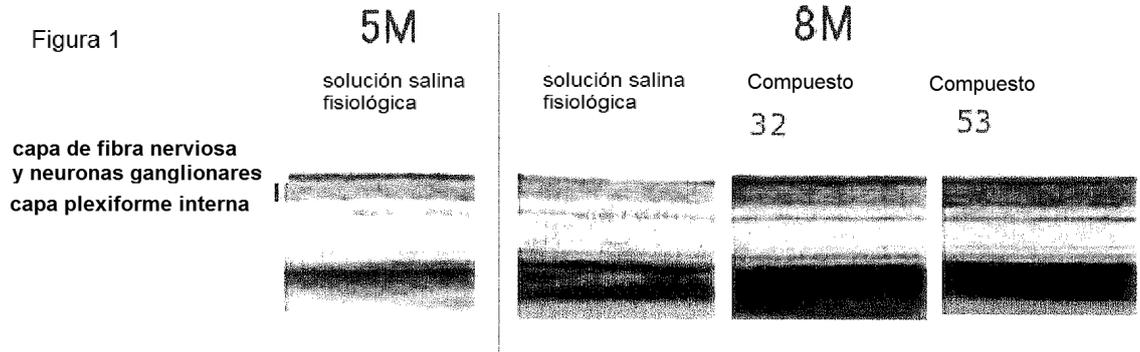


Figura 2

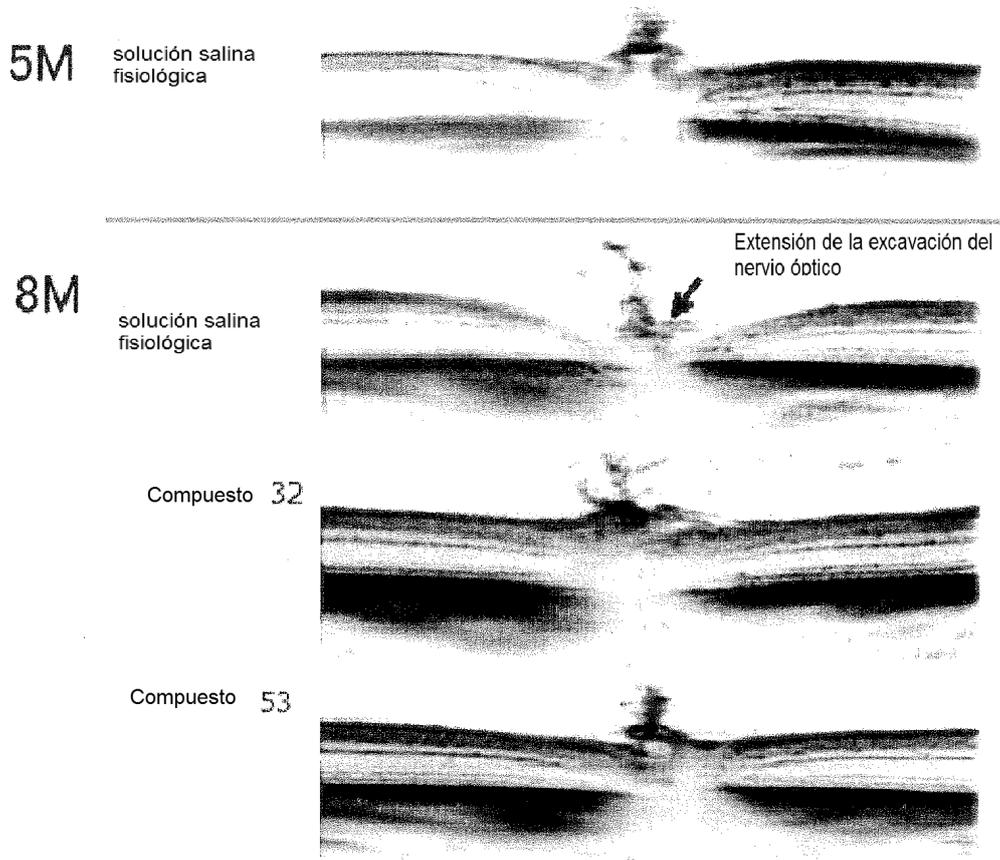


Figura 3

Excavación del nervio óptico

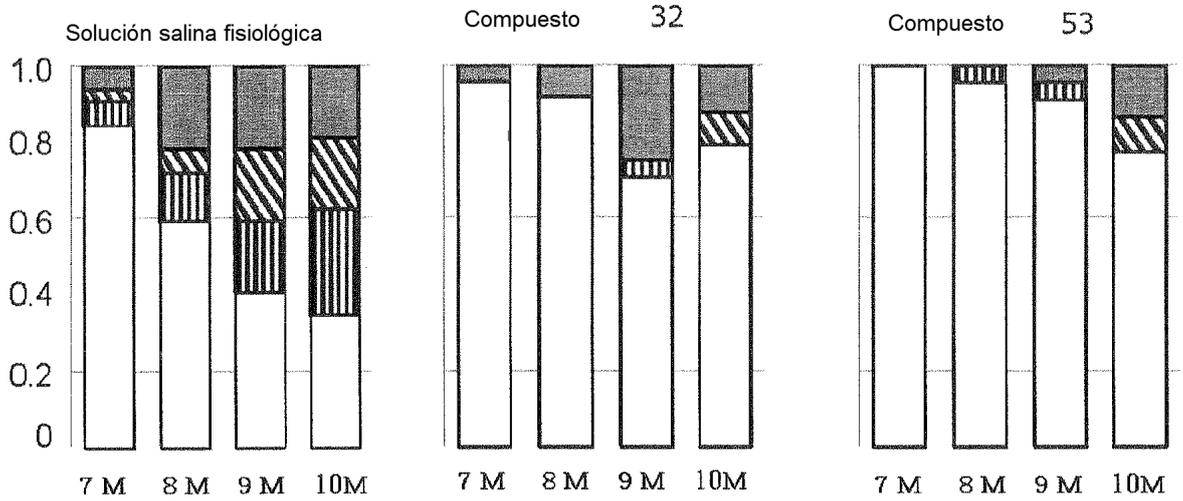


Figura 4

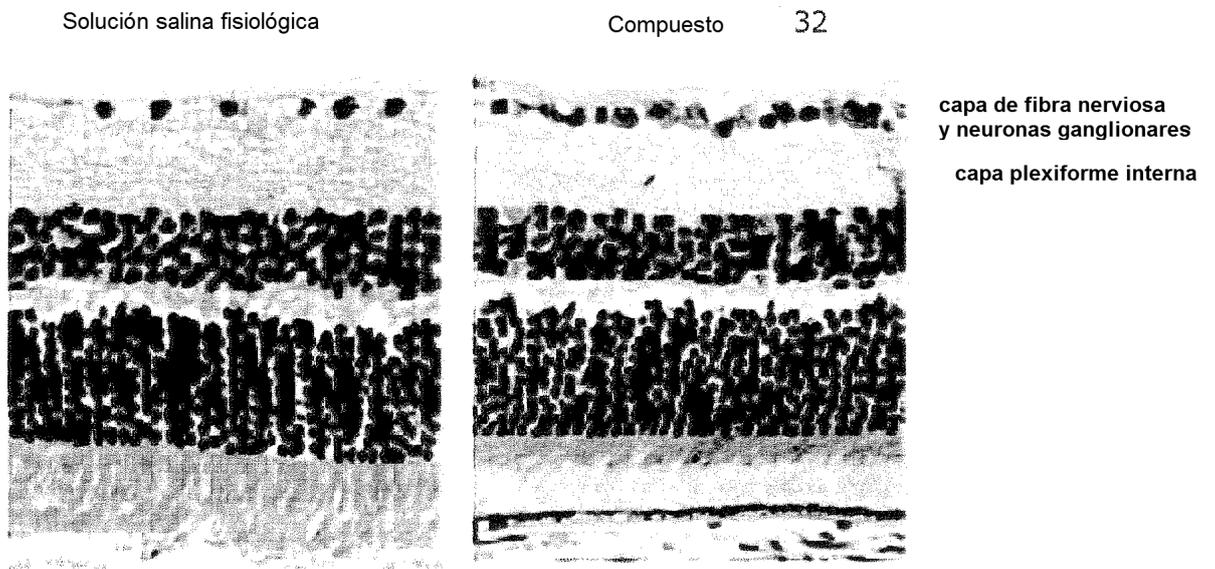


Figura 5

7M

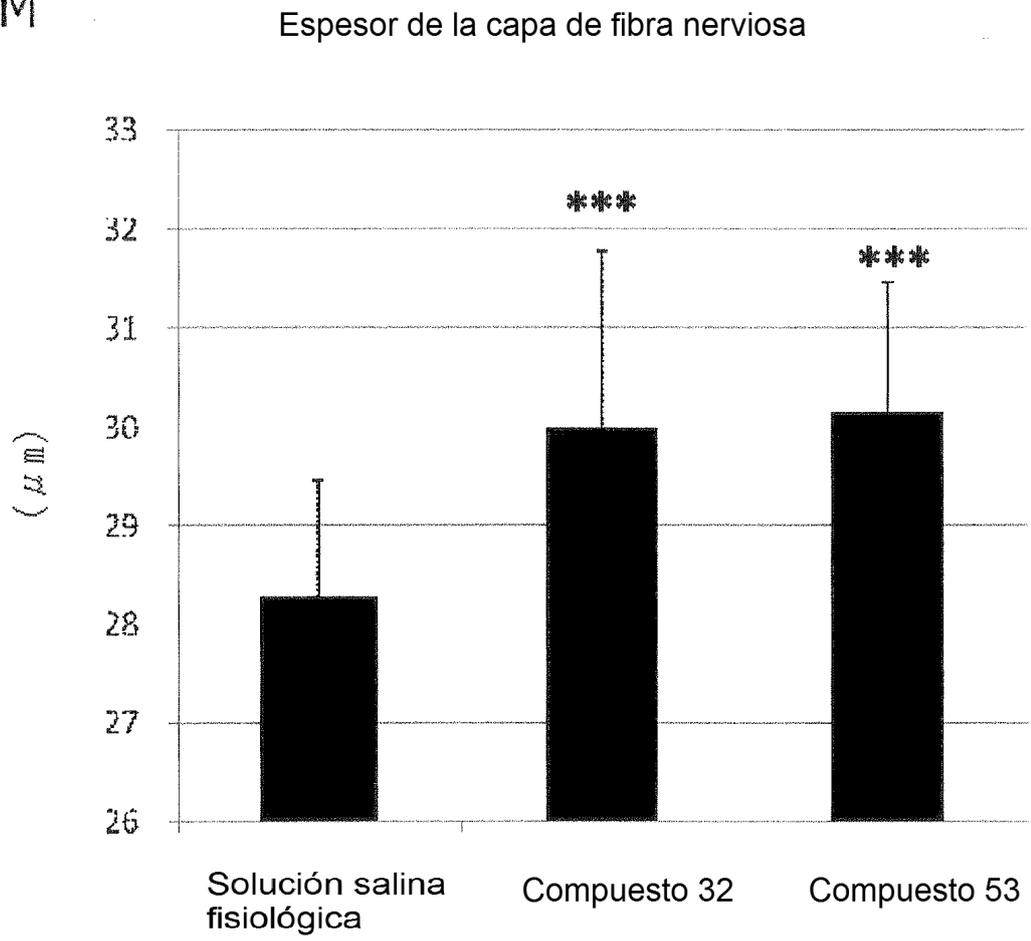


Figura 6

Espesor de la capa retiniana interna

8M

