

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 702**

21 Número de solicitud: 201530233

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 213/73** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**25.02.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**25.08.2016**

71 Solicitantes:

**PALOBIOFARMA, S.L. (100.0%)**  
**Tecnocampus Mataró, 2. Avenida Ernest Lluch,**  
**32 Planta 2, oficina 7**  
**08302 Mataró (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**CASTRO PALOMINO LARIA, Julio César;**  
**CAMACHO GÓMEZ, Juan Alberto y**  
**MENDOZA LIZALDEZ, Adela**

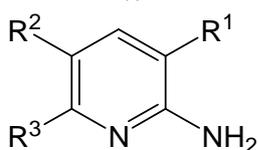
74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **Derivados de 2-aminopiridina como antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y ligandos del receptor MT<sub>3</sub> de melatonina**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina de fórmula (I)



(I)

como antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2b</sub> y ligandos de receptor de melatonina MT<sub>3</sub>, al procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por antagonizar el receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y por la inhibición del receptor MT<sub>3</sub> de la melatonina, tales como enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y cáncer.

ES 2 580 702 A1

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-aminopiridina como antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y ligandos del receptor MT<sub>3</sub> de melatonina

### **Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina convenientemente sustituidos, como antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y ligandos del receptor MT<sub>3</sub> de melatonina.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar tales compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de  
10 estos compuestos; el uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejoran por el antagonismo del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y por la inhibición del receptor MT<sub>3</sub> de la melatonina, tales como enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y cáncer.

### **15 Antecedentes de la invención**

La adenosina regula su función a través de cuatro subtipos de receptores que son: A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub> y A<sub>3</sub>. Estos receptores se agrupan de acuerdo a los efectos sobre la enzima adenilato ciclasa. Los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> inhiben la producción del AMPc a través de acoplamiento a la proteína G. Los receptores A<sub>2a</sub> y A<sub>2b</sub> aumentan los niveles de AMPc mediante la  
20 estimulación de la enzima adenilato ciclasa, también por acoplamiento a la proteína G.

Relacionados con la afinidad de todos los subtipos de receptores a la adenosina natural, se sabe que el receptor A<sub>2b</sub> es el de menor afinidad, el receptor A<sub>3</sub> tiene una afinidad intermedia y los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2a</sub> tienen la mayor afinidad. En este sentido, se cree que el receptor A<sub>2b</sub> se encuentra inactivo en condiciones fisiológicas, y se activa en situaciones de  
25 aumento de los niveles extracelulares de adenosina.

Varias publicaciones científicas han mostrado el potencial de los antagonistas de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina, para el tratamiento de enfermedades respiratorias e inflamación. (Feoktistov I, et al, *Adenosine A<sub>2B</sub> receptors as therapeutic targets*. Drug Dev Res 45: 198–206, 1998; Rosi S et al, *The influence of brain inflammation upon neuronal adenosine A<sub>2B</sub> receptors*. J Neurochem 86: 220-227, 2003; Mustafa SJ, et al, *Effect of a specific and selective A<sub>2B</sub> adenosine receptor antagonist on adenosine agonist AMP and allergen-induced airway responsiveness and cellular influx in a mouse model of asthma*. J Pharmacol Exp Ther 320: 1246-1251, 2007; Sun CX, et al, *Role of A<sub>2B</sub> adenosine receptor*

*signaling in adenosine-dependent pulmonary inflammation and injury*. J Clin Invest 116: 2173-2182, 2006).

Específicamente, hay varios estudios que sugieren el beneficio terapéutico de los antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina, incluyendo el tratamiento del asma (Landells LJ, et al, *The role of adenosine receptors in the action of theophylline on human peripheral blood mononuclear cells from healthy and asthmatic subjects*. Br J Pharmacol 129:1140-1144, 2000), la diabetes tipo II (Volpini R, et al, *Medicinal chemistry and pharmacology of A<sub>2B</sub> adenosine receptors*. Curr Top Med Chem 3: 427-443, 2003) y la enfermedad de Alzheimer (Rosi S, et al, *The influence of brain inflammation upon neuronal adenosine A<sub>2B</sub> receptors*. J Neurochem 86: 220-227, 2003).

**Potencial de los moduladores del receptor de adenosina A<sub>2b</sub> en el tratamiento de enfermedades respiratorias**

La adenosina puede afectar tanto la degranulación de los mastocitos como la producción de mediadores de la inflamación. Recientemente, nuevas evidencias sugieren que los receptores de adenosina A<sub>2b</sub> median la producción y liberación de mediadores pro-inflamatorios como la IL-8, IL-4 e IL-3 a partir de los mastocitos; por lo que se considera que los antagonistas de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina podrían ser prometedores agentes terapéuticos en el tratamiento del asma, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de la hipertensión pulmonar (PH) y de la fibrosis pulmonar.

20 a) Asma

El asma es una enfermedad pulmonar caracterizada por la hipersensibilidad de las vías respiratorias y la inflamación. Los efectos fisiológicos de la adenosina en el asma a través de la estimulación de sus receptores ubicados en la superficie celular y la subsiguiente vía de señalización, están en función de la concentración local de adenosina. (Handbook of Experimental Pharmacology, *Adenosine receptors in Health and Disease*, Vol. 193, página 239-362). La adenosina actúa sobre sus diferentes receptores e induce la liberación de mediadores inflamatorios que son importantes en la patogénesis de la remodelación de las vías respiratorias en los asmáticos.

Se han publicado estudios que demuestran el efecto de los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2b</sub> sobre ratones deficientes en la enzima adenosina deaminasa-(ADA). Estos estudios muestran que los ratones tratados con antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina tienen menos inflamación pulmonar, menos fibrosis y mayor ampliación del espacio aéreo alveolar, que los ratones no tratados, por lo que sugiere que la señalización del receptor A<sub>2b</sub>

de adenosina es una vía crítica para la inflamación pulmonar y las lesiones *in vivo*. (Chun-Xiao Sun et al, *Role of A<sub>2</sub>B adenosine receptor signalling in adenosine-dependent pulmonary inflammation and injury*, J. Clin. Invest. 116: 2173–2182 (2006). doi: 10.1172/JCI27303; Caruso M et al, *Adenosine signalling pathways as potential therapeutic targets in respiratory disease*, Expert Opin. Ther. Targets (2013) 17(7):761-772 y sus referencias).

Un estudio reciente ha demostrado que en el modelo de asma en conejillos de india, los animales pre-tratados con un antagonista del receptor A<sub>2</sub>b de adenosina mejoraron los cambios en la respuesta de la tráquea, los linfocitos totales en sangre y los cambios patológicos en el pulmón. Dichos resultados mostraron un efecto preventivo del antagonista A<sub>2</sub>b de los receptores de adenosina en el asma inducida por ovoalbúmina. (Pejman et al, *The effect of adenosine A<sub>2</sub>A and A<sub>2</sub>B antagonists on tracheal responsiveness, serum levels of cytokines and lung inflammation in guinea pig model of asthma*, Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2014, 4(2), 131-138 y sus referencias).

Otro estudio reciente indica que los receptores A<sub>2</sub>b de adenosina en seres humanos podría mediar indirectamente la broncoconstricción en respuesta a la adenosina y desempeñaría un papel principal en la inflamación de las vías respiratorias y la hiperactividad inducida por adenosina. Los antagonistas de este receptor probablemente limitarían los efectos pro-inflamatorios de la adenosina. (Cicala, C et al, *Adenosine signaling in airways: Toward a promising antiasthmatic approach*. Eur J Pharmacol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.033i>).

#### b) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la obstrucción del flujo de aire, no siendo totalmente reversible.

