

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 703**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/74** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/KR2012/011302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13095060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12860862 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2796450**

54 Título: **Derivados de 6-aminopiridina-3-ol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y composición farmacéutica que los contiene como principios activos para prevenir o tratar enfermedades provocadas por angiogénesis**

30 Prioridad:

**21.12.2011 KR 20110139306**

**20.12.2012 KR 20120149669**

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

**27.09.2018**

73 Titular/es:

**INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION  
FOUNDATION YEUNGNAM UNIVERSITY (100.0%)  
214-1 Dae-dong Gyeongsan-si  
Gyeongsangbuk-do 712-160, KR**

72 Inventor/es:

**JEONG, BYEONG-SEON;  
KIM, JUNG-AE;  
KIM, DONG-GUK;  
KANG, YOU RA y  
NAM, TAE-GYU**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 683 703 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-aminopiridina-3-ol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y composición farmacéutica que los contiene como principios activos para prevenir o tratar enfermedades provocadas por angiogénesis

**[Campo técnico]**

- 5 La presente invención se refiere a derivados de 6-aminopiridin-3-ol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento de enfermedad provocada por angiogénesis que contiene enfermedad provocada por angiogénesis incluyendo los mismos como un principio activo.

**[Técnica anterior]**

- 10 La angiogénesis es el procedimiento mediante el cual se forman nuevos vasos capilares a partir de microvasos existentes. Se produce normalmente angiogénesis durante el desarrollo embrionario, la regeneración tisular, la curación de heridas y el desarrollo del cuerpo lúteo que es un cambio cíclico del sistema reproductor femenino e, incluso en estos casos, se produce angiogénesis con control riguroso (Folkman J y col., Int. Rev. Exp. Pathol., 16, pág. 207-248, 1976).

- 15 Para adultos, las células endoteliales crecen muy lentamente y, en comparación con otros tipos de células, no se dividen bien. Se produce angiogénesis de modo que, en general, debido al estímulo de un factor de promoción para angiogénesis, la membrana basal vascular se descompone por proteasa, y las células endoteliales se mueven, proliferan y se diferencia, lo que conduce a la formación de luz y reconstrucción de vasos, formando nuevos vasos capilares.

- 20 Sin embargo, en algunos casos, la angiogénesis puede no estar controlada de forma autónoma sino que crece de forma patológica lo que provoca enfermedad. Son ejemplos de enfermedad asociada a angiogénesis que se produce en un estado patológico hemangioma, angiofibroma, malformación vascular y enfermedad cardiovascular, tal como arterioesclerosis, adhesión vascular o escleroedema, y son ejemplos de enfermedad oftálmica asociada a angiogénesis por queratoplastia, glaucoma angiogénico, retinopatía diabética, enfermedad corneana neovascular, degeneración macular, pterigión, degeneración retiniana, fibroplasia retroental y tracoma. La enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis, enfermedad dermatológica, tal como acné, psoriasis, capilarectasia, granuloma piógeno o dermatitis seborreica, enfermedad de Alzheimer y obesidad también están asociadas con la angiogénesis, y el crecimiento y la metástasis del cáncer dependen necesariamente de la angiogénesis (D'Amato RJ y col., Ophthalmology, 102(9), pág. 1261-1262, 1995; Arbiser JL, J. Am. Acad. Dermatol., 34(3), pág. 486-497, 1996; O'Brien KD y col. Circulation, 93(4), pág. 672-682, 1996; Hanahan D y col., Cell, 86, pág. 353-364, 1996).

- 30 En particular, en el caso del cáncer, la angiogénesis desempeña un papel crítico en el crecimiento y la metástasis de células cancerosas. Los tumores se alimentan con nutrición y oxígeno necesarios para el crecimiento y la proliferación a través de nuevos vasos sanguíneos, y nuevos vasos sanguíneos que permean en el tumor permiten que células cancerosas metastatizantes entren en un sistema de circulación sanguínea, provocando metástasis de células cancerosas (Folkman y Tyler, Cancer Invasion and metastasis, Biologic mechanisms and Therapy(S.B. Day ed.) Raven press, Nueva York, pág. 94-103, 1977; Polverini PJ, Crit. Rev. Oral. Biol. Med., 6(3), pág. 230-247, 1995). La principal causa de muerte de enfermos de cáncer es la metástasis, que conduce con frecuencia al fracaso de la quimioterapia o inmunoterapia clínica realizadas para aumentar la tasa de supervivencia de enfermos de cáncer.

- 35 La artritis, que es una enfermedad inflamatoria representativa, está provocada por el sistema autoinmunitario anómalo. Sin embargo, cuando la enfermedad progresa, la inflamación crónica desarrollada en la cavidad sinovial entre las articulaciones induce angiogénesis y destruye el cartílago. Es decir, las citocinas que inducen inflamación ayudan a la proliferación de células sinoviales y células endoteliales vasculares en la cavidad sinovial, y mientras progresa la angiogénesis, se forma un paño en la articulación, que es un tejido conectivo que aparece en un sitio de cartílago, que destruye el cartílago que actúa como un cojín (Koch AE y col., Arthritis. Rheum., 29, pág. 471-479, 1986; Stupack DG y col., Braz J. Med. Biol. Res., 32(5), pág. 578-581, 1999; Koch AE, Arthritis. Rheum., 41(6), pág. 951-962, 1998).