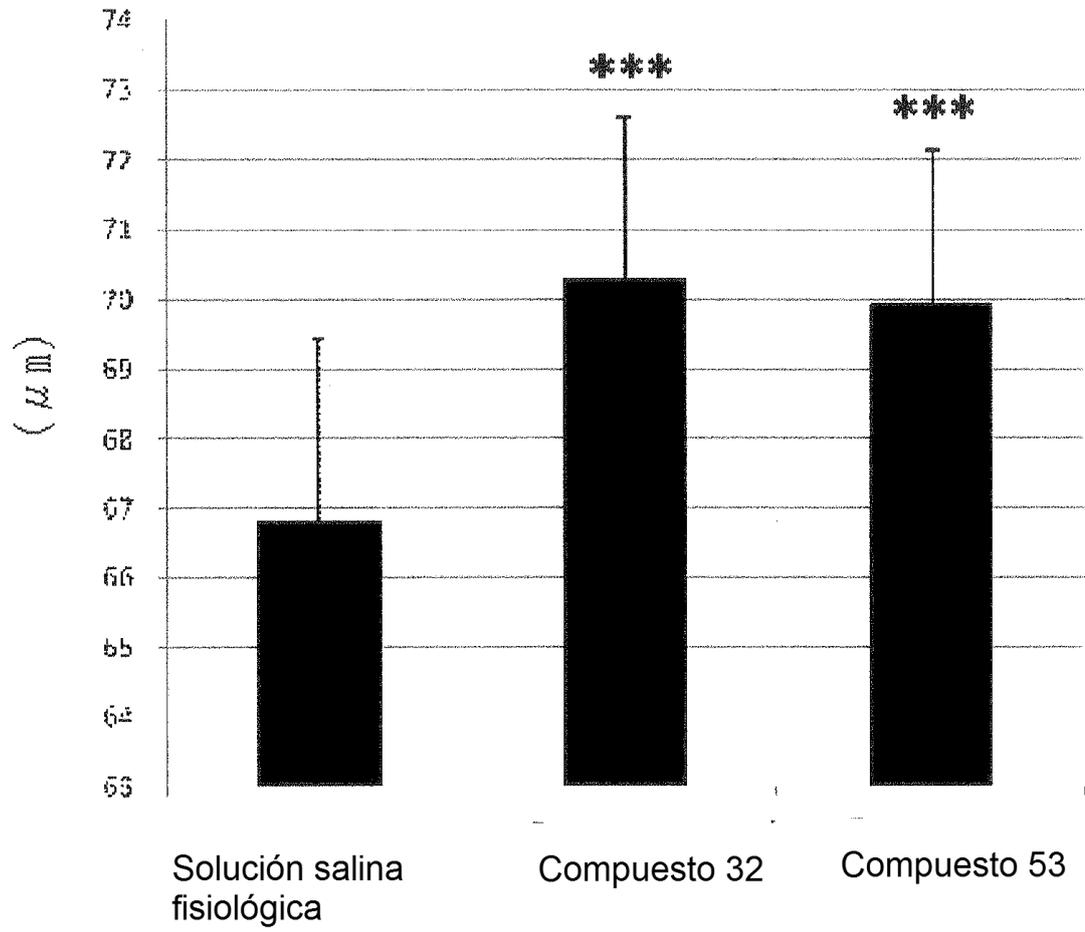


Figura 7 Curso temporal del espesor de la capa retiniana interna

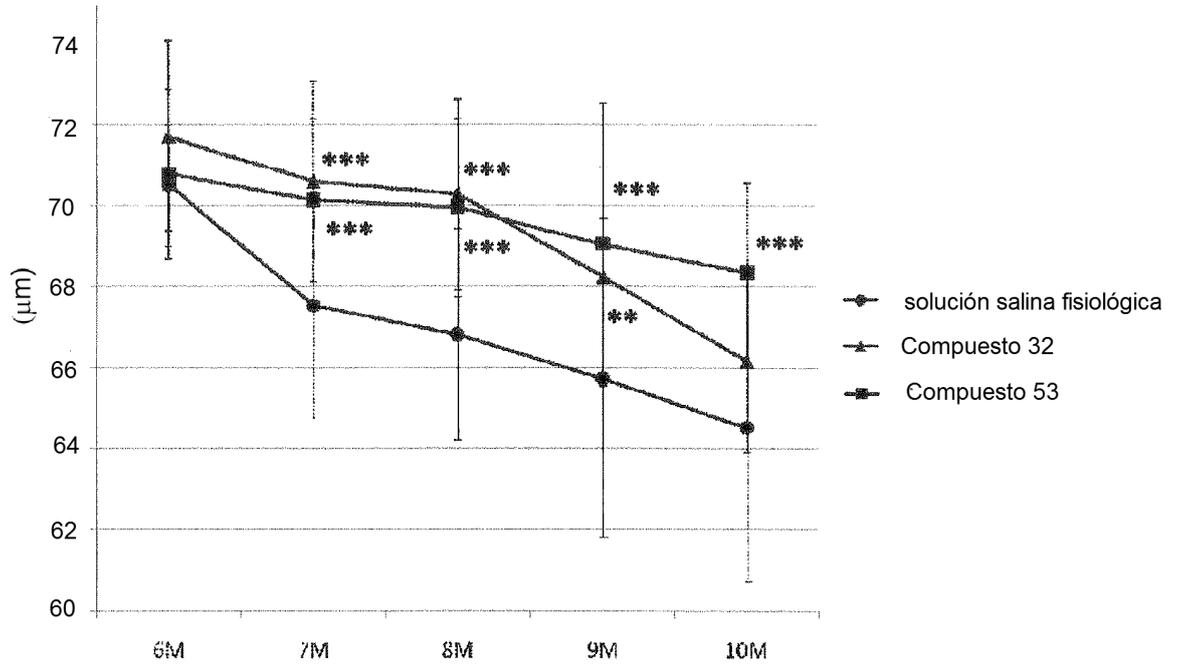


Figura 8

Curso temporal del número de neuronas ganglionares

modelo de inyección intravitreal Thy1_NMDA

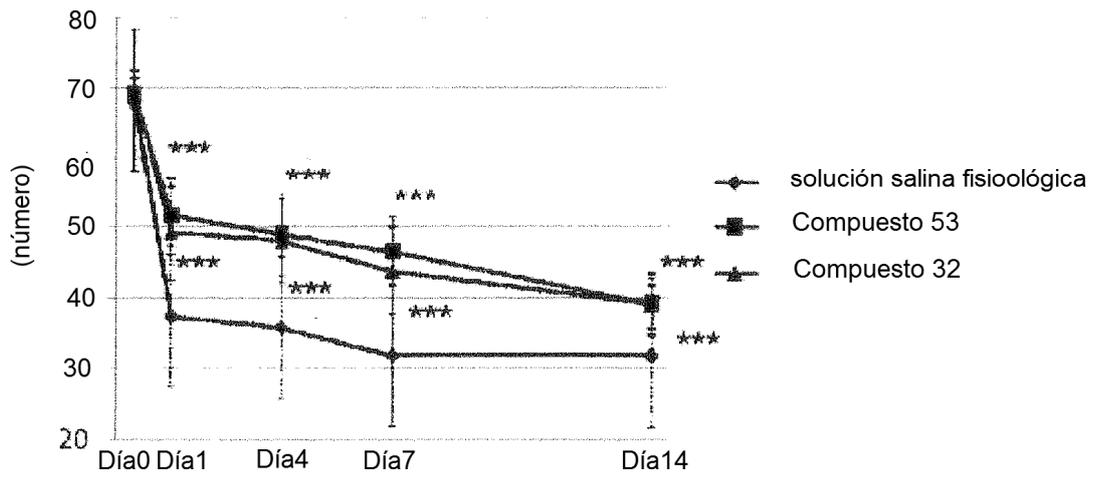
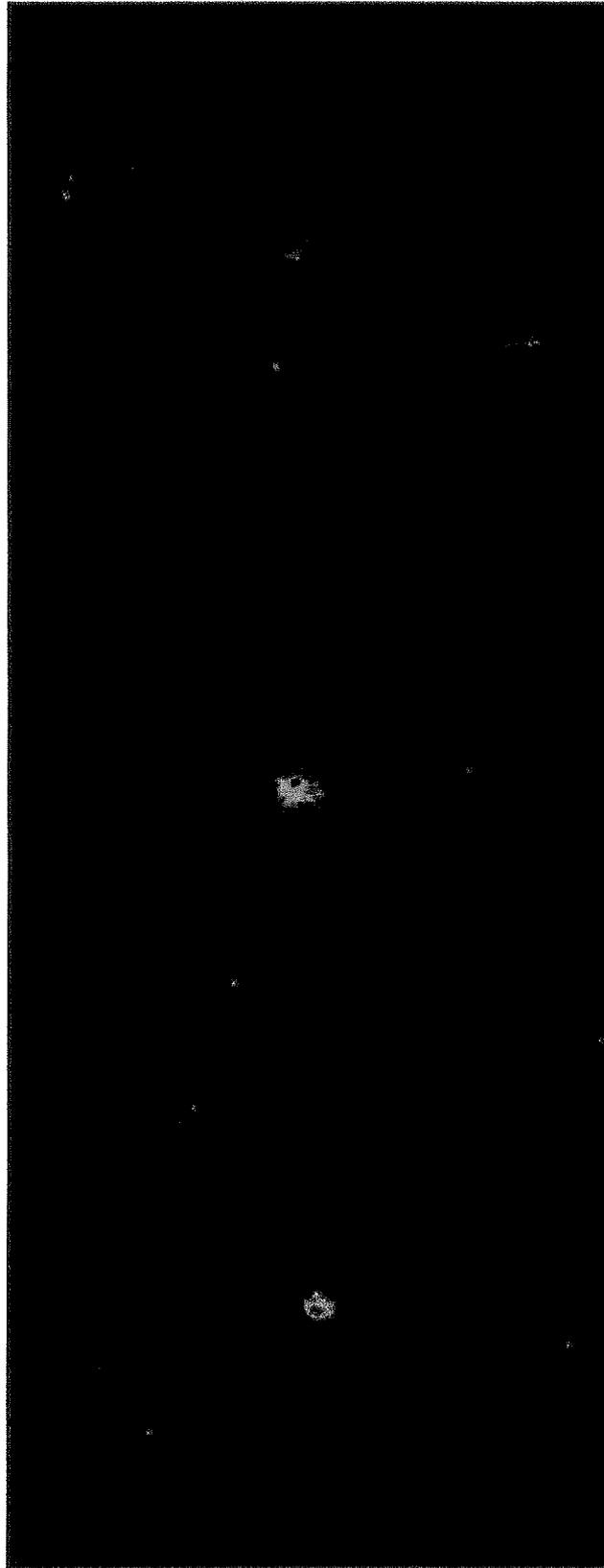


Figura 9