Hay estudios que demuestran que los niveles de los receptores A<sub>2</sub>b de adenosina son elevados en las biopsias quirúrgicas de pulmón de pacientes aquejados de EPOC grave. Además, se ha determinado que los mediadores que están regulados por dicho receptor estaban elevados en muestras extraídas de los mismos, y se ha demostrado la activación de los receptores A<sub>2</sub>b de adenosina sobre células aisladas de las vías respiratorias de los pacientes con EPOC estudiados, para inducir directamente la producción de dichos mediadores; por lo que se sugiere que los pacientes que sufren EPOC pueden beneficiarse de terapias basadas en adenosina, tales como el tratamiento con antagonistas de los

receptores A<sub>2b</sub> de adenosina. (Zhou Y, et al, *Alterations in Adenosine Metabolism and Signaling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis*. 2010, PLoS ONE 5(2): e9224. doi:10.1371/journal.pone.0009224; Varani K et al, *Alteration of adenosine receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Feb 15: 173 (4):398-406).

c) Hipertensión pulmonar

La Hipertensión pulmonar (HP) fue inicialmente clasificada como primaria (idiopática) o secundaria, dependiendo de la presencia o ausencia de causas identificables como factores de riesgo. La actual clasificación fue adoptada en 2008 e incluye cinco grupos. Ver, por ejemplo, Simonneau et al, *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*, 2009, J Am Coll Car dio, 54(1):S43-54.

Una variedad de factores contribuyen a la patogénesis de la HP, incluyendo la proliferación de células pulmonares, los cuales contribuyen a la remodelación vascular. Por ejemplo, la remodelación vascular pulmonar se produce principalmente por la proliferación de células endoteliales arteriales y células musculares lisas de los pacientes con HP. (Steiner, et al., *Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension*, 2009, Circ. Res., disponible en at <http://circres.ahajournals.org>).

Varios estudios han demostrado la proliferación de las células pulmonares, citoquinas, factores de crecimiento y quimiocinas en el suero y/o en los pulmones de los pacientes. Estas expresiones alteradas indican un posible mecanismo inflamatorio o la mediación en la patogénesis de la enfermedad. Por ejemplo, se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelina-1 (ET-1) y la citoquina inflamatoria interleuquina 6 (IL-6) está elevada en el suero y los pulmones de pacientes con HP. (A. Giaid, et al, *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*, 1993, N. Engl. J. Med, 329(26): 1967-8 y Steiner, et al., *Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension*, 2009, Circ. Res., disponible en <http://circres.ahajournals.org>).

Otros autores relacionan el papel de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina en la hipertensión pulmonar, identificando un nuevo mecanismo de progresión de la enfermedad y apoyando el desarrollo de nuevos antagonistas de dichos receptores, para el tratamiento de esta enfermedad, asociada por ejemplo a enfermedades intersticiales de los pulmones. (Karmouty-Quintana, H et al, *The A<sub>2b</sub> adenosine receptor modulates pulmonary*

*hypertension associated with interstitial lung disease*. 2012, FASEB J. June; 26(6): 2546–2557).

Otros estudios sugieren el uso de estos antagonistas en modelos animales con el fenotipo de HP, ya que dichos antagonistas son capaces de detener los daños en los pulmones de los animales. (Karmouty-Quintana H, et al., *ADORA<sub>2B</sub> and Hyaluronan modulate Pulmonary Hypertension associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, July 2013).

d) Fibrosis Pulmonar Idiopática

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), está caracterizada por un inicio insidioso de disnea o tos. Sin embargo, un subgrupo de pacientes tiene una corta duración de los síntomas, con rápida progresión hacia la etapa terminal de la enfermedad.

Un estudio reciente demostró que los ratones con deficiencia parcial en la enzima adenosina-deaminasa, mostraron una regulación positiva de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina, desarrollando fibrosis pulmonar espontánea y progresiva y murieron a causa de la dificultad respiratoria. (Chunn JL et al, *Partially adenosine deaminase-deficient mice develop pulmonary fibrosis in association with adenosine elevations*, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006 Mar; 290 (3):L579-87). Los resultados anteriores sugieren un posible papel regulador de la adenosina y sus receptores en la FPI. (Selman M et al, *Accelerated Variant of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Clinical Behavior and Gene Expression Pattern*, 2007, PLoS ONE 2(5): e482. doi:10.1371/journal.pone.0000482 y sus referencias).

Otros estudios han demostrado que los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la fibrosis intersticial, entre otras enfermedades pulmonares crónicas, probablemente debido a la capacidad de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina para estimular la producción de IL-6, y que estos receptores pueden estimular la fibrosis indirectamente en el pulmón. (Cronstein, BN, 2011, *Adenosine receptors and fibrosis: a translational review*, F1000 Biology Reports 2011, 3:21). Por otra parte, se ha demostrado el efecto protector de los antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina en la fibrogénesis pulmonar, verificando dicho efecto en el modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, lo que sugiere que dichos receptores de adenosina pueden ser una opción terapéutica en el tratamiento de la fibrosis pulmonar. (Edwin SL et al, *Adenosine in fibrosis*, Mod Rheumatol. 2010 April; 20(2): 114–122).

**Potencial de los antagonistas de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina en Oncología**

Los receptores de adenosina se encuentran aumentados en diversas células tumorales. La activación de los receptores por ligandos específicos, agonistas o antagonistas, modulan el

crecimiento del tumor a través de una serie de vías de señalización. Específicamente, el receptor de adenosina A<sub>2b</sub> no se estimula en virtud de los niveles fisiológicos de la adenosina, por lo tanto, puede desempeñar un papel importante en condiciones asociadas con un alto nivel o liberación masiva de adenosina, tal como ocurre en la isquemia o en el desarrollo de tumores, donde se observa con frecuencia la aparición de hipoxia. Actualmente se han descrito varios mecanismos por los cuales los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina podrían estar involucrados en el desarrollo y progresión de tumores. (Fishman P et al, *Adenosine Receptors and Cancer*, Handb Exp Pharmacol. 2009; (193): 399–441).

Por ejemplo, en el caso del cáncer de mama, se ha descrito que los antagonistas de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina tienen un efecto tóxico sobre las células de tumor de mama que sobre-expresan el antígeno-1 Fos (Fra-1), un antígeno que ha demostrado ser clave en el desarrollo de metástasis en el cáncer de mama. (Desmet C J et al, *Identification of a pharmacologically tractable Fra-1/ ADORA2B axis promoting breast cancer metastasis*, PNAS, March 26, 2013, vol. 110, no. 13, page 5139–5144).

Además, hay estudios que sugieren que los antagonistas de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina selectivos, pueden ser útiles como potenciales nuevos productos terapéuticos en la inhibición del crecimiento de células de cáncer de próstata. (Wei Q et al, *A<sub>2B</sub> adenosine receptor blockade inhibits growth of prostate cancer cells*, Purinergic Signalling (2013), 9:271–280).

Relacionados con el melanoma, nuevas evidencias sugieren que el receptor A<sub>2b</sub> de adenosina está implicado en la progresión tumoral en algunos modelos murinos de tumores. Por ejemplo, se ha evidenciado que el bloqueo farmacológico del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina invierte la supresión inmune en el microambiente tumoral y conduce a un retraso significativo del crecimiento de melanomas, señalando que los antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2b</sub> podrían ser útiles como adyuvantes en el tratamiento del melanoma. (Iannone, R et al, *Therapeutic Potential of PSB1115 in Melanoma*, Neoplasia, 2013, Vol. 15, No. 12).

### **Potencial de los antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina en los trastornos metabólicos**

En el caso de los trastornos metabólicos, por ejemplo en la obesidad, los estudios muestran la función del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina en la mediación de la homeostasis metabólica, correlacionando los resultados con los pacientes obesos, e identificando al receptor A<sub>2b</sub> de adenosina como un regulador importante en la dieta alta en colesterol, característica de la diabetes inducida tipo II, apuntando así su potencial terapéutico. (Johnston-Cox H, et al, *The*

*A<sub>2b</sub> Adenosine Receptor Modulates Glucose Homeostasis and Obesity*. 2012. PLoS ONE 7(7): e40584. doi:10.1371/journal.pone.0040584).