- 40 Cada año, muchas enfermedades oftálmicas provocan ceguera en cientos de personas en todo el mundo e inducen angiogénesis (Jeffrey MI y col., J. Clin. Invest., 103, pág. 1231-1236, 1999). Son ejemplos representativos de dichas enfermedades degeneración macular, que se produce en ancianos, retinopatía diabética, retinopatía infantil prematura, glaucoma neovascular y enfermedad corneana provocada por neovascularización que provocan angiogénesis (Adamis AP y col., Angiogenesis, 3, pág. 9-14, 1999). Entre estas enfermedades, la retinopatía diabética es una complicación de diabetes que provoca ceguera por invasividad de vasos capilares retinianos en hialoide.

- 45 La psoriasis caracterizada por puntos rojos y piel escamada también es una enfermedad proliferativa crónica que se desarrolla en la piel. La psoriasis no es tratable y está acompañada de dolores y malformación. En un caso normal, las células corneales proliferan una vez al mes. Sin embargo, en el caso de enfermos de psoriasis, las células corneales proliferan al menos una vez a la semana. Esta proliferación rápida necesita mucha sangre, que es la razón

por la que se produce angiogénesis de forma activa (Folkman J, J. Invest. Dermatol., 59, pág. 40-48, 1972).

Pueden usarse inhibidores de la angiogénesis como un agente terapéutico para estas enfermedades asociadas con la angiogénesis. Por consiguiente, se realiza de forma activa investigación acerca de cómo tratar estas enfermedades inhibiendo la angiogénesis. El documento US 2008/227776 A1 se ocupa de procedimientos y compuestos para el tratamiento o la prevención de daño oxidativo en un sujeto mamífero. El tratamiento y/o la prevención pueden estar en la inhibición de la peroxidación de lípidos inducida por hemo. También se desvelan procedimientos y compuestos para tratar o prevenir daño tisular mediado por isoprostano. Omata y col., Free Rad. Biol. Med., 2010, 48, 1358-65 se ocupa de la acción de 6-amino-3-piridinoles como antioxidantes novedosos contra radicales libres y tensión oxidativa en solución, plasma y células cultivadas. Beatty y col., Survey Ophthal., 200, 45(2), 115-34 se ocupa del papel de la tensión oxidativa en la patogenia de la degeneración macular relacionada con la edad.

En general, se administran inhibidores de la angiogénesis a pacientes durante un periodo de tiempo largo, de modo que convenientemente es necesario que no sean tóxicos y sean administrables por vía oral. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar como un inhibidor de la angiogénesis un fármaco cuya toxicidad es insignificante.

## 15 **[Descripción detallada de la invención]**

### **[Campo técnico]**

En respuesta, los inventores de la presente solicitud confirmaron que los derivados de 6-aminopiridin-3-ol que tienen cada uno una estructura particular o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen efectos inhibidores de la angiogénesis excelentes, completando de este modo la presente invención.

20 Por consiguiente, el fin de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedad provocada por angiogénesis incluyendo derivados de 6-aminopiridin-3-ol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como un principio activo.

### **[Solución técnica]**

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad como se define en la reivindicación 1.

### **[Efectos ventajosos]**

30 Los derivados de 6-aminopiridin-3-ol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben un aumento de la angiogénesis provocado por el tratamiento con un material inductor de la angiogénesis, tal como un factor de crecimiento endotelial vascular, en modelo de membrana corioalantoidea de pollo y, en consecuencia, pueden ser adecuados para su uso como un fármaco para la prevención o el tratamiento de enfermedad provocada por angiogénesis.

### **[Breve descripción de los dibujos]**

La FIG. 1 muestra fórmulas de compuestos intermedios usados para preparar un derivado de 6-aminopiridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una realización de la presente invención.

35 La FIG. 2 muestra fórmulas de derivados de 6-aminopiridin-3-ol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según una realización de la presente invención.

La FIG. 3 muestra CI50 con respecto a inhibición de la angiogénesis de los Compuestos 6a y 6i.

La FIG. 4 muestra efectos de inhibición de la angiogénesis provocada por oncogénesis y del crecimiento tumoral de los Compuestos 6a y 6i después de inocularse CAM con células de cáncer de pulmón A549.

40 La FIG. 5 muestra resultados de la capacidad de eliminación de ROS derivadas de VEGF de los Compuestos 6a y 6i.

La FIG. 6 muestra resultados de la capacidad de eliminación de ROS del Compuesto 6a obtenido tratando la línea celular ARPE-19 con angiotensina II (Ang II) que es un factor de riesgo de degeneración macular.

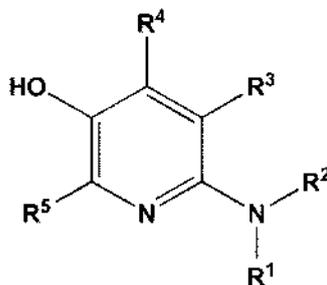
45 La FIG. 7 muestra resultados de la capacidad de eliminación de ROS del Compuesto 6a obtenido tratando la línea celular ARPE-19 con 4-hidroxinonenal (4-HNE) que es un factor de riesgo de degeneración macular.