Resultados de los montajes planos de retina de los ratones Thy1-CFP
con inyección intravítrea de NMDA (Día 1)



Compuesto 32

Compuesto 53

Solución salina
fisiológica

Figura 10

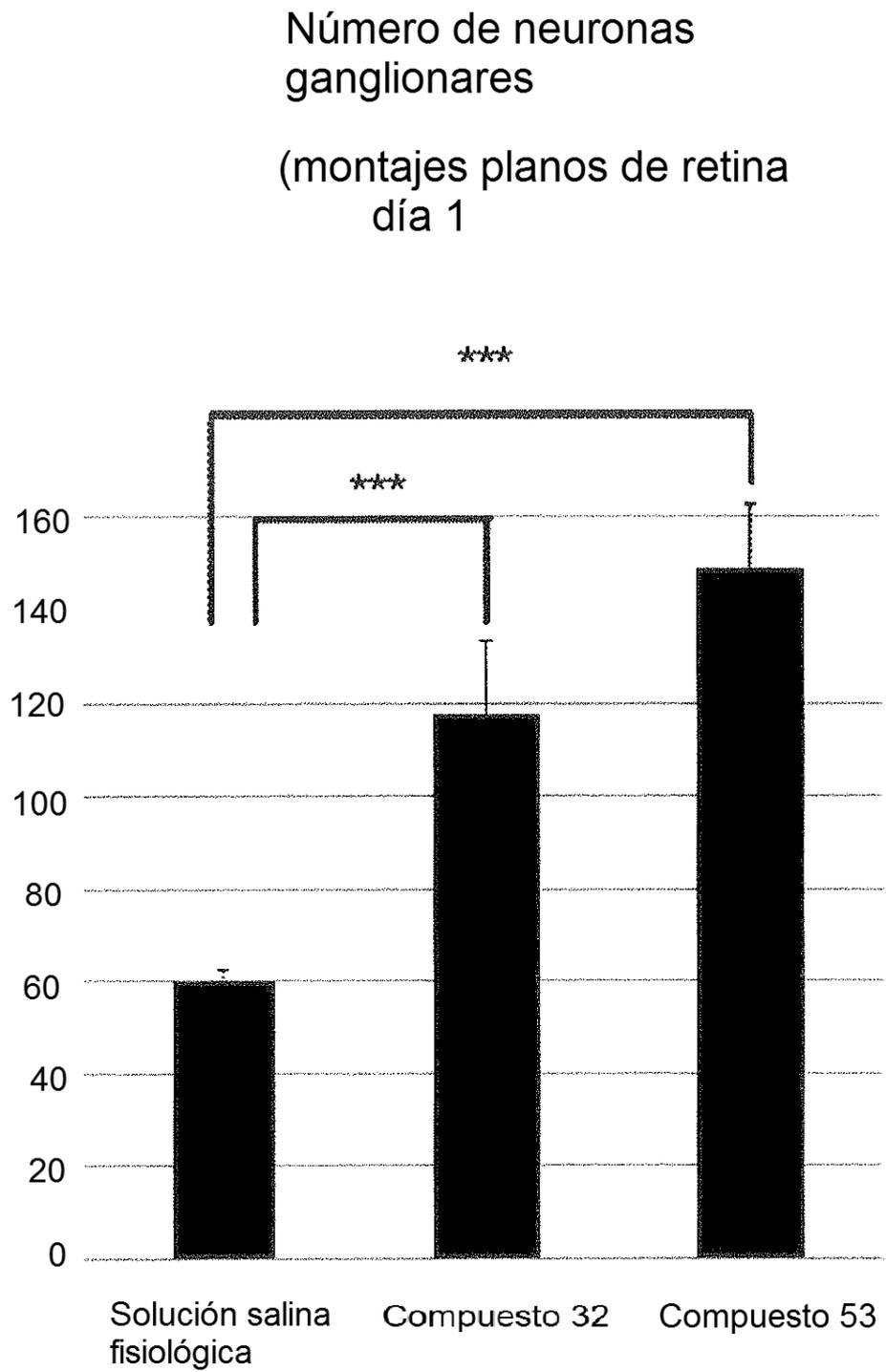


Figura 11

Número de neuronas ganglionares
(agente neuroprotector administrado
por vía subconjuntival + intravitreal)