Otros estudios indican que la adenosina y los receptores de adenosina están implicados en la homeostasis de la glucosa. Hoy en día se ha establecido que dichos receptores son dianas razonables para la terapia anti-diabética. En particular, los antagonistas de los receptores A<sub>2b</sub> de adenosina han mostrado un potencial antidiabético principalmente por el aumento de los niveles de insulina en plasma en condiciones cuando los niveles de adenosina estaban elevados in vivo, y aumentaron la liberación de insulina *in vitro*. (Rusing, D et al, *The impact of adenosine and A<sub>2b</sub> receptors on glucose homeostasis*, J Pharm Pharmacol. 2006 Dec; 58(12):1639-45).

**Potencial de los antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina en el sistema nervioso central**

Recientemente se ha señalado que el receptor A<sub>2b</sub> de adenosina modula diferentes procesos fisiológicos y patológicos en el cerebro, basando básicamente su rol terapéutico en la baja afinidad que tiene dicho receptor por la adenosina, ya que este es activado cuando las concentraciones de adenosina alcanzan concentraciones del orden de los micromolares, por lo que especialmente en la progresión de las enfermedades neurodegenerativas pueden desempeñar un importante papel. (Popoli, P, Peponi, R, *Potential Therapeutic Relevance of Adenosine A<sub>2B</sub> and A<sub>2A</sub> Receptors in the Central Nervous System*, CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2012, Volume 11, Number 6, September 2012, pp. 664-674(11)).

**Potencial de los ligandos del receptor MT<sub>3</sub> de melatonina en el tratamiento de diversas patologías**

El receptor MT<sub>3</sub> de melatonina fue descubierto en 1988 por Duncan y col (Duncan MJ, et al, *2-[125I] iodomelatonin binding sites in hamster brain membranes: pharmacological characteristics and regional distribution*. Endocrinology 1988, 122:1825–1833). Dicho receptor tiene una baja afinidad por la melatonina en comparación con los otros dos receptores conocidos MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>.

Actualmente es bien conocido el rol de la melatonina en muchos procesos fisiopatológicos, así como en el control del ritmo circadiano; sin embargo, la melatonina posee una vida media corta, siendo rápidamente metabolizada. Por lo tanto, se hace necesario disponer de

análogos de melatonina más estables y con efectos terapéuticos superiores o los de la hormona en sí.

Hoy en día es bien conocido que los ligandos del sistema melatoninérgico poseen importantes propiedades farmacológicas en relación con el sistema nervioso central como ansiolíticos y antipsicóticos (Lewis, AJ et al, *Neuropharmacology of pineal secretions*, Drug Metabol Drug Interact. 1990; 8 (3-4): 247-312), para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Erllich, SS et al, *The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance*, J Neurosurg, 1985, 63, 321-341) y para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Skene, DJ et al, *Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease*, Brain Research, 1990, Sep 24, 528 (1): 170-4).

Estos compuestos han demostrado también actividad en relación a ciertos tipos de cáncer (*Melatonin-Clinical Perspectives*, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), diabetes (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), y en el tratamiento de la obesidad (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Como se ha dicho antes, la melatonina está implicada tanto en la sincronización del biorritmo como en la neuroprotección debido al stress oxidativo. Actualmente varios estudios relacionan el receptor MT<sub>3</sub> de melatonina con la enzima quinona reductasa 2 (QR<sub>2</sub>) (Boutin JA et al, *Studies of the melatonin binding site location onto quinone reductase 2 by directed mutagenesis*, Arch Biochem Biophys. 2008 Sep 1; 477 (1):12-9 y sus referencias), (Nosjean, O et al, *Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2*, J Biol Chem. 2000 Oct 6; 275 (40):31311-7).

Dicha enzima quinona reductasa 2 (QR<sub>2</sub>) es una flavoproteína que cataliza la reducción de sus sustratos y potencia la producción de quinonas dañinas y moléculas oxígeno-reactivas. Varios estudios publicados demuestran que esta enzima se encuentra alterada en pacientes que sufren desórdenes neurológicos, como la enfermedad de Parkinson (Fu, Y et al, *Quinone Reductase 2 Is a Catechol Quinone Reductase*, Biol Chem. 2008 August 29; 283(35): 23829–23835) y la enfermedad de Alzheimer, evidenciándose en este último caso que pacientes que padecen dicha enfermedad, poseen unos niveles de QR<sub>2</sub> notablemente más elevados que los sujetos controles, sugiriendo el rol de esta enzima en la progresión de la enfermedad, debido a un incremento en los niveles de quinonas tóxicas, con la consecuente pérdida de las funciones cognitivas. (Hashimoto, T et al, *Increased*

*hippocampal quinone reductase 2 in Alzheimer's disease*, Neurosci Lett. 2011 Sep 8; 502(1):10-2).

En un estudio reciente se ha demostrado la sobreexpresión de la quinona reductasa 2 (QR<sub>2</sub>) en modelos animales de déficit de aprendizaje y amnesia inducida. La enzima QR<sub>2</sub> es una flavoproteína citosólica que cataliza la reducción de sus sustratos y aumenta la producción de quinonas perjudiciales y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que se asocia con deficiencias en el aprendizaje y en la memoria, asociadas a la edad, así como con la progresión de la enfermedad de Alzheimer. R ratones adultos que carecen de la enzima QR<sub>2</sub> (*knock-out* QR<sub>2</sub>) demostraron tener mejoradas las capacidades de aprendizaje en diversas tareas, lo que sugiere un papel importante para la enzima QR<sub>2</sub> en conductas cognitivas, representando los inhibidores de dicha enzima una nueva estrategia terapéutica hacia el tratamiento de déficits de aprendizaje, especialmente observados en cerebros envejecidos. (Benoit CE et al, *Loss of quinone reductase 2 function selectively facilitates learning behaviours*, The Journal of Neuroscience, 2010, September 22, 30(38):12690 –12700 y sus referencias).

Otros autores han publicado el efecto del resveratrol, un compuesto polifenólico presente en las uvas, el vino tinto, el maní, entre otros, sobre la enzima QR<sub>2</sub>, en el tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, demostrando que la capacidad antioxidante total del tejido se redujo por efecto de la bleomicina en comparación con el grupo control y que aumentó por efecto de resveratrol, proporcionando así evidencias de que el resveratrol tiene un potencial prometedor en el tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratas. (Akgedik, R et al, *Effect of Resveratrol on Treatment of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats*, Inflammation, October 2012, Vol. 35, No. 5).

Adicionalmente se ha demostrado que el resveratrol tiene una alta afinidad por dicha enzima quinona reductasa 2 (QR<sub>2</sub>), indicando que la inhibición de la enzima QR<sub>2</sub> por el resveratrol puede proteger a las células contra varios procesos patológicos asociados con el cáncer. (John SE et al, *Design, synthesis, biological and structural evaluation of functionalized resveratrol analogues as inhibitors of quinone reductase 2*, Bioorg Med Chem, 2013, Oct 1;21(19):6022-37).

Otros estudios han sugerido que la enzima quinona reductasa 2 podría jugar un papel importante en la regulación del proceso de oxidación de las catecolaminas, las cuales pueden estar implicadas en la etiología de la enfermedad de Parkinson. (Fu, Y et al,

*Quinone Reductase 2 Is a Catechol Quinone Reductase*, Biol Chem. 2008 August 29; 283(35): 23829–23835).