### **[Mejor modo]**

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención o el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad que incluye derivados de 6-aminopiridin-3-ol representados por la Fórmula 1 a continuación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo:

50

[Fórmula 1]



en la que

5  $R^1$  puede ser un hidrógeno, un alquilo C1 a C4, o un fenilo,  $R^2$  puede ser un hidrógeno, un alquilo C1 a C16, un hidroxialquilo C1 a C16, un (5-hidroxi-trimetilpiridin-2-il)alcoxi C2 a C4, un cicloalquilo C3 a C7, bencilo, un fenilo, un alquilfenilo C1 a C4, un nitrofenilo, un halofenilo, un benzo[d][1,3]-dioxol-5-ilo o un piridin-2-ilo; o  $R^1$  y  $R^2$  pueden unirse entre sí para formar un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros, formando así un compuesto heterocíclico, y pueden ser uno cualquiera seleccionado de pirrolidina-1-ilo, 4-metilpiperazina-1-ilo, 6-morfolinos y 1H-pirrol-1-ilo, y  $R^3$  a  $R^5$  pueden ser idénticos o diferentes, y pueden ser un hidrógeno o un alquilo C1 a C4.

10 En algunas realizaciones, en la fórmula que representa el derivado,  $R^1$  puede ser un hidrógeno, un alquilo C1 a C4, o un fenilo,  $R^2$  puede ser un hidrógeno, un alquilo C6 a C16, un hidroxialquilo C1 a C6, (5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)propoxi, un cicloalquilo C5 a C6, un bencilo, un fenilo, un alquilfenilo C1 a C4, un nitrofenilo, un halofenilo, o un benzo[d][1,3]-dioxol-5-ilo o piridina-2-ilo; o  $R^1$  y  $R^2$  se unen entre sí para formar un anillo de 5 miembros a un anillo de 6 miembros, formando así un compuesto heterocíclico, y pueden ser pirrolidina-1-ilo, 4-metilpiperazina-1-ilo, 6-morfolinos o 1H-pirrol-1-ilo y  $R^3$  a  $R^5$  son todos un metilo.

15 La sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de ácido añadido formada a partir de un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en un ácido oxálico, un ácido maleico, un ácido fumárico, un ácido málico, un ácido tartárico, un ácido cítrico y un ácido benzoico o un ácido inorgánico seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido clorhídrico, un ácido sulfúrico, un ácido fosfórico y un ácido bromhídrico.

20 En detalle, el derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede seleccionarse entre 6-amino-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(hexilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(hexadecilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-((3-hidroxipropil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-((3-(5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)amino)propoxi)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(ciclohexilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(bencilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(fenilamino)piridin-3-ol; 6-((2-isopropilfenil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-((4-nitrofenil)amino)piridin-3-ol; 6-((4-bromofenil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; bromhidrato de 2,4,5-trimetil-6-(fenilamino)piridin-3-ol; 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(difenilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-morfolinospiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-ol; y 2,4,5-trimetil-6-(metil(piridin-2-il)amino)piridin-3-ol.

30 La enfermedad causada por la angiogénesis es la degeneración macular relacionada con la edad. Los derivados de 6-aminopiridin-3-ol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos usados en composiciones de acuerdo con la presente invención inhiben un aumento en la angiogénesis causada por el tratamiento con un material que induce la angiogénesis, tal como un factor de crecimiento endotelial vascular, en el modelo de membrana corioalantoidea de pollo, y en consecuencia, pueden ser adecuados para su uso como un principio activo para la prevención o el tratamiento de enfermedades causadas por la angiogénesis.

35 La cantidad y el procedimiento de uso de la composición farmacéutica pueden variar de acuerdo con la formulación y el propósito.

40 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir el derivado de 6-aminopiridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 0,1 al 50 % en peso basado en el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede incluir además un vehículo, un excipiente y un diluyente que son usados convencionalmente en la preparación de una composición farmacéutica.

45 Son ejemplos del vehículo, del excipiente y del diluyente, la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma acacia, alginato, gelatina, fosfato cálcico, silicato cálcico, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio y aceite mineral.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse en diversas formulaciones de acuerdo con diversos procedimientos convencionales. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede prepararse en una formulación oral, una formulación de uso externo, una formulación de supositorio, o una formulación de inyección estéril. La formulación oral puede ser polvo, gránulo, comprimido, cápsula, suspensión, emulsión, jarabe o aerosoles.

Durante la preparación, se puede usar un diluyente o un excipiente, tal como cargas, espesantes, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes o tensioactivos. Para su uso como una preparación sólida para la administración oral, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, se incluyen cápsulas, y estas preparaciones sólidas se pueden preparar mezclando con al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, almidón, carbonato cálcico, sacarosa, o lactosa o gelatina.

Además del excipiente simple, también pueden usarse en el presente documento, lubricantes tales como estearato de magnesio y talco. Una preparación líquida para administración oral puede ser una suspensión, un líquido para uso interno, una emulsión, o un jarabe, e incluye varios excipientes, tales como, por ejemplo, un agente humectante, un agente edulcorante, un aromático y un conservante, además de diluyentes simples tales como agua y parafina líquida ampliamente usados en la técnica. Una preparación para administración no oral incluye una solución acuosa estéril, un disolvente no acuoso, una suspensión, una emulsión, una preparación liofilizada o un supositorio. Puede usarse un aceite vegetal, tal como, propilenglicol, polietilenglicol o aceite de oliva, o un éster inyectable, tal como, oleato de etilo como el disolvente o suspensión no acuosa. Una base del supositorio que puede usarse en el presente documento puede incluir witepsol, macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina o glicerogelatina.