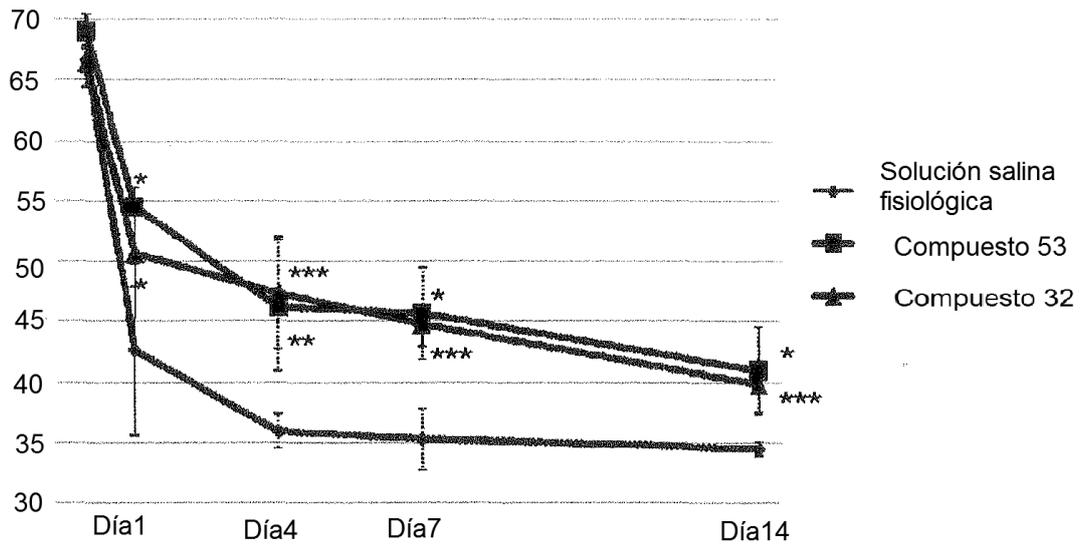
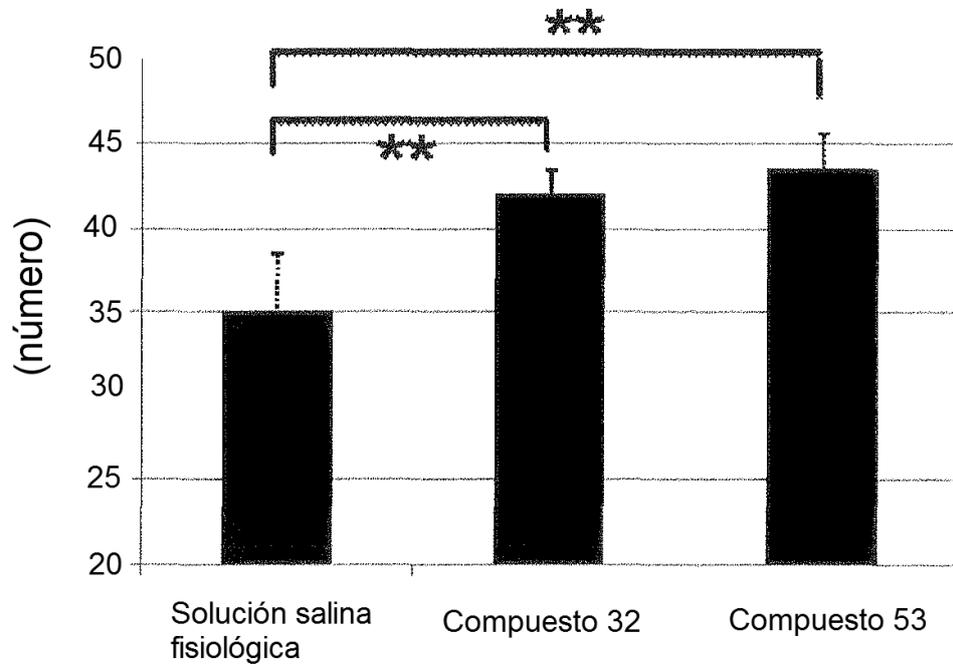


Figura 12

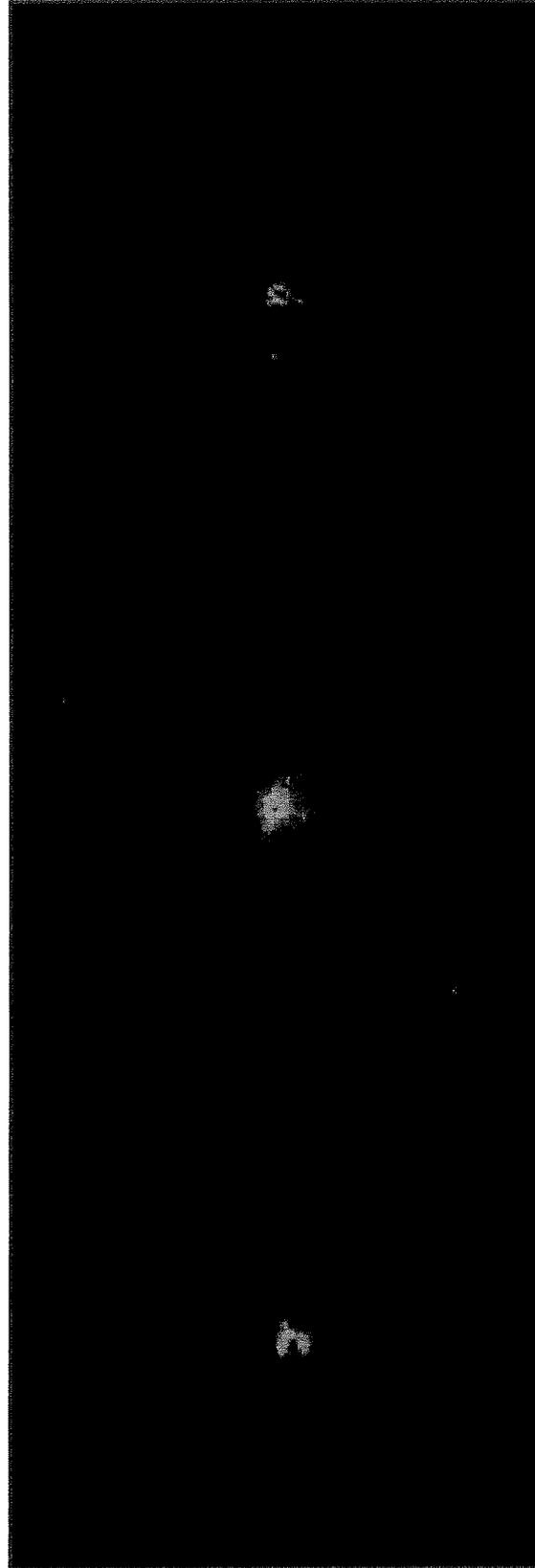
Número de neuronas ganglionares
(ratones GLAST -/-)