En relación con la literatura de patentes, hay documentos que divulgan nuevos compuestos como antagonistas del receptor  $A_{2b}$  de adenosina. Por ejemplo, la solicitud de patente WO 2006/044610 divulga un método para el tratamiento y prevención de la remodelación de las vías aéreas y/o inflamación pulmonar por administración de antagonistas del receptor  $A_{2b}$  de adenosina, a mamíferos que están genética o medioambientalmente predispuestos a dicha enfermedad. Dicha solicitud de patente divulga un compuesto que inhibe la inflamación pulmonar y reduce el número de células inflamatorias, así como las citoquinas pro-inflamatorias y quimiocinas en el líquido de lavado broncoalveolar. Así, estos resultados proporcionan un fuerte apoyo para la hipótesis de que los antagonistas del receptor  $A_{2b}$  de adenosina podrían ser agentes terapéuticos prometedores en el tratamiento no sólo del asma y la EPOC, sino también de la fibrosis pulmonar.

Otro documento, la solicitud de patente WO 2005/070926 da a conocer un doble antagonista de los receptores  $A_{2b}/A_3$ , de tipo amino-tiazol, útil para el tratamiento de una afección mediada por la activación del receptor  $A_{2b}$  de adenosina.

Otros autores sugieren la aplicación de antagonistas de los receptores  $A_{2b}$  de adenosina para el tratamiento de trastornos neurológicos, como la enfermedad de Alzheimer, la hipervascularización, y los trastornos de hipersensibilidad de tipo I. (WO 2004/106337, WO 2006/138376).

Por otra parte, la solicitud de patente WO 2005/012282 divulga compuestos útiles en el tratamiento de trastornos del sistema melatoninérgico, tales como el estrés, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la obesidad, la diabetes, entre otras. Los compuestos descritos en este caso exhiben una alta afinidad por receptores de la melatonina y una selectividad importante para los sitios de unión de tipo  $MT_3$ . Diferentes tipos de compuestos con actividades similares son descritos en los documentos de patentes EP1466604, FR2823153 y FR2821843

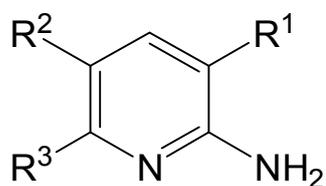
Los compuestos que poseen tanto actividad de inhibición de los receptores  $MT_3$  de melatonina, como actividad antagonista de los receptores  $A_{2b}$  de adenosina son altamente deseables puesto que tales compuestos bifuncionales mejorarían enfermedades conocidas de ser susceptibles de mejora mediante el tratamiento con un antagonista del receptor  $A_{2b}$  de adenosina y que también se sabe que son susceptibles de mejora por la inhibición del receptor  $MT_3$  de la melatonina, a través de dos modos independientes de acción, mientras

que tienen farmacocinética de una sola molécula. Esto podría producir un aumento de la eficacia con índice terapéutico similar (es decir, la cantidad de agente terapéutico que causa efecto terapéutico a la cantidad que causa toxicidad) a los agentes individuales o una eficacia similar con un índice terapéutico superior.

- 5 Ejemplos de enfermedades conocidas de ser susceptibles de mejora mediante el tratamiento con un antagonista del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y también conocidas por ser susceptibles de mejora por inhibición del receptor de la melatonina MT<sub>3</sub> son las enfermedades respiratorias tales como fibrosis pulmonar, trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer, trastornos metabólicos como la diabetes de tipo II y el cáncer.
- 10 Además los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y potentes ligandos del receptor MT<sub>3</sub> melatonina.

### Objeto de la invención

En uno de sus aspectos (aspecto 1), la presente invención se refiere a derivados de piridina de fórmula (I):



15

(I)

en la que:

- R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- R<sup>2</sup> representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;
- R<sup>3</sup> representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

25

N-óxidos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición que el compuesto (I) no es ninguno del grupo que consiste en:

- 5-(piridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina

- 5-(piridin-3-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina
- 5-(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina
- 5-(4-metilpiridin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina

Otros aspectos de la presente invención son:

5 Aspecto 2) procedimientos para la preparación de los compuestos del aspecto 1,

Aspecto 3) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto del aspecto 1,

Aspecto 4) composiciones farmacéuticas de acuerdo con el aspecto 3, que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de Pirferidone, Nintendanib, el antagonista AM152 del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA<sub>1</sub>), agonistas de dopamina tales como L-Dopa, ropinirole o pramiprexole, inhibidores de la enzima Monoxigenasa B (MAO-B) tales como Seleginina o Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa tales como la Galantamina, Rivastigmina, Donepezilo o Tacrina.

Aspecto 5) el uso de los compuestos del aspecto 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que pueden mejorar por antagonismo del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y/o por la inhibición del receptor MT<sub>3</sub> de la melatonina,

Aspecto 6) métodos para el tratamiento de enfermedades que pueden mejorar por antagonismo del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y/o por la inhibición del receptor MT<sub>3</sub> de la melatonina, mediante la administración de los compuestos del aspecto 1 o las composiciones farmacéuticas de los aspectos 2 ó 3 a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, y

Aspecto 7) productos de combinación de los compuestos del aspecto 1 con un agente terapéutico seleccionado de entre Pirferidone, Nintendanib, el antagonista AM152 del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA<sub>1</sub>), agonistas de dopamina tales como L-Dopa, ropinirole o pramiprexole, inhibidores de la enzima Monoxigenasa B (MAO-B) tales como Seleginina o Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa tales como la Galantamina, Rivastigmina, Donepezilo o Tacrina.

Como se ha dicho antes, los derivados de piridina de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejorar por el tratamiento con antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y/o por la inhibición del receptor MT<sub>3</sub> de la melatonina. Tales enfermedades son, por ejemplo, enfermedades respiratorias agudas o crónicas, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad de la fibrosis pulmonar idiopática, trastornos metabólicos, tales como la

obesidad, la diabetes y la aterosclerosis, el cáncer y enfermedades neurológicas, tales como demencia senil, enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

5 En consecuencia, los derivados de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables ó N-óxidos de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y/o sales de los mismos, se pueden usar en un método de tratamiento de estados patológicos o enfermedades del cuerpo humano, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad eficaz de los derivados de piridina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

Como se usa aquí, el término átomo de halógeno comprende átomos de cloro, flúor, bromo o de yodo; típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo. El halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

15 Tal como se utiliza aquí, el término haloalquilo se utiliza para designar un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos ó tres átomos de halógeno. Preferiblemente, los átomos de halógeno se seleccionan del grupo que consiste en átomos de flúor o de cloro. En una realización preferida, los grupos haloalquilo son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro.

20

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se utiliza para designar radicales de hidrocarburo lineales o ramificados (C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>) con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1, 1-dimetilpropilo, 1,2-  
25 dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, los radicales 2-metilpentilo y 3-metilpentilo. Preferiblemente el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término cicloalquilo abarca grupos  
30 hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo pueden tener un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individuales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras de anillos múltiples tales como adamantilo, biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo,  
35 (2,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il).

También se consideran incluidos en la definición del término cicloalquilo los grupos carbocíclicos tal como se definen en el párrafo anterior que están condensados con un grupo arilo, por ejemplo indano y similares.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se utiliza para designar radicales que contienen un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno (C<sub>2</sub>H<sub>2n+1</sub>-O-). Radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

10

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término cicloalcoxi se utiliza para designar radicales que contienen un grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> unidos a un átomo de oxígeno.