La dosificación del derivado de 6-aminopiridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usada en composiciones de acuerdo con la presente invención puede variar según la edad, el sexo o el peso corporal de un paciente, y puede estar en un intervalo de 0,001 a 100 mg/kg, por ejemplo, 0,01 a 10 mg/kg, y estos intervalos de cantidad se pueden administrar una vez al día o se pueden dividir en varias porciones que después se administran por separado dentro de un día. La dosificación del derivado de 6-aminopiridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede variar de acuerdo con el paso de administración, la gravedad de la enfermedad, el sexo, el peso corporal, la edad o similares. Por consiguiente, a dosificación, en cualquier aspecto, no se limita al ámbito de la presente invención.

La composición farmacéutica puede administrarse a ratas, ratones, ganado, seres humanos, o similares a través de varias rutas de administración. Todas estas rutas de administración son esperables y, por ejemplo, la composición puede administrarse por vía oral, rectal, intravenosa, muscular, subcutánea, intrauterina-subdural o intracerebroventricular.

El derivado de 6-aminopiridin-3-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usado en las composiciones de acuerdo con la presente invención tiene una cantidad letal del 50 % (CL<sub>50</sub>) de 2 g/kg o más, teniendo seguridad de este modo.

[Realizaciones]

En lo sucesivo en el presente documento, las realizaciones la presente invención se describirán en el presente documento. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a la presente invención.

<Ejemplo 1> Síntesis de clorhidrato de 4,5-bis(clorometil)-2-metilpiridin-3-ol; 1

Se añadieron SOCl<sub>2</sub> (30 ml) y DMF (0,2 ml, 2,583 mmol) a piridoxina•HCl (5 g, 24,31 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después, se añadió Et<sub>2</sub>O (70 ml) a la misma, y el resultado se agitó durante 1 hora en enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se filtró a presión reducida, y el sólido filtrado se lavó con Et<sub>2</sub>O y después se secó para obtener el Compuesto 1 (5,5 g, 93 %) en la forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,63 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 2> Síntesis de 2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 2

Se añadió por separado polvo de zinc (8,08 g, 123,69 mmol) en porciones pequeñas a una suspensión de ácido acético (50 ml) del Compuesto 1 (10 g, 41,23 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 130 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se filtró a presión reducida, y se controló un pH del residuo para ser 6 usando una solución de NaOH 10 M. Después, el residuo se saturó con sal y se extrajo con EtOAc (100 ml X 6). La solución de EtOAc se lavó con el agua salina saturada, seguido del secado con MgSO<sub>4</sub>, filtración y concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=20:1) para obtener el Compuesto 2 (5,2 g, 92 %) en la forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 3&gt; Síntesis de 6-bromo-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 3

Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH, 2,5 g, 9,11 mmol) a una suspensión de THF (30 ml) del Compuesto 2 (2,5 g, 18,22 mmol) y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró y después, el residuo se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (20 ml) y se extrajo una capa acuosa usando EtOAc (100 ml X 3). La solución de EtOAc se lavó con el agua salina saturada, seguido del secado con MgSO<sub>4</sub>, filtración y concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:4) para obtener el Compuesto 3 (3,22 g, 80 %) en la forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 5,56 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H) ppm.

## 10 &lt;Ejemplo 4&gt; Síntesis de 3-(benciloxi)-6-bromo-2,4,5-trimetilpiridina; 4

Se añadieron secuencialmente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,78 g, 150,04 mmol) y cloruro de bencilo (5,2 ml, 45,12 mmol) a una solución de DMF (15 ml) del Compuesto 3 (6,5 g, 30,08 mmol) y después, el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (700 ml) y se lavó con agua (20 ml X 10). La solución de EtOAc se lavó con el agua salina saturada, seguido del secado con MgSO<sub>4</sub>, filtración y concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:20) para obtener el Compuesto 4 (8,9 g, 97 %) en la forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,387,43 (m, 5H), 4,77 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 5&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-N-(difencilmetileno)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5a-1

Se añadió benzofenona imina (1,73 ml, 9,80 mmol) a una solución de tolueno (30 ml) del Compuesto 4 (3 g, 9,80 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (1,36 g, 13,71 mmol), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio [(Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub>, 203 mg, 0,20 mmol] y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 249 mg, 0,39 mmol) y después, el resultado se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (700 ml) y agua (10 ml) y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (30 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:4) para obtener el Compuesto 5a-1 (3,28 g, 83 %) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,80 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,177,48 (m, 13H), 4,69 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 6&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5a-2

Se añadió gota a gota acetilcloruro (2 ml) a metanol (50 ml) en enfriamiento con hielo para disolverse, y la solución resultante se añadió a una solución mezcla del Compuesto 5a-1 (2 g, 4,920 mmol) que incluye metanol (50 ml) y THF (5 ml) y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (20 ml X 4). La solución de EtOAc se lavó con el agua salina saturada (20 ml), seguido del secado con MgSO<sub>4</sub>, filtración y concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=20:1) para obtener el Compuesto 5a-2 (992 mg, 83 %) en la forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,317,45 (m, 5H), 4,68 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 7&gt; Síntesis de 6-amino-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6a

Se añadió Pd al 10%/C (10 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5a-2 (50 mg, 0,206 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, y después el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6a (31 mg, 100 %) en la forma de un sólido de color naranja.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,44 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,91 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 8&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-N-hexil-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5b

Se añadió hexilamina (0,97 ml, 7,35 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd(DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 100 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:15) para obtener el Compuesto 5b (1,58 g, 97 %) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,347,48 (m, 5H), 4,69 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,571,65 (m, 2H), 1,251,35 (m, 6H), 0,870,92 (m, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 9&gt; Síntesis de 6-(hexilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6b

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5b (100 mg, 0,306 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después