p21

Figura 13

Resultados de los montajes planos de retina de GLAST +/- 12m



Compuesto 53

Compuesto 32

Solución salina
fisiológica

Figura 14 Número de neuronas ganglionares
12M GLAST +/-

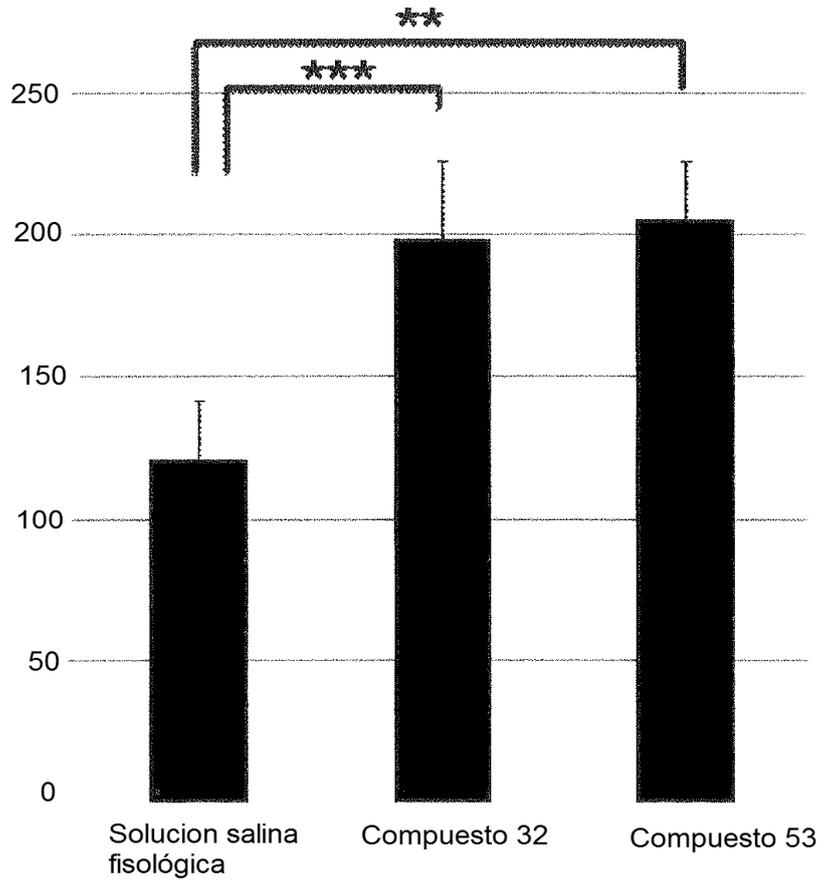


Figura 15

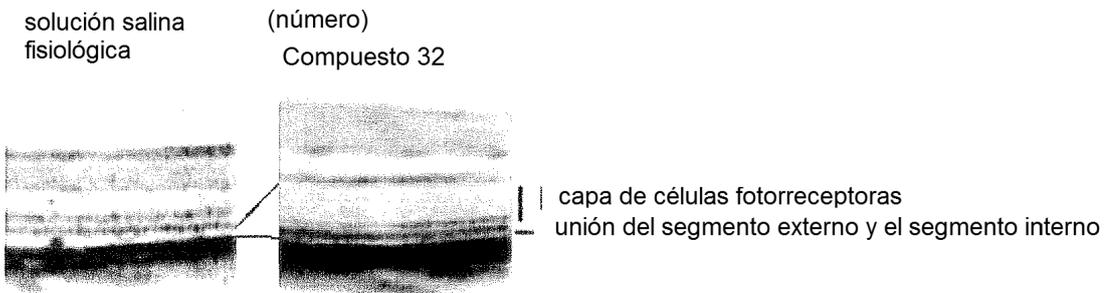