15 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término anillo heteroarilo de seis miembros se utiliza para designar un anillo heteroaromático de seis miembros que contiene carbono, hidrógeno y uno o más átomos de nitrógeno. Dichos radicales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>. Los radicales  
20 preferidos son piridilo y pirimidinilo opcionalmente sustituido. Cuando un radical heteroarilo lleva 2 ó más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, algunos de los átomos, radicales, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, cadenas o ciclos pueden estar o no sustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, con lo cual los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales no sustituidos, cadenas o ciclos se sustituyen por átomos  
30 químicamente aceptables, radicales, cadenas o ciclos. Cuando dos o más sustituyentes están presentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable se usa para designar sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos  
35 farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, ácido bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos

orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino y bases orgánicas (por ejemplo, sodio o potasio) y de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), por ejemplo aminas de alquilo, arilalquilo aminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario, en los que un equivalente de un anión ( $X^{-n}$ ), en el que  $-n$  indica la carga negativa del anión y puede ser  $-1$ ,  $-2$  o  $-3$ , típicamente  $-1$ , se asocia con la carga positiva del átomo de N.  $X^{-n}$  puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.  $X^{-n}$  es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente  $X^{-n}$  es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

De acuerdo con una realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I),  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. En una realización preferida,  $R^1$  representa un átomo de halógeno. En una realización aún más preferida  $R^1$  representa un átomo de cloro o de bromo.

De acuerdo con otra forma de realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I),  $R^2$  representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_6$  lineal o ramificado y cicloalcoxi  $C_3-C_{12}$ .

En una realización más preferida,  $R^2$  representa un anillo de heteroarilo de seis miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_6$  lineal o ramificado y cicloalcoxi  $C_3-C_{12}$ .

35

En otra realización preferida, R<sup>2</sup> representa un grupo piridil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

5

En una realización más preferida, R<sup>2</sup> representa un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno. En una realización aún más preferida, R<sup>2</sup> representa un grupo fluoro-piridil opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

10

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de la fórmula (I) R<sup>3</sup> representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupos cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

15

En una realización más preferida R<sup>3</sup> representa un anillo de heteroarilo de seis miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

20

En una realización preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de entre piridil y pirimidinil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

25

En una realización más preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo 3-piridil o un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

30

En una realización más preferida, R<sup>3</sup> representa un grupo 3-piridil o un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado. En una forma de realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R<sup>1</sup> representa un átomo de cloro o bromo, R<sup>2</sup> representa un

35

grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de flúor y R<sup>3</sup> representa un grupo 3-piridil o 4-piridil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado.

5 Compuestos individuales particulares de la presente invención incluyen:

5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,

5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,

6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina,

5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,

10 6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,

6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,

5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,

6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,

6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,

15 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,

5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,

5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,

5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,

5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,

20 3-cloro-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,

3-bromo-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,

3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,

3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,

3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina,

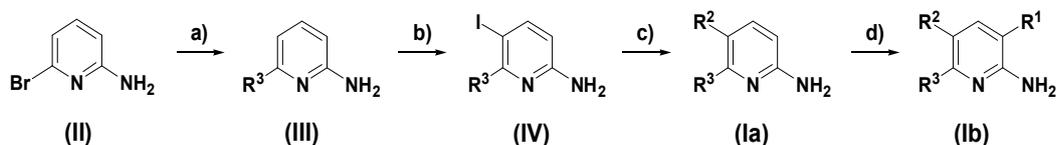
25 3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina,

3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,

- 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 5 3-bromo-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 10 3-cloro-6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 15 3-cloro-5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante el uso de los procedimientos descritos a continuación. Para facilitar la descripción de los procedimientos,  
 20 se han utilizado ejemplos concretos, lo cual no restringe en modo alguno el alcance de la presente invención. La síntesis del compuesto de fórmula general (I) se resume en el Esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (Ia) en el esquema anterior son compuestos según la presente invención en los que el sustituyente  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y los compuestos de fórmula (Ib) en dicho esquema son compuestos según la presente invención en los que el sustituyente  $R^1$  es un átomo de halógeno. Por lo demás, los grupos  $R^2$  y  $R^3$  son grupos tal como se definen para los compuestos de la presente invención, es decir anillos heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituidos.

Reactivos y condiciones:

Etapas (a): derivado de ácido borónico o boronato de  $R^3$ ,  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ ,  $Cs_2CO_3$ , dioxano/ $H_2O$ , 24h, 100° C.

10 Etapas (b) NIS, AcOH, Temperatura ambiente.

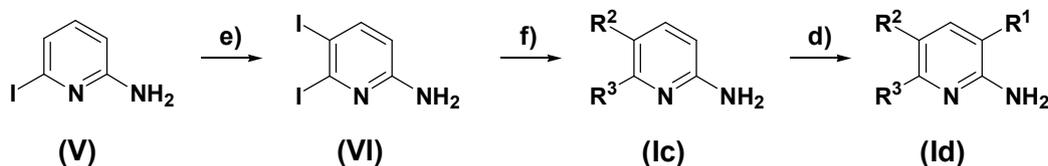
Etapas (c) ácido borónico o derivado boronado de  $R^2$ ,  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ ,  $Cs_2CO_3$ , dioxano/ $H_2O$ , 24h, 100 ° C.

Etapas (d) NBS ó NCS, DMF, Temperatura ambiente.

Los derivados de fórmula general (I) se preparan en varias etapas partiendo de los derivados 6-bromopiridin-2-amina de fórmula (II) comercialmente disponibles, de acuerdo con el Esquema 1. El reactivo de partida (II) se hace reaccionar por una acoplamiento de tipo Suzuki con ácido borónico o derivado boronado de  $R^3$  usando un catalizador de paladio tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) , complejo con diclorometano ( $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ ) en dioxano en presencia de una solución acuosa de una base tal como carbonato de cesio y a temperaturas entre 25° C y 110° C para proporcionar compuestos de fórmula (III). La yodación de los derivados de fórmula (III) utilizando N-yodosuccinimida en disolventes polares tales como ácido acético glacial y temperaturas que varían de 0° C a 50° C proporciona los compuestos de la fórmula (IV). Estos productos se hacen reaccionar por un acoplamiento adicional de tipo Suzuki similar al primer paso con un ácido borónico correspondiente o derivado boronado de  $R^2$  bajo los procedimientos estándar para la reacción catalizada por paladio descrita anteriormente para dar compuestos de fórmula (Ia), que son también el objeto de la presente invención cuando  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno. Después de la halogenación del derivado (Ia) utilizando un agente halogenante (tal como N-cloro,- N-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida o 1-fluoro-4-metil-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato), N-fluoro-N'-metil-trietilendiamine bis(tetrafluoroborato) en disolventes apróticos polares tales como DMF y temperaturas que varían de 0° C a 50° C proporciona compuestos de fórmula (Ib), que son el objeto de la presente invención.

Para sintetizar los compuestos de fórmula (I) cuando los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  son iguales, puede utilizarse la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 2.

Esquema 2



- 5 Los compuestos de fórmula (Ic) en el esquema anterior son compuestos según la presente invención en los que el sustituyente  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y los compuestos de fórmula (Id) en dicho esquema son compuestos según la presente invención en los que el sustituyente  $R^1$  es un átomo de halógeno. Además los grupos  $R^2$  y  $R^3$  son grupos tal como se definen para los compuestos de la presente invención, es decir anillos heteroarilo de seis
- 10 miembros opcionalmente sustituidos pero con la condición de que ambos grupos son idénticos.

Reactivos y condiciones:

Etapas (e): NIS, DMF, Temperatura ambiente.

- 15 Etapas (f): ácido borónico o derivado boronado de  $R^2$  ( $R^2$  que es igual a  $R^3$ ),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$ , 24h,  $100^\circ\text{C}$ .

Etapas (d): NCS o NBS, DMF, Temperatura ambiente.

- Los compuestos de fórmula (VI) se obtienen mediante la yodación del derivado (V) utilizando N-yodosuccinimida en DMF a temperaturas que van de  $0^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ . Estos derivados diyodados de fórmula (VI) se hacen reaccionar mediante un acoplamiento de tipo Suzuki con
- 20 los ácidos borónicos o derivados correspondientes en virtud de los procedimientos estándares en una reacción catalizada por paladio para proporcionar los compuestos de fórmula (Ic), que son también el objeto de la presente invención cuando  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno. La introducción de un átomo de halógeno se realiza de manera análoga a la reacción de halogenación descrita anteriormente en la reacción (d) en el
- 25 Esquema 1 para dar los compuestos de fórmula (Id), que son el objeto de la presente invención.