- 5 la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6b (72 mg, 99 %) en la forma de un líquido de color amarillo claro.  
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,501,52 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 0,830,86 (m, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 10&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-N-hexadecil-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5c

Se añadió 1-hexadecilamina (1,96 g, 7,35 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1) para obtener el

- 10 Compuesto 5c (1,42 g, 63 %) en la forma de un sólido de color amarillo.  
15 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,247,49 (m, 5H), 4,69 (s, 2H), 3,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,561,65 (m, 2H), 1,131,36 (m, 26H), 0,850,91 (m, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 11&gt; Síntesis de 6-(hexadecilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6c

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5c (100 mg, 0,214 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el

- 20 Compuesto 6c (73 mg, 90%) en la forma de un líquido de color pardo claro.  
25 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 8,98 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,36 3,45 (m 2H), 2,48 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,521,65 (m, 2H), 1,151,37 (m, 26H), 0,790,86 (m, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplos 12 y 13&gt; Síntesis de 3-((5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)amino)propan-1-ol; (5d-1)] y 5-(benciloxi)-N-(3-((5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)oxi)propil)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5d-2

Se añadió 3-amino-1-propanol (0,6 ml, 7,83 mmol) a una solución de tolueno (30 ml) del Compuesto 4 (2 g, 6,53 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (906 mg, 9,14 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (135 mg, 0,13 mmol) y BINAP (166 mg, 0,26 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:4) para obtener el Compuesto

- 30 5d-1 (550 mg) en la forma de un sólido de color amarillo y el Compuesto 5d-2 (630 mg) en la forma de un sólido de color amarillo claro.  
35 5d-1: RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,317,48 (m, 5H), 5,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,47 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,303,40 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,641,74 (m, 2H) ppm.

- 40 5d-2: RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,307,47 (m, 10H), 5,49 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,29 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,443,51 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,94 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 14&gt; Síntesis de 6-((3-hidroxipropil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6d-1

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5d-1 (100 mg, 0,333 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el

- 45 Compuesto 6d-1 (70 mg, 100%) en la forma de un líquido de color amarillo claro.  
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,42 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,701,60 (m, 2H) ppm.

## &lt;Ejemplo 15&gt; Síntesis de 6-(3-((5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)amino)propoxi)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6d-2

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5d-2 (100 mg, 0,190 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el

- 50 Compuesto 6d-2 (64 mg, 97%) en la forma de un líquido de color amarillo claro.  
55 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 4,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,85 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 16&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-N-ciclohexil-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5e

Se añadió ciclohexilamina (0,81 g, 7,10 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,8 g, 5,91 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (820 mg, 8,27 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (122 mg, 0,12 mmol) y BINAP (150 mg, 0,23 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:19) para obtener el Compuesto 5e (1,73 g, 90 %) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,297,48 (m, 5H), 4,68 (s, 2H), 3,924,01 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,042,11 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,091,77 (m, 8H) ppm.

## &lt;Ejemplo 17&gt; Síntesis de 6-(ciclohexilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6e

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5e (100 mg, 0,308 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6e (71 mg, 98%) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,101,66 (m, 10H) ppm.

## &lt;Ejemplo 18&gt; Síntesis de N-bencil-5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5f

Se añadió bencilamina (0,8 ml, 7,35 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:15) para obtener el Compuesto 5f (1,6 g, 97%) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,247,52 (m, 10H), 4,74 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 19&gt; Síntesis de 6-(bencilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6f

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5f (100 mg, 0,301 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6f (66 mg, 90 %) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,157,34 (m, 5H), 5,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 20&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-3,4,6-trimetil-N-fenilpiridin-2-amina; 5g

Se añadió anilina (0,71 ml, 7,838 mmol) a una solución de tolueno (30 ml) del Compuesto 4 (2 g, 6,53 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (906 mg, 9,14 mmol), Pd=DBA)<sub>3</sub> (135 mg, 0,13 mmol) y BINAP (166 mg, 0,26 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:20) para obtener el Compuesto 5g (1,94 g, 93%) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,257,51 (m, 9H), 6,936,99 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 21&gt; Síntesis de 2,4,5-trimetil-6-(fenilamino)piridin-3-ol; 6g

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5g (100 mg, 0,314 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6g (70 mg, 98%) en la forma de un líquido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (s a, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,257,28 (m, 2H), 7,107,16 (m, 2H), 6,686,73 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 22&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-N-(2-isopropilfenil)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5h

Se añadió 2-isopropilanilina (1,03 ml, 7,35 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd=DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=99:1) para obtener el Compuesto 5h (1,78 g, 99%) en la forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,257,49 (m, 7H), 7,067,13 (m, 1H), 6,947,01 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,133,24 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 23&gt; Síntesis de 6-((2-isopropilfenil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6h

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5h (100 mg, 0,277 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6h (72 mg, 96%) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,19 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,777,01 (m, 4H), 3,113,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 24&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-3,4,6-trimetil-N-(4-nitrofenil)piridin-2-amina; 5i

Se añadió 4-nitroanilina (1,03 ml, 7,35 mmol) a una solución de a tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (2,18 g, 7,12 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (987 mg, 9,96 mmol), Pd=DBA)<sub>3</sub> (147 mg, 0,14 mmol) y BINAP (177 mg, 0,28 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub> solo) para obtener el Compuesto 5i (2,36 g, 91 %) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 8,12 (dd, J=7,2, 1,9 Hz, 2H), 7,357,46 (m, 7H), 6,50 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 25&gt; Síntesis de 2,4,5-trimetil-6-((4-nitrofenil)amino)piridin-3-ol; 6i

Se añadió gota a gota una solución BCl<sub>3</sub> 1 M (0,55 ml, 0,55 mmol) a una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) del Compuesto 5i (100 mg, 0,275 mmol) y pentametilbenceno (122,4 mg, 0,825 mmol) en enfriamiento con hielo y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 9:1 (1 ml) a la solución de reacción y después, el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1) para obtener el Compuesto 6i (56 mg, 74 %) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 26&gt; Síntesis de 5-(benciloxi)-N-(4-bromofenil)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5j

Se añadió 4-bromoamina (869 mg, 4,90 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:9) para obtener el compuesto diana 5j (1,23 g, 63 %) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,257,48 (m, 9H), 6,02 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm.