Figura 16

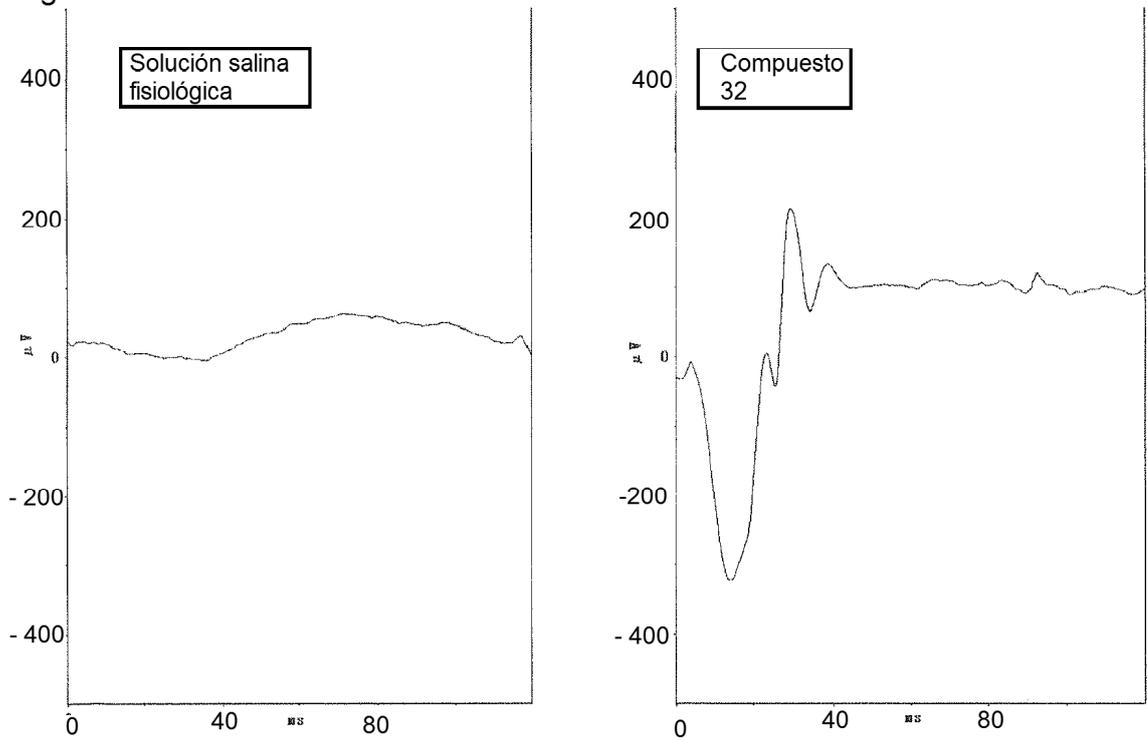


Figura 17

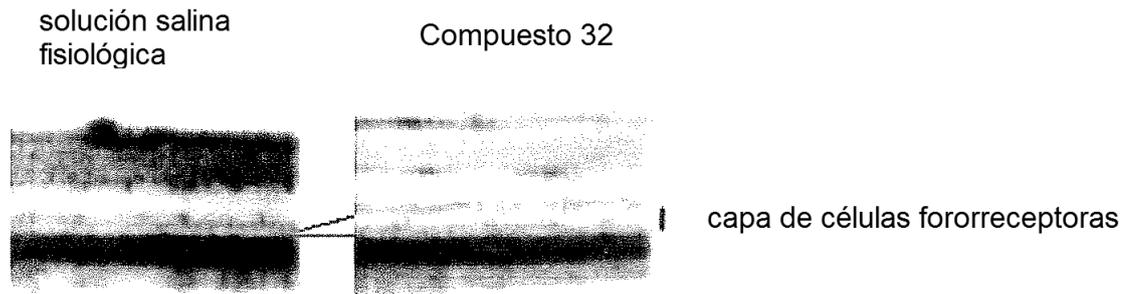


Figura 18

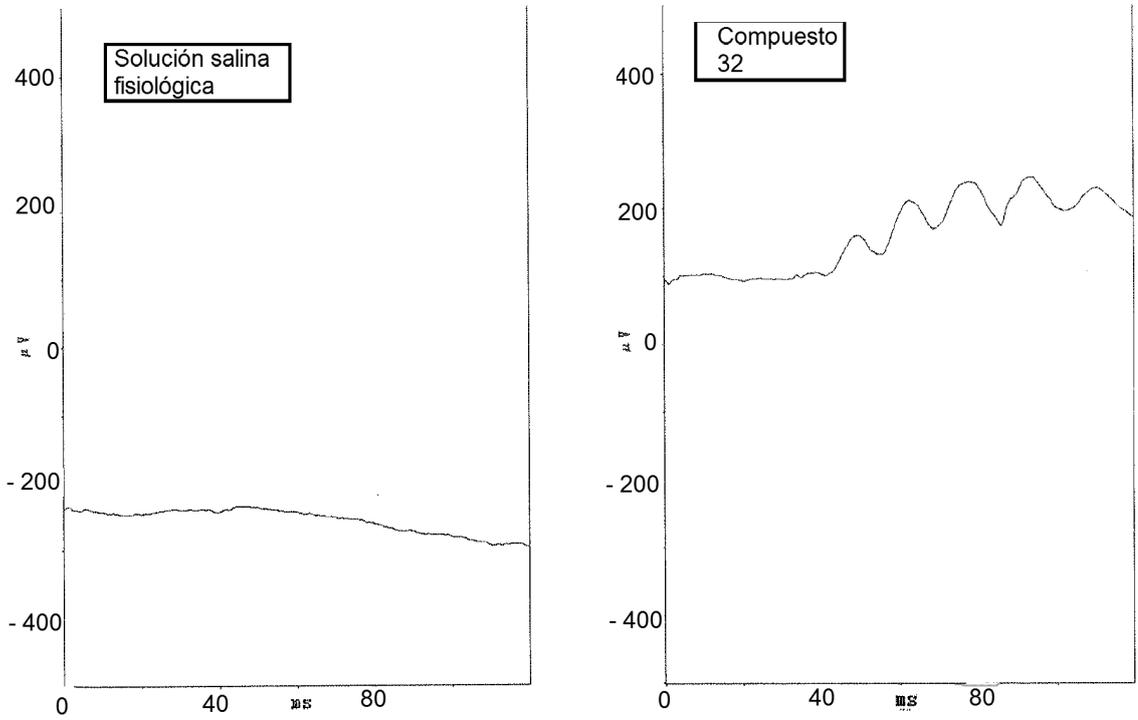


Figura 19

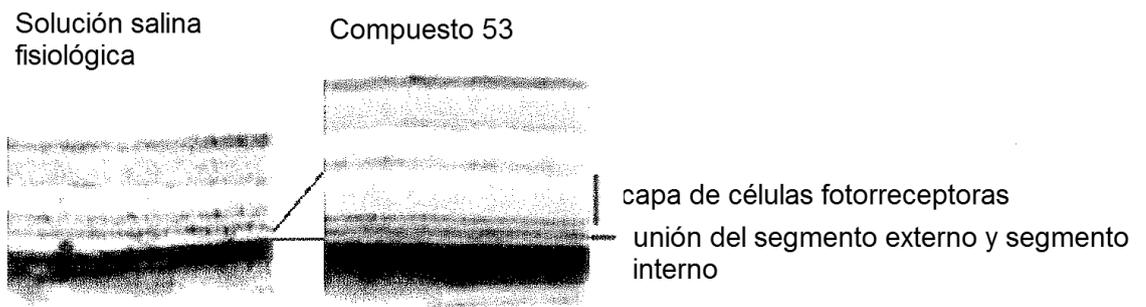


Figura 20

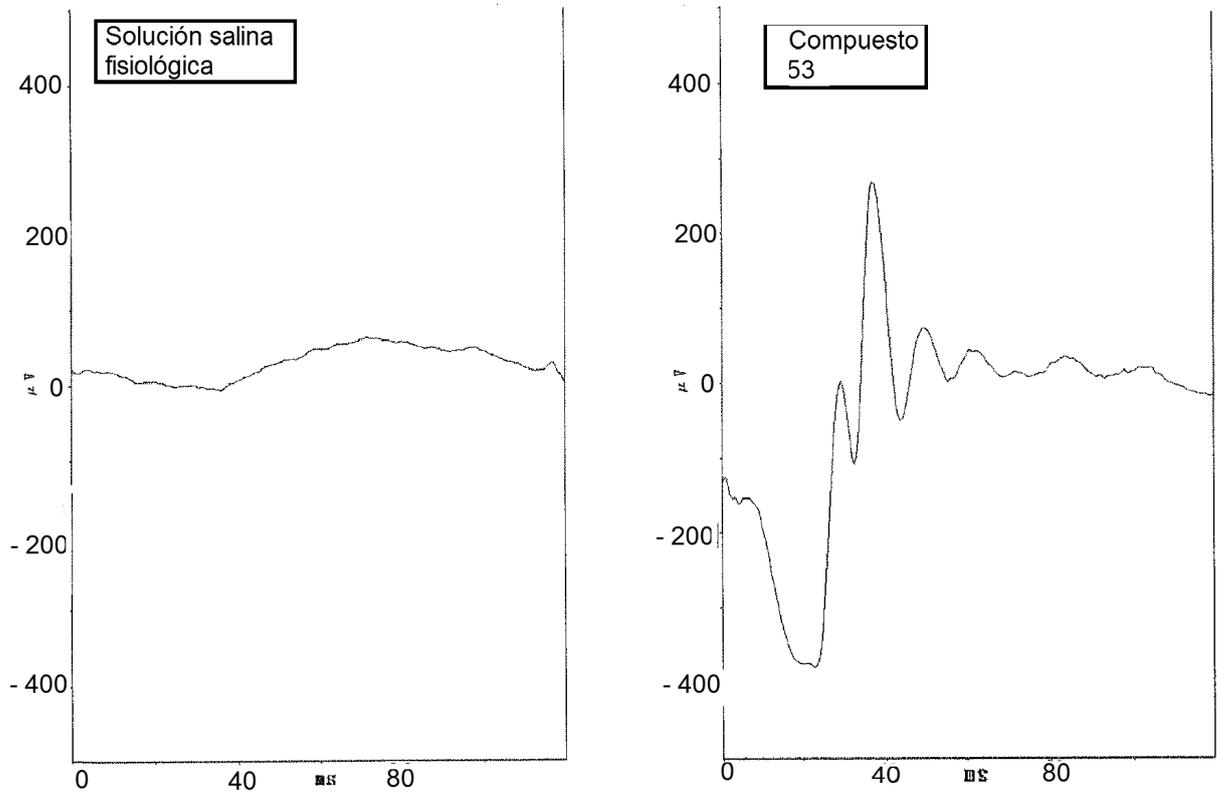


Figura 21