### Actividad farmacológica

Ensayo de unión de competición de radioligando del receptor de adenosina subtipo  $A_{2b}$

El ensayo de unión del receptor de adenosina subtipo A<sub>2b</sub> se llevó a cabo empleando una fuente humana recombinante (HEK-293 células) y [<sup>3</sup>H] DPCPX como radioligando, de acuerdo con el ensayo descrito por Fredholm et al. (Unión Internacional de Farmacología XXV nomenclatura y clasificación de los receptores de adenosina, Pharmacol Rev. 2001 diciembre; 53 (4): 527-52).

#### Estudio de unión a sitios de melatonina MT<sub>3</sub>

Los experimentos de unión a sitios de MT<sub>3</sub> se llevó a cabo en membranas de cerebro de hámster utilizando [<sup>125</sup>I] 2-yodomelatonina como radioligando de acuerdo con el protocolo descrito por Pickering, DS et al. (Pickering, DS et al, 1990, Caracterización farmacológica de sitios de unión de melatonina en el hipotálamo de hámster sirio, Eur J Pharmacol 1990 3 Ene;. 175 (1):71-7).

#### **Resultados**

La Tabla 1 muestra la actividad de los receptores de adenosina A<sub>2a</sub> y A<sub>2b</sub> (valores de Ki) y los valores de IC<sub>50</sub> del receptor MT<sub>3</sub> de melatonina de algunos compuestos de la presente invención.

**Tabla 1**

Compuestos	Ejemplos	hA <sub>2b</sub> ,Ki (nM)	hA <sub>2a</sub> ,Ki (nM)	IC <sub>50</sub> MT <sub>3</sub> (nM)
3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina	19	34,5	500	130
3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina	20	46,1	300	140
3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina	21	23,9	4800	98

Como se puede ver a partir de los resultados descritos en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas del receptor A<sub>2b</sub> de adenosina y del receptor MT<sub>3</sub> de melatonina, y muestran selectividad frente al receptor A<sub>2a</sub> de adenosina.

Los derivados de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante el tratamiento con un antagonista de un

receptor de adenosina, en particular, son susceptibles de mejorar por tratamiento con antagonista del receptor de adenosina  $A_2b$  y por inhibición del receptor  $MT_3$  de melatonina. Tales enfermedades son, por ejemplo, enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y cáncer.

- 5 En consecuencia, los derivados de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y/o sales de los mismos, se pueden usar en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano, que comprende administrar a un sujeto que requiere tal tratamiento una cantidad eficaz del derivado 2-amino piridina de fórmula (I) de la invención o una sal  
10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de 2-amino piridina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con, otros agentes terapéuticos, un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente  
15 activo puede comprender 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y si debe hacerse una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que se mezclan con el compuesto activo o sales de tal compuesto, para formar las composiciones de esta invención, son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependen, entre otras cosas, del método deseado de administración de las composiciones.  
20

Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para administración inyectable y por vía oral. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos  
25 sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvo seco, o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, que contienen todos el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

30 Los diluyentes que pueden usarse en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa para formar jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que puede o no ser liofilizada y que pueden disolverse en medios acuosos exentos de pirógenos u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

10 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosis diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. A continuación se dan a modo de ilustración y de ninguna manera limitan el alcance de la invención. La síntesis de los compuestos de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que incluyen la preparación de los compuestos intermedios, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

#### **Abreviaciones:**

A lo largo de la presente solicitud se utilizan las siguientes abreviaciones para las que se proporciona a continuación sus definiciones:

AcOH: Ácido acético

DMF: Dimetilformamida

DPCPX: 8-Ciclopentil-1,3-dipropilxantina

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

25 HEK-293: Células humanas embriónicas de riñón 293

NBS: N-bromo succinimida

NCS: N-cloro succinimida

NIS: N-iodo succinimida

#### **Ejemplos**

**General.** Reactivos, disolventes y productos de partida se adquirieron de fuentes comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación a vacío usando un rotavapor Büchi. Cuando se indica, los productos de reacción se purificaron por cromatografía "flash" en gel de sílice (40-63 micras) con el sistema de disolvente indicado.

5 Los datos espectroscópicos se midieron en un espectrómetro Varian Mercury 400. Los puntos de fusión se midieron en un instrumento Büchi 535. El HPLC-MS se realizó en un instrumento Gilson equipado con una bomba Gilson 321 de pistón, un desgasificador de vacío Gilson 864, un módulo de inyección Gilson 189, un Gilson divisor 1/1000, una bomba Gilson 307, un detector Gilson 170, y un detector Thermoquest Fennigan aQa.

### 10 **Intermedio 1: 6-bromo-5-yodopiridin-2-amina**

N-yodosuccinimida (0,256 g, 1,16 mmol) se añadió a una solución de 6-bromopiridin-2-amina (0,2 g, 1,16 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtiene un sólido negro, que al lavarse varias veces con agua se torna color beige. El compuesto obtenido (0,325 g, 77%) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,25 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 7,68 (d, 1H).

15

HPLC-MS: Rt 3,223 m/z 300,8 (MH<sup>+</sup>).

### **Intermedio 2: 5,6-diiodopyridin-2-amina**

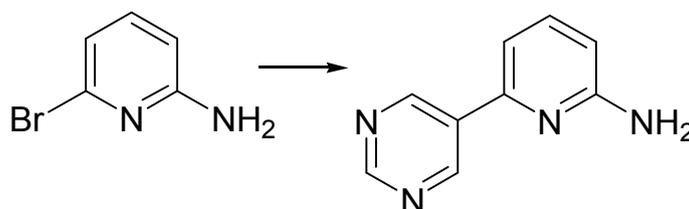
El intermedio 2 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el Intermedio 1 partiendo de 6-iodopyridin-2-amina.

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,26 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,54 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,373 m/z 346,8 (MH<sup>+</sup>).

### **Intermedio 3: 6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**



25 Una mezcla de 6-bromopiridin-2-amina (0,5 g, 2,89 mmol) y (pirimidin-5-il) pinacolester borónico (0,80 g, 3,9 mmoles), [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0,047 g, 0,057 mmoles) y solución de carbonato de cesio acuoso 2 M (3 ml) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a 110 ° C y se dejó agitar 20 horas. La

mezcla se enfrió, se filtró sobre celite para retirar los restos de paladio y después se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de hidróxido sódico 1M. La fase orgánica se dividió adicionalmente con bicarbonato de sodio y brine. La fase orgánica final se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. El residuo precipita como un sólido negro usando pentano  
5 (0,671 g, 65%), y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,20 (s, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (s, 2H).

HPLC-MS: Rt 1,718 m/z 173,1 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes intermedios 4 a 11 se sintetizaron a partir de 6-bromopiridin-2-amina usando  
10 el procedimiento descrito para el Intermedio 3, y el ácido borónico correspondiente o derivado boronado:

**Intermedio 4: 6-(piridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,09 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

15 HPLC-MS: Rt 2,229 m/z 172,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 5: 6-(5-fluoropiridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,17 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,06 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,420 m/z 190,1 (MH<sup>+</sup>).

20 **Intermedio 6: 6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,89 (s, 3H), 6,11 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,406 m/z 202,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 7: 6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]piridin-2-amina**

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,25 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,46 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,213 m/z 240,1 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 8: 6-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,15 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,62 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,146 m/z 172,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 9: 6-(5-cloropiridin-3-il)piridin-2-amina**

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,17 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 8,42 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,12 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,830 m/z 206,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 10: 6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3,89 (s, 3H), 6,01 (s, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H).