## &lt;Ejemplo 27&gt; Síntesis de 6-((4-bromofenil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6j

Se añadió gota a gota una solución BCl<sub>3</sub> 1 M (0,5 ml, 0,503 mmol) a una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) del Compuesto 5j (100 mg, 0,251 mmol) y pentametilbenceno (112 mg, 0,755 mmol) en enfriamiento con hielo y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 9:1 (1 ml) a la solución de reacción y después, el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1) para obtener el Compuesto 6j (75 mg, 97%) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 28> Síntesis de bromhidrato de 2,4,5-trimetil-6-(fenilamino)piridin-3-ol; (6g-HBr)

- 5 Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de MeOH y THF (1:1) (2 ml) del Compuesto 5j (100 mg, 0,251 mmol) y en una corriente de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6g-HBr (76 mg, 98%) en la forma de un líquido de color amarillo.  
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,63 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 7,257,31 (m, 2H), 6,927,02 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 29> Síntesis de N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-amina; 5k

- 10 Se añadió 3,4-(metilenodioxo)anilina (1,01 g, 7,35 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:9) para obtener el Compuesto 5k (1,57 g, 88 %) en la forma de un sólido de color pardo.  
15 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,337,47 (m, 5H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,616,72 (m, 2H), 5,89 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 30> Síntesis de 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6k

- 20 Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5k (100 mg, 0,276 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6k (75 mg, 100%) en la forma de un líquido de color pardo.  
25 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,33 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 31> Síntesis de 5-(benciloxi)-3,4,6-trimetil-N,N-difenilpiridin-2-amina; 5l

- 30 Se añadió difenilamina (829 mg, 4,90 mmol) se añadió a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:9) para obtener el Compuesto 5l (695 mg, 36 %) en la forma de un líquido de color pardo.  
35 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,357,49 (m, 5H), 7,177,23 (m, 5H), 6,896,96 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 32> Síntesis de 6-(difenilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6l

- 40 Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de MeOH y THF (1:1) (2 ml) del Compuesto 5l (100 mg, 0,253 mmol) y en una corriente de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6l (68 mg, 87%) en la forma de un líquido de color amarillo.  
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,167,22 (m, 4H), 6,796,98 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,91 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 33> Síntesis de 3-(benciloxi)-2,4,5-trimetil-6-(pirrolidin-1-il)piridina; 5m

- 45 Se añadió pirrolidina (0,40 ml, 4,90 mmol) a una solución de tolueno (25 ml) del Compuesto 4 (1,5 g, 4,90 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (680 mg, 6,86 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (101 mg, 0,10 mmol) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:9) para obtener el Compuesto 5m (1,04 g, 71 %) en la forma de un líquido de color amarillo.  
50 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,337,48 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 3,36 (t, J = 6,7 Hz, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,851,93 (m, 4H) ppm.

<Ejemplo 34> Síntesis de 2,4,5-trimetil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ol; 6m

- 55 Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5m (100 mg, 0,337 mmol) y

después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el

5 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s a, 1H), 3,23 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,781,84 (m, 4H) ppm.

<Ejemplo 35> Síntesis de 1-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina; 5n

Se añadió N-metilpiperazina (0,73 ml, 6,53 mmol) a una solución de tolueno (30 ml) del Compuesto 4 (2 g, 6,53 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (906 mg, 9,14 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (135 mg, 0,13 mmol) y BINAP (166 mg, 0,26 mmol) y después, la

10 mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 6 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=20:1) para obtener el

15 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,327,47 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 3,07 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,55 (s a, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 36> Síntesis de 2,4,5-trimetil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ol; 6n

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5n (100 mg, 0,307 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de

20 reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6n (72 mg, 99%) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,87 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,50 (t, J = 1,9 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 6H) ppm.

25 <Ejemplo 37> Síntesis de 4-(5-(benciloxi)-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)morfolina; 5o

Se añadió morfolina (0,59 ml, 6,53 mmol) a una solución de tolueno (30 ml) del Compuesto 4 (2 g, 6,53 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (906 mg, 9,14 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (135 mg, 0,13 mmol) y BINAP (166 mg, 0,26 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se

30 lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:9) para obtener el compuesto diana 5o (1,38 g, 67%) en la forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,337,47 (m, 5H), 4,72 (s, 2H), 3,83 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) ppm.