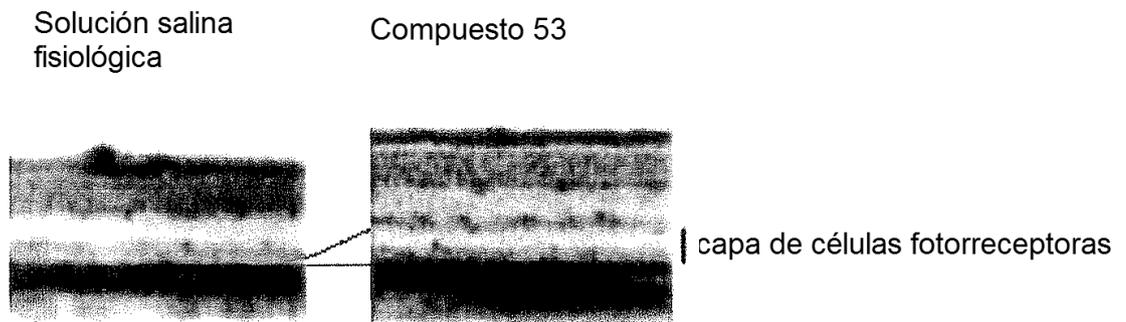


Figura 22

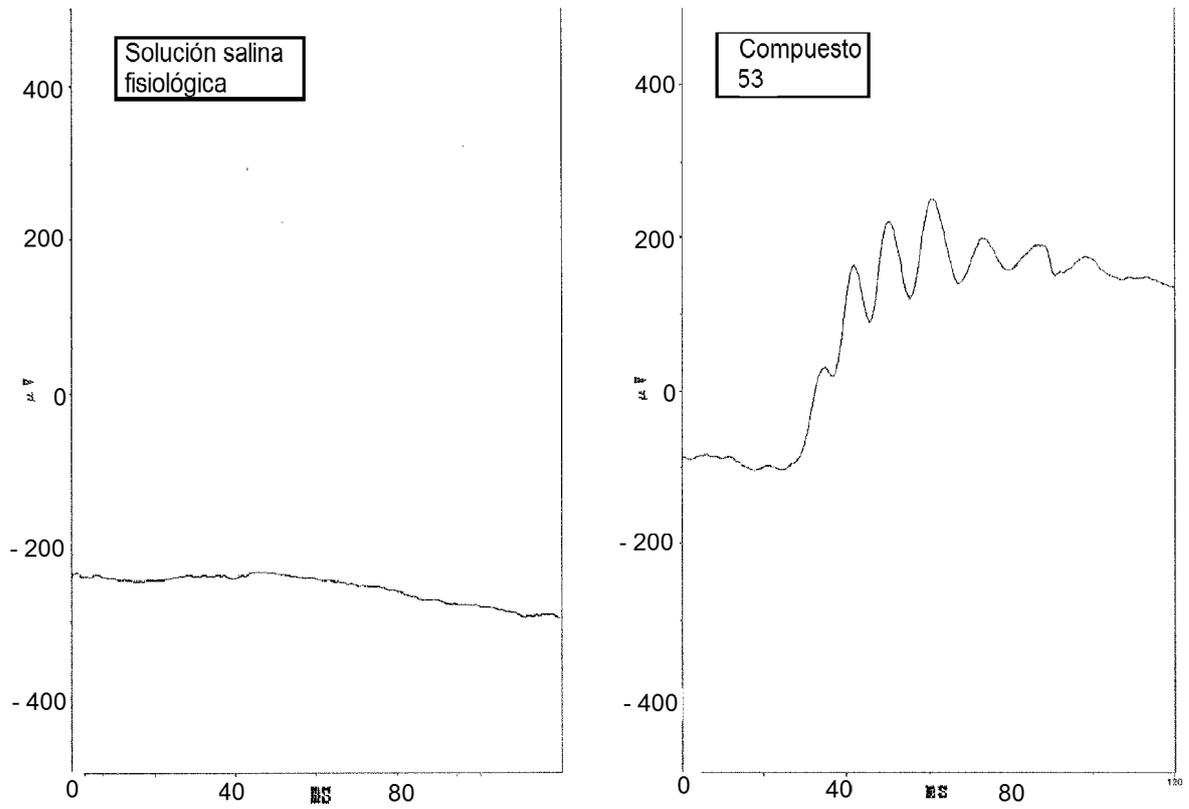


Figura 23

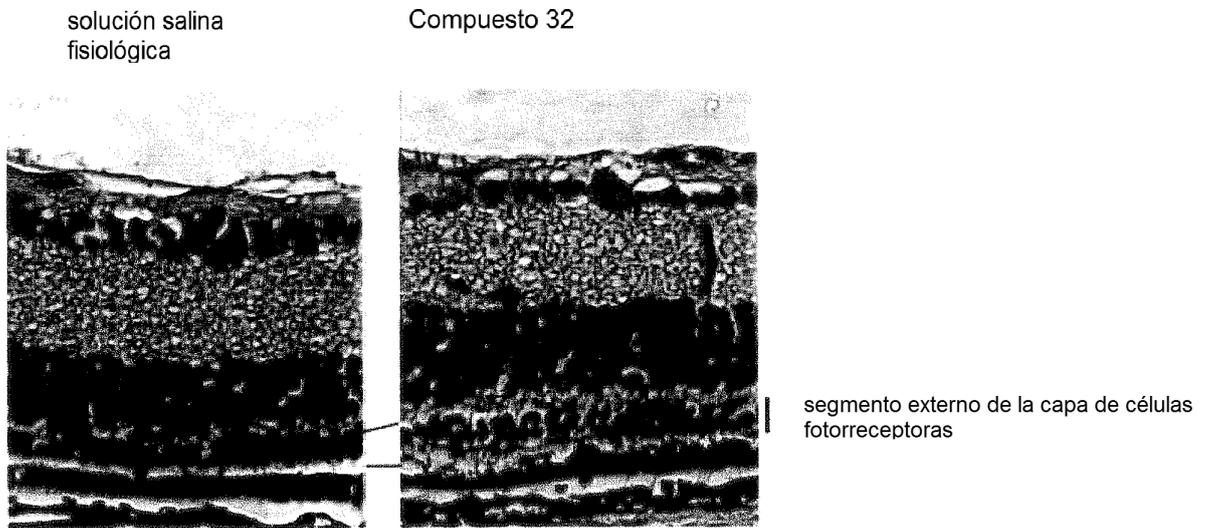


Figura 24

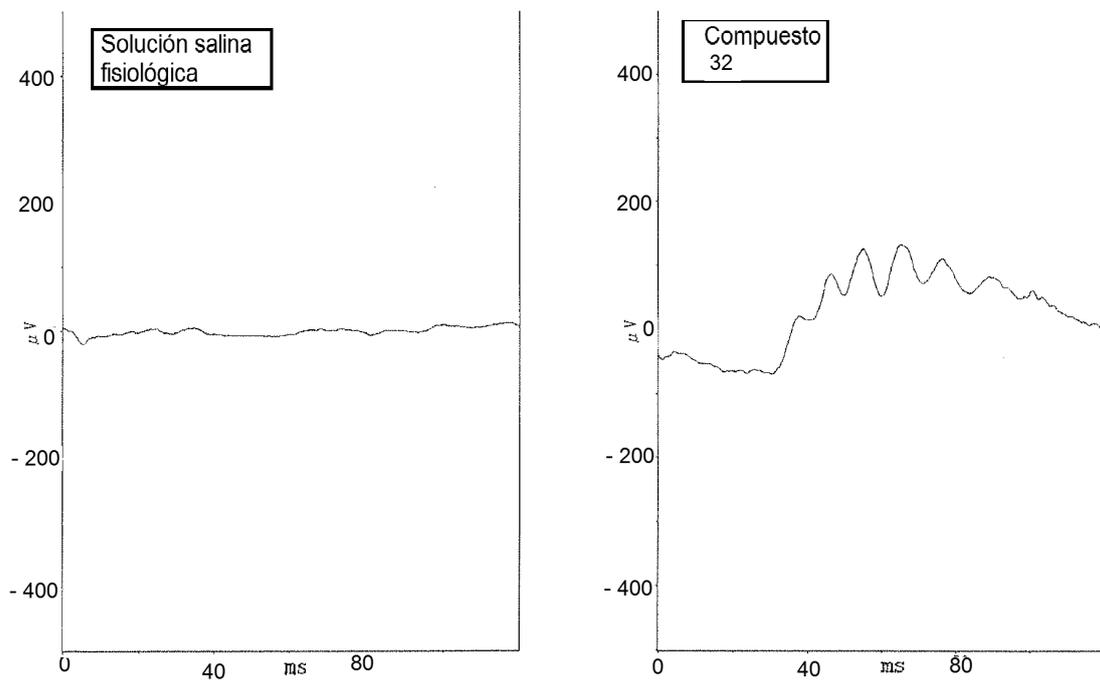


Figura 25

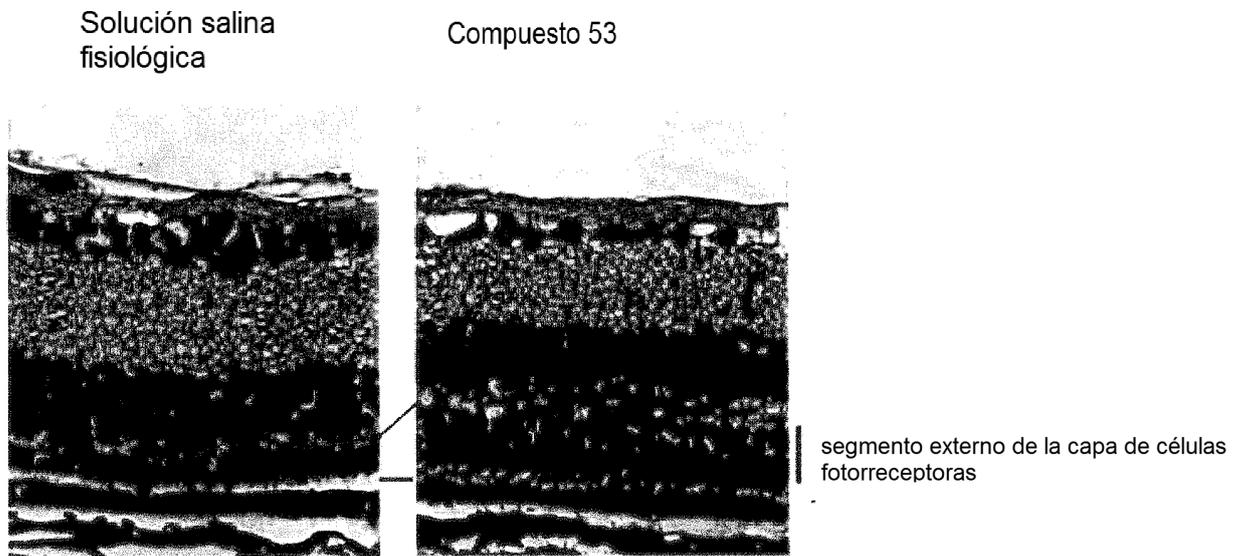


Figura 26

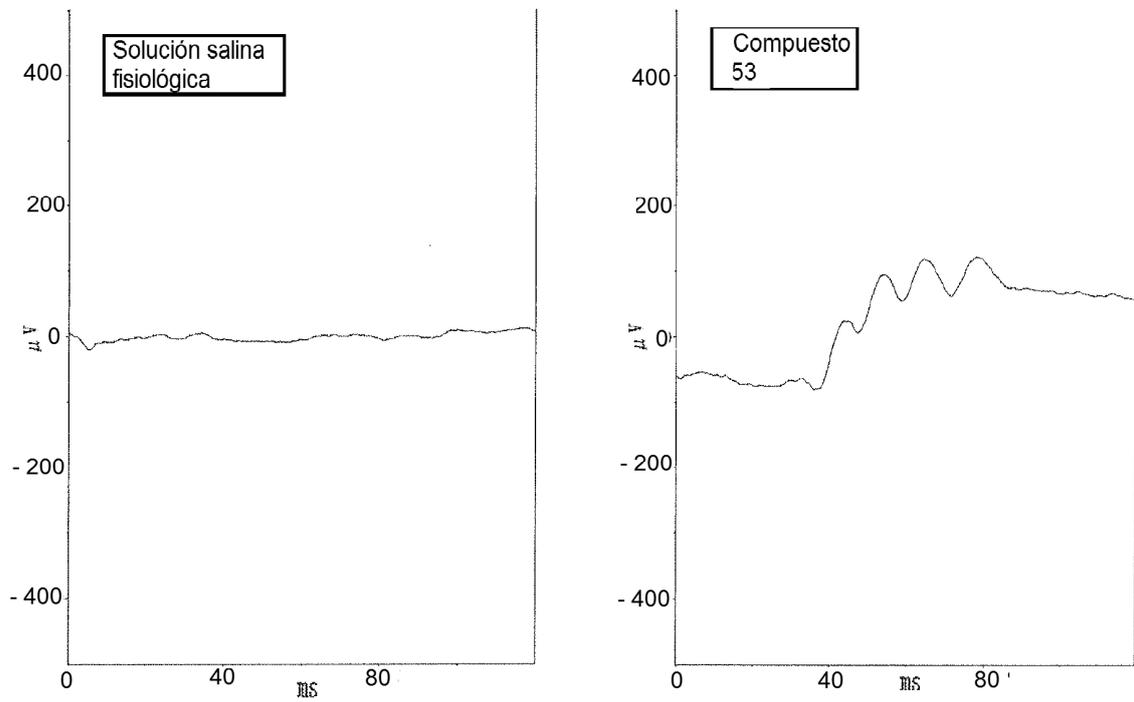