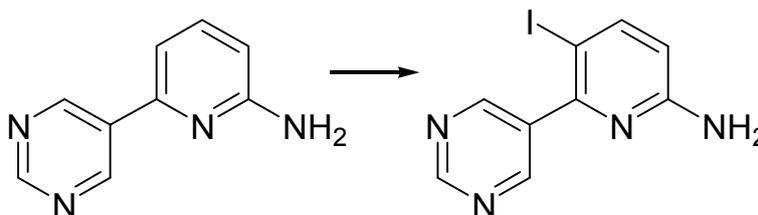
HPLC-MS: Rt 2,779 m/z 202,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 11: 6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,20 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

15 HPLC-MS: Rt 2,380 m/z 190,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 12: 5-yodo-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**



N-yodosuccinimida (0,796 g, 3,54 mmol) se añadió a una solución de 6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina (0,67 g, 3,9 mmol) en ácido acético glacial (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 4 horas. El ácido se evaporó a presión reducida y el residuo se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se eliminó y un sólido de color marrón se obtuvo por lavado con agua que se purificó por columna (97:3 diclorometano:metanol). El compuesto purificado fue un sólido de color beige (0,531 g, 25 47,5%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,36 (d, 1H), 6,43 (s, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,94 (s, 2H), 9,21 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,441 m/z 299,0 ( $\text{MH}^+$ ).

Los siguientes intermedios 13 a 20 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el Intermedio 12, pero partiendo de la correspondiente piridin-2-amina 6-sustituída.

**Intermedio 13: 5-yodo-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,30 (d, 1H), 6,32 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,66 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,817 m/z 297,9 ( $\text{MH}^+$ ).

10 **Intermedio 14: 6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-yodopiridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,33 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,60 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,086 m/z 315,9 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 15: 5-yodo-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3,86 (s, 3H), 6,31 (d, 1H), 6,33 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,29 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,990 m/z 327,9 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 16: 6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-yodopiridin-2-amina**

20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,35 (d, 1H), 6,43 (s, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,00 (dd, 1H), 9,02 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,795 m/z 365,9 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 17: 5-yodo-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,33 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,65 (d, 2H).

25 HPLC-MS: Rt 2,744 m/z 298,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Intermedio 18: 6-(5-cloropiridin-3-il)-5-yodopiridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,33 (d, 1H), 6,37 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,65 (t, 2H).

HPLC-MS: Rt 3,426 m/z 331,9 (MH<sup>+</sup>).

**Intermedio 19: 6-(6-metoxipiridin-3-il)-5-yodopiridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,90 (s, 3H), 6,28 (d, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,81 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H).

5 HPLC-MS: Rt 3,401 m/z 328,0 (MH<sup>+</sup>).

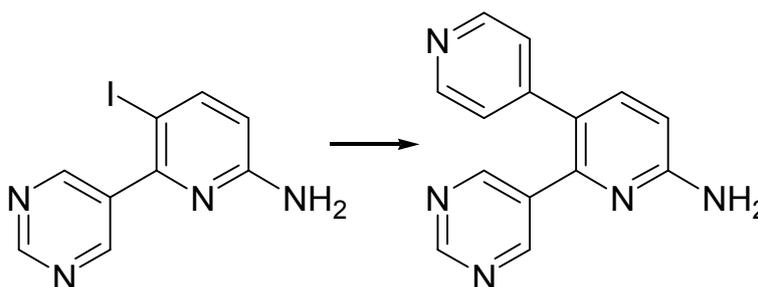
**Intermedio 20: 6-(3-fluoropiridin-4-il)-5-yodopiridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,37 (d, 1H), 6,40 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,937 m/z 315,9 (MH<sup>+</sup>).

10 **Ejemplos**

**Ejemplo 1: 5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**



Una mezcla de 5-yodo-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina (0,53 g, 1,77 mmol) y (piridin-4-il) pinacolester ácido borónico (0,91 g, 4,42 mmoles), [1, 1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (0,087 g, 0,107 mmoles) y solución de carbonato de cesio acuoso 2 M (3,6 ml) en 1,4-dioxano (14,3 ml) se calentó a 110 ° C y se agitó durante 20 horas. La mezcla se enfrió y después se repartió entre acetato de etilo y solución de hidróxido de sodio acuoso 1M. La fase orgánica se repartió con bicarbonato de sodio y brine. La fase orgánica final se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo precipita como un sólido fino rosa claro, se lavó con éter dietílico y se seca (0,286 g, 54,8%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,52 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,61 (s, 2H), 9,09 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 1,886 m/z 250,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 2: 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,61 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,62 (s, 2H), 9,10 (s, 1H).

5 HPLC-MS: Rt 2,082 m/z 268,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 3: 6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido piridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,42 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,46 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,804 m/z 249,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 4: 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,50 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,45 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,357 m/z 267,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 5: 6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**

20 El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido pirimidin-5-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,45 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,99 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 1,753 m/z 250,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 6: 6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

25 El producto se sintetizó a partir de 6-(5-fluoropiridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,57 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,534 m/z 285,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 7: 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,69 (s, 3H), 6,52 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,499 m/z 297,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 8: 6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

- 10 El producto se sintetizó a partir de 6-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,64 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,89 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,134 m/z 335,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9: 6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

- 15 El producto se sintetizó a partir de 6-(5-cloropiridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,57 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,54 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,860 m/z 301,0 (MH<sup>+</sup>).

- 20 **Ejemplo 10: 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,81 (s, 3H), 6,48 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,41 (d, 2H).

- 25 HPLC-MS: Rt 2,741 m/z 297,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 11: 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-4-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,54 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (d, 2H).

**Ejemplo 12: 5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina y el ácido 3-fluoropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,59 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,43 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,408 m/z 285,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 13: 5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 3-cloropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,46 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (dd, 2H), 8,54 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,560 m/z 283,0 ( $\text{MH}^+$ ).

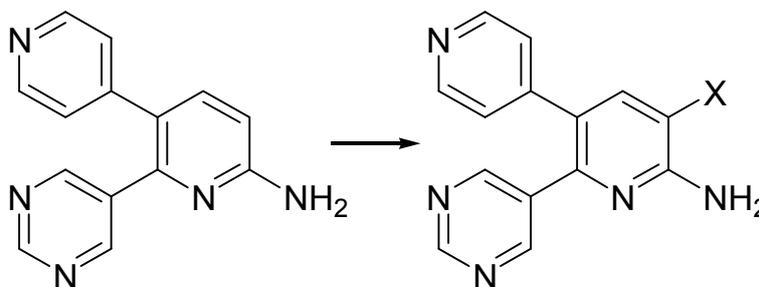
15 **Ejemplo 14: 5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-4-il)piridin-2-amina y el ácido 3-cloropiridin-4-borónico siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 1.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,48 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,15 (dd, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,57 (s, 1H).

20 HPLC-MS: Rt 2,563 m/z 283,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 15: 3-cloro-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**



N-clorosuccinimida (0,0613 g, 0,46 mmol) se añadió a una solución de 6-(piridin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina (0,135 g, 0,46 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 4 horas, a continuación se trató con una solución

de cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío para dar 0,1 g del compuesto con un 65,3%.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,88 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,62 (s, 2H), 9,10 (s, 1H).

5 HPLC-MS: Rt 2,416 m/z 284,0 ( $\text{MH}^+$ ).

Los compuestos de los ejemplos de 16 a 38 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el ejemplo 15 a partir del derivado de 2-aminopiridina-5,6-disustituido correspondiente y la correspondiente N-halosuccinimida.

**Ejemplo 16: 3-bromo-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,82 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,62 (s, 2H), 9,11 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,536 m/z 328,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 17: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,98 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,12 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,676 m/z 302,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 18: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,92 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,64 (s, 2H), 9,12 (s, 1H).

20 HPLC-MS: Rt 2,717 m/z 348,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 19: 3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,78 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,48 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,714 m/z 283,0 ( $\text{MH}^+$ ).