35 <Ejemplo 38> Síntesis de 2,4,5-trimetil-6-morfolinpiridin-3-ol; 6o

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5o (100 mg, 0,320 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de

40 reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6o (71 mg, 99%) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,69 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,83 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 39> Síntesis de 3-(benciloxi)-2,4,5-trimetil-6-(1H-pirrol-1-il)piridina; 5p

Se añadió pirrol (0,45 ml, 6,53 mmol) a una solución de tolueno (30 ml) del Compuesto 4 (2 g, 6,53 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (906 mg, 9,14 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (135 mg, 0,13 mmol) y BINAP (166 mg, 0,26 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a

45 temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:Hex=1:9) para obtener el compuesto diana 5p (1,43 g, 75 %)

50 en la forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,367,50 (m, 5H), 6,96 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 6,30 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo 40> Síntesis de 2,4,5-trimetil-6-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-ol; 6p

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5p (100 mg, 0,342 mmol) y después el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La solución de

55 reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después

la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6p (69 mg, 100%) en la forma de un líquido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 6,90 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,15 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H) ppm.

5 <Ejemplo 41> Síntesis de 5-(benciloxi)-N,3,4,6-tetrametil-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina; 5q

Se añadió 2-(metilamino)piridina (0,68 ml, 6,53 mmol) a una solución de tolueno (30 ml) del Compuesto 4 (2 g, 6,53 mmol), NaO<sup>t</sup>Bu (906 mg, 9,14 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (135 mg, 0,13 mmol) y BINAP (166 mg, 0,26 mmol) y después, la mezcla se calentó a reflujo mientras que se agitaba a una temperatura de 120 °C durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc (500 ml) y agua (10 ml), y la solución de EtOAc se lavó con agua salina saturada (20 ml X 5). El resultado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH=50:1) para obtener el Compuesto 5q (1,78 g, 81%) en la forma de un líquido de color amarillo.

10 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 8,178,20 (m, 1H), 7,307,48 (m, 6H), 6,55 6,58 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (s, 3H) ppm.

15 <Ejemplo 42> Síntesis de 2,4,5-trimetil-6-(metil(piridin-2-il)amino)piridin-3-ol; 6q

Se añadió Pd al 10 %/C (20 mg) a una solución de metanol (2 ml) del Compuesto 5q (100 mg, 0,299 mmol) y después, el resultado se agitó en una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y después la solución resultante se filtró a través de un filtro de jeringa (Advantec JP050AN) y se concentró para obtener el Compuesto 6q (72 mg, 98%) en la forma de un líquido de color amarillo.

20 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (s a, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,567,66 (m, 1H), 6,80 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (s, 3H) ppm.

<Ejemplo experimental 1> Examen de efectos inhibidores de la angiogénesis mediante ensayo de membrana corioalantoidea (CAM)

25 Para examinar los efectos inhibidores de la angiogénesis *in vivo*, se realizó un ensayo CAM (Nguyen M y col., Microvascular Res., 47, pág. 31-40, 1994).

Se incubaron huevos fértiles de gallina a una temperatura de 37 °C y en humedad relativa de 55 % y el 10º día después de la incubación, se perforó un sitio de saco aéreo usando una aguja hipodérmica (Greencross Medical Science Corp, Corea) para formar un primer orificio y, después, se perforó un sitio plano del huevo fértil en el que se iba a formar una ventana para formar un segundo orificio.

30 Se retiró aire a través del primer poro del sitio de saco aéreo para permitir que la membrana corioalantoidea (CAM) se separara de la cáscara del huevo fértil y este sitio se cortó usando una rueda de molienda (Multipro 395JA, Dremel, México) para formar una ventana.

35 Después, se trató un disco de filtro whatman (n.º 1, whatman Co., EE.UU.) con 3 mg/ml de acetato de cortisona y después se secó, y a continuación, se humedeció con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que tiene una concentración de 20 ng/CAM.

A través de la ventana, se colocó el disco de filtro en vasos sanguíneos, que después se trataron con los compuestos cada uno disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) y diluido con solución de tampón de fosfato (PBS) a diversas concentraciones.

40 3 días después del tratamiento con los compuestos, el sitio de CAM con el disco de filtro colocado en el mismo se separó, y después se lavó con una solución de tampón de fosfato y se obtuvo una imagen del mismo usando un estereomicroscopio (estereomicroscopio Stemi SV6, Carl Zeiss, Alemania) y software image-Pro Plus (Media Cybernetics; Silver Spring, MD, EE.UU.) para contar el número de ramas de vasos sanguíneos, y se ensayaron los resultados obtenidos.

45 Como resultado, como se muestra en la Tabla 1 posterior, se confirmó que el aumento de la neoangiogénesis derivada de VEGF se redujo de forma dependiente de la concentración debido al tratamiento con los compuestos según la presente invención. En particular, se compararon efectos inhibidores de la angiogénesis del Compuesto 6a con SU4312, batimastat y α-tocoferol, y los resultados de comparación muestran que el Compuesto 6a mostraba excelentes efectos inhibidores de la angiogénesis incluso a concentración baja en comparación con los otros compuestos. Los compuestos 6d-2, 6g, 6k, 6l y 6m también mostraron excelentes efectos inhibidores de la angiogénesis.