Figura 27

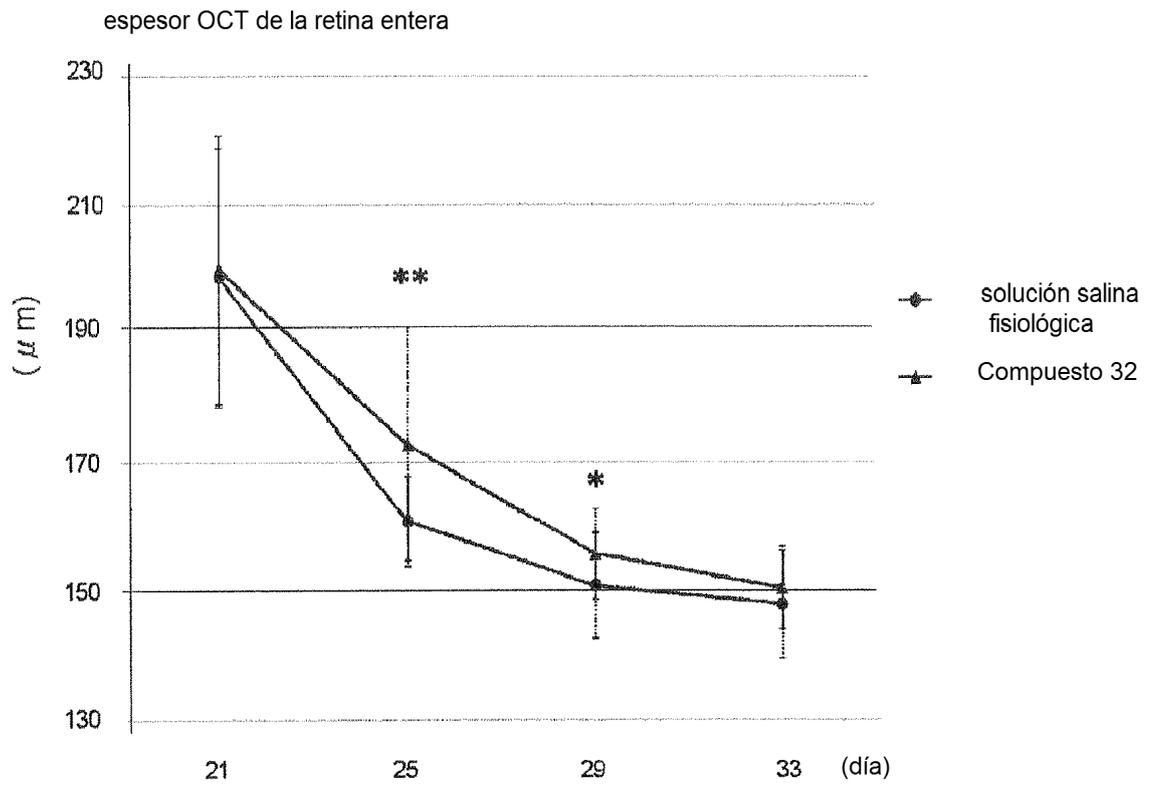


Figura 28

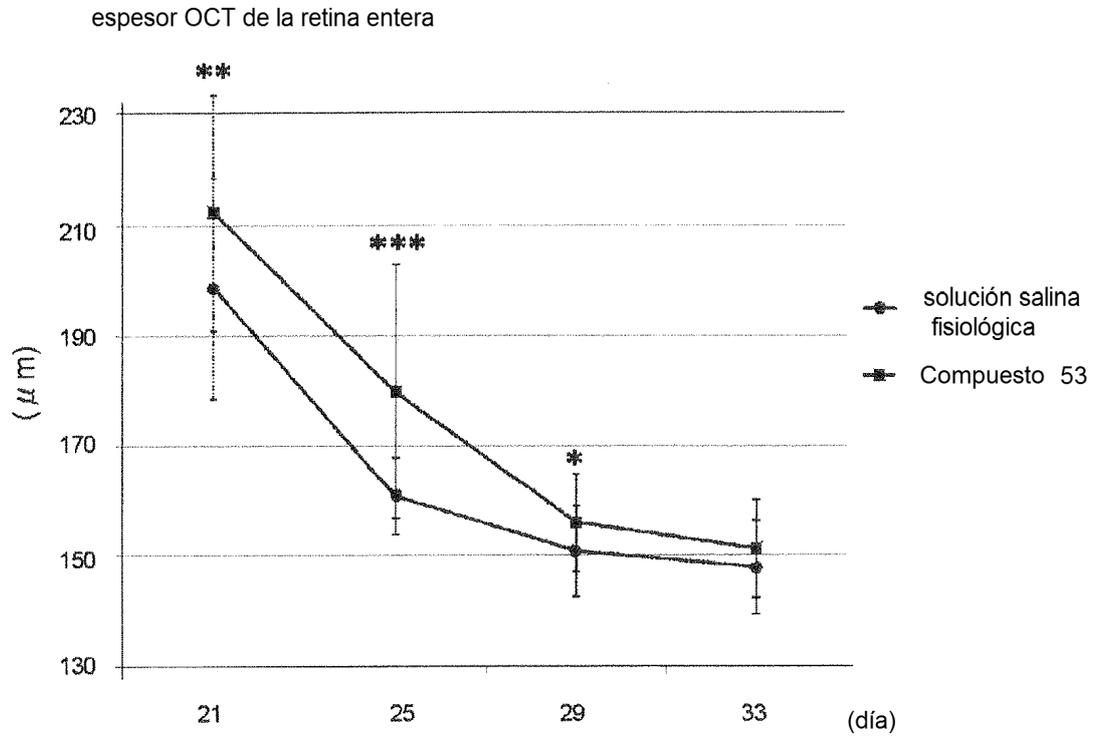


Figura 29

Electrorretinograma (ERG) amplitudes de onda b

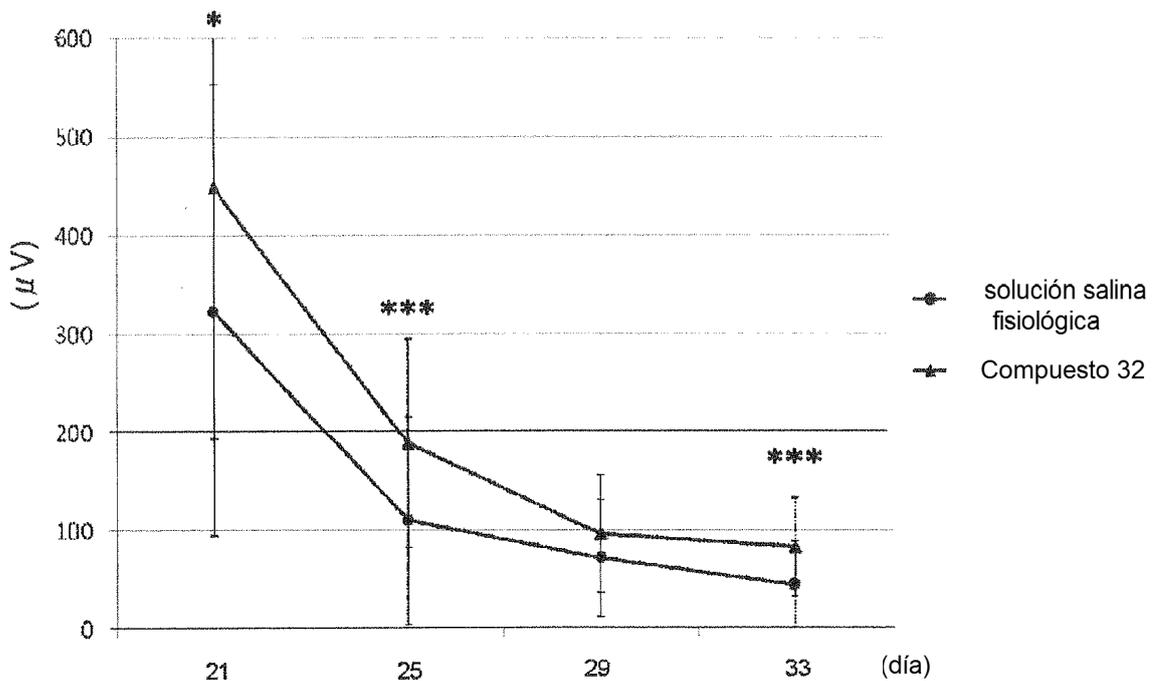


Figura 30

Electrorretinograma (ERG) amplitudes de onda b