25 **Ejemplo 20: 3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6,72 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,48 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,810 m/z 329,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 21: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,89 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,904 m/z 301,0 (MH<sup>+</sup>).

5 **Ejemplo 22: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,81 (s, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,055 m/z 345,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 23: 3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,82 (s, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,55 (s, 2H), 9,02 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,283 m/z 284,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 24: 3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina**

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,74 (s, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,55 (s, 2H), 9,02 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,381 m/z 330,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 25: 3-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,93 (s, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,52 (d, 1H).

20 HPLC-MS: Rt 3,121 m/z 319,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 26: 3-bromo-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,87 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,52 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,199 m/z 365,0 (MH<sup>+</sup>).

25 **Ejemplo 27: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,69 (s, 3H), 6,89 (s, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,037 m/z 331,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 28: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,69 (s, 3H), 6,82 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,130 m/z 377,0 (MH<sup>+</sup>).

5 **Ejemplo 29: 3-cloro-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,01 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,92 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,678 m/z 369,0 (MH<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 30: 3-bromo-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,93 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,92 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3.769 m/z 413.0 (MH<sup>+</sup>).

15 **Ejemplo 31: 3-cloro-6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,94 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

**Ejemplo 32: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,89 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,866 m/z 301,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 33: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,85 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,48 (d, 2H).

25 HPLC-MS: Rt 2,963 m/z 347,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 34: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,81 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,329 m/z 331,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 35: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,82 (s, 3H), 6,74 (d, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

5 HPLC-MS: Rt 3,431 m/z 377,0 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 36: 3-cloro-5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,86 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,45 (d, 2H).

**Ejemplo 37: 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina**

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,90 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,63 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,120 m/z 317,0 (MH<sup>+</sup>).

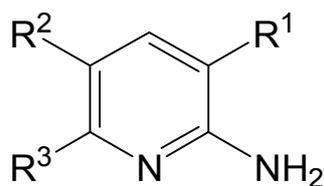
**Ejemplo 38: 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 6,86 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,46 (t, 3H), 8,59 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,118 m/z 317,0 (MH<sup>+</sup>).

## REIVINDICACIONES

1- Un compuesto de fórmula (I):



5

(I)

en la que:

- R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- 10 - R<sup>2</sup> representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;
- R<sup>3</sup> representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno,
- 15 haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>,

20 N-óxidos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición que el compuesto (I) no es ninguno del grupo que consiste en:

- 5-(piridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina
- 5-(piridin-3-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina
- 5-(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina
- 5-(4-metilpiridin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina

25 2- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>3</sup> representa un anillo heteroarilo de seis miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

- 3- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de piridil o pirimidinil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.
- 5 4- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R<sup>3</sup> se selecciona de entre un grupo 3-piridil o un grupo 4-piridil opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.
- 10 5- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R<sup>2</sup> representa un grupo piridil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y grupos cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.
- 15 6- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R<sup>2</sup> representa un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno.
- 7- Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que R<sup>1</sup> representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.
- 20 8- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> representa un átomo de cloro o un átomo de bromo, R<sup>2</sup> representa un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de flúor y R<sup>3</sup> representa un grupo que se selecciona de entre un grupo 3-piridil o 4-piridil opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.
- 25 9- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:
- 5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,  
 6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 30 6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,

- 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,  
 5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 5 3-cloro-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 10 3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,  
 15 3-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 20 3-bromo-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 25 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,  
 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina.

10- 30 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico en el que la enfermedad o estado patológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y cáncer.

- 11- Uso según la reivindicación 10 caracterizado porque el tratamiento es de una enfermedad o estado patológico seleccionado del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, obesidad, diabetes, aterosclerosis, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y
- 5 cáncer.
- 12- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 13- Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 que comprende además
- 10 una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de entre Pirferidone, Nintendanib, el antagonista AM152 de LPA<sub>1</sub>, agonistas de dopamina seleccionados de entre L-Dopa, ropinirole o pramiprexole, inhibidores de la enzima Monoxigenasa B (MAO-B) seleccionados de entre Seleginina o Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa seleccionados de entre Galantamina, Rivastigmina, Donepezilo
- 15 o Tacrina.
- 14- Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y al menos un agente terapéutico seleccionado de entre Pirferidone, Nintendanib, el antagonista AM152 de LPA<sub>1</sub>, agonistas de dopamina seleccionados de entre L-Dopa, ropinirole o pramiprexole, inhibidores de la enzima
- 20 Monoxigenasa B (MAO-B) seleccionados de entre Seleginina o Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa seleccionados de entre Galantamina, Rivastigmina, Donepezilo o Tacrina.



- ②① N.º solicitud: 201530233  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.02.2015  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1308441 A1 (EISAI CO) 07/05/2003, todo el documento, en especial ejemplos páginas 55-58 y reivindicaciones.	1-12
A	WO 2007/039297 A1 (LABORATORIOS ALMIRALL) 12/04/2007, reivindicación 14.	13,14
A	WO 2005/100353 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA) 27/10/2005, todo el documento.	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
13.06.2016

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D401/14** (2006.01)

**C07D213/73** (2006.01)

**A61K31/506** (2006.01)

**A61K31/444** (2006.01)

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

C07D, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.06.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 13,14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-12	<b>NO</b>

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

**Base de la Opinión.-**

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

**1. Documentos considerados.-**

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 1308441 A1 (EISAI CO)	07.05.2003
D02	WO 2007/039297 A1 (LABORATORIOS ALMIRALL)	12.04.2007
D03	WO 2005/100353 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA)	27.10.2005

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

La solicitud se refiere, reivindicaciones 1-9, a los derivados de 2-aminopiridina de fórmula (I) de la reivindicación 1, la composición farmacéutica que comprende estos compuestos (reivindicación 12) y su uso (reivindicaciones 10 y 11) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor A2b de adenosina y del receptor MT3 de la melatonina. Las reivindicaciones 13 y 14 se refieren a una composición farmacéutica que comprende, adicionalmente a un compuesto de fórmula (I), otro agente terapéutico.

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga (ver ejemplos páginas 55-58 y reivindicaciones) derivados de 2-aminopiridina antagonistas de los receptores de adenosina A1, A2a y A2b, los compuestos divulgados en D1 están sustituidos en las posiciones 5 y 6 por anillos heterocíclicos como los compuestos de la solicitud, además llevan un grupo nitrilo o un grupo carboxilo en la posición 3.

La única diferencia entre los compuestos de la solicitud y los divulgados en D1 es el sustituyente en posición 3, en los compuestos de la solicitud R1 (sustituyente en posición 3) puede ser H o halógeno.

Si R1 es H, los compuestos de las reivindicaciones 1-6 de la solicitud son análogos de 5,6-di(piridin-4-il)-2-aminopiridina (RN 1214323-49-5, registro en CAS en 03/2010), la sustitución de un heterociclo aromático en las posiciones 5 o 6, por ejemplo piridina por pirimidina o Cl-piridina, no implica actividad inventiva puesto que ambos heteroarilos son equivalentes y no es preciso realizar un esfuerzo inventivo para optar por uno u otro.

Si R1 en la fórmula (I) de la solicitud es halógeno el caso es similar respecto a D1, el sustituyente nitrilo en un ciclo aromático se considera análogo a un halógeno en síntesis orgánica, por tanto un técnico en la materia puede reconocer novedad en un sentido estricto a los compuestos de la solicitud pero no actividad inventiva a las reivindicaciones 7-9 de la solicitud y en consecuencia a las reivindicaciones 10-12 ya que el uso como inhibidores de adenosina ha sido divulgado con anterioridad. Respecto a las reivindicaciones 13 y 14 no se ha encontrado divulgada la combinación de estos compuestos con los principios activos citados.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-12 de la solicitud carecen de actividad inventiva, según lo establecido en el Art. 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.