50

[Tabla 1]

Grupo de ensayo		Number of associated branches: mean ± standard error	Relación de inhibición
	PSS	14,4 ± 2,7	
	VEGF (20 ng/CAM)	50,2 ± 2,7	
VEGF (20 ng/CAM)	SD4312 (1,0 µg/CAM. 375 µM)	21 ± 4,0 <sup>a</sup>	74,6 ± 12,1 <sup>a</sup>
	Balimastat (1,0 µg/CAM. 200 µM)	19,0 ± 2,8 <sup>a</sup>	78,4 ± 7,4 <sup>a</sup>
	α-Tocoferol (3,0 ng/CAM. 0,7 µM)	32,3 ± 3,6	46,1 ± 9,5 <sup>a</sup>
	α-Tocoferol (100 ng/CAM. 23 µM)	24,2 ± 2,7 <sup>a</sup>	64,4 ± 14,2 <sup>a</sup>
	6a (0,15 ng/CAM. 0,1 µM)	28 ± 3,3 <sup>a</sup>	64,0 ± 8,6 <sup>a</sup>
	6a (1,5 ng/CAM. 1 µM)	29,3 ± 2,0 <sup>a</sup>	76,3 ± 5,2 <sup>a</sup>
	6b (3,0 ng/CAM. 1,3 µM)	28,2 ± 2,0 <sup>a</sup>	53,7 ± 10,3 <sup>a</sup>
	6c (3,0 ng/CAM. 0,6 µM)	30,8 ± 3,8 <sup>a</sup>	30,1 ± 20,0 <sup>a</sup>
	6d-1 (3,0 ng/CAM. 1,4 µM)	27,8 ± 2,2 <sup>a</sup>	48,3 ± 12,0 <sup>a</sup>
	6d-2 (3,5 ng/CAM. 1,0 µM)	28,2 ± 4,4 <sup>a</sup>	67,3 ± 13,0 <sup>a</sup>
	6e (3,0 ng/CAM. 1,3 µM)	38,3 ± 4,0 <sup>a</sup>	38,8 ± 16,7 <sup>a</sup>
	6f (3,0 ng/CAM. 1,2 µM)	28,8 ± 3,2 <sup>a</sup>	58,7 ± 16,8 <sup>a</sup>
	6g (3,0 ng/CAM. 1,3 µM)	23,3 ± 1,1 <sup>a</sup>	69,4 ± 5,7 <sup>a</sup>
	6g-HBr (3,0 ng/CAM. 1,0 µM)	28,8 ± 3,9 <sup>a</sup>	55,0 ± 10,3 <sup>a</sup>
	6h (3,0 ng/CAM. 1,1 µM)	28,4 ± 2,7 <sup>a</sup>	55,3 ± 20,0 <sup>a</sup>
	6i (3,0 ng/CAM. 1,0 µM)	28,5 ± 1,0 <sup>a</sup>	74,0 ± 4,0 <sup>a</sup>
	6j (3,0 ng/CAM. 1,0 µM)	30,7 ± 2,6 <sup>a</sup>	61,7 ± 7,7 <sup>a</sup>
	6k (3,0 ng/CAM. 1,1 µM)	28,8 ± 4,3 <sup>a</sup>	62,4 ± 11,6
	6l (3,0 ng/CAM. 1,0 µM)	28,3 ± 4,0 <sup>a</sup>	65,4 ± 14,6
	6m (2,0 ng/CAM. 1,0 µM)	27,6 ± 4,2 <sup>a</sup>	60,5 ± 12,2
	6n (2,0 ng/CAM. 1,0 µM)	39,8 ± 6,8 <sup>a</sup>	24,7 ± 21,8 <sup>a</sup>
	6o (2,0 ng/CAM. 1,0 µM)	28,8 ± 3,7 <sup>a</sup>	59,0 ± 11,0 <sup>a</sup>
	6p (2,0 ng/CAM. 1,0 µM)	33,6 ± 5,5 <sup>a</sup>	44,0 ± 17,2 <sup>a</sup>
6q (2,4 ng/CAM. 1,0 µM)	34,2 ± 6,0 <sup>a</sup>	42,2 ± 21,7 <sup>a</sup>	

Se trató la CAM con diversas concentraciones de los Compuestos 6a y 6i y se midió la CI50 de los mismos. Los resultados fueron 2 nM y 1,8 nM como se muestra en la FIG. 3.

<Ejemplo experimental 2> Efectos de inhibición de la angiogénesis derivada de oncogénesis y del crecimiento tumoral

Se incubaron huevos fértiles de gallina y, el 9º día, se formó una ventana de la misma manera que en el Ejemplo experimental 1 y, en lugar de un disco, se mezclaron célula de cáncer de pulmón con A549 matrigel a una relación 1:1, y después las células se trataron con los Compuestos 6a y 6i y se inocularon a una concentración de  $1,5 \times 10^6$  células/CAM. Cinco días después de la inoculación, el sitio de CAM en el que se desarrollaron tumores se separó y se lavó con una solución de tampón de fosfato y, después, se obtuvo una imagen del mismo usando un estereomicroscopio (estereomicroscopio Stemi SV6, Carl Zeiss, Alemania) y software Image-Pro Plus (Media Cybernetics; Silver Spring, MD, EE.UU.) para contar el número de ramas de vasos sanguíneos, y se ensayaron los resultados.

Como resultado, se confirmó que como se muestra en la FIG. 4, debido al tratamiento con diversas concentraciones de los Compuestos 6a y 6i, se inhibió la angiogénesis derivada de oncogénesis y también se inhibió el crecimiento tumoral.

<Ejemplo experimental 3> Medición de la capacidad de eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS) derivadas de VEGF en células HUVEC

Se usó DCF-DA (diacetato de 2',7'-diclorofluoresceína) para medir una capacidad de eliminación de ROS derivadas de VEGF en células HUVEC. Cuando existen ROS en células, DCF-DA se oxida a DCF fluorescente, emitiendo de este modo luz verde fluorescente. Se extendió una concentración de  $1 \times 10^5$  de HUVEC en una placa de 8 pocillos recubierta con gelatina 0,2 %, y después se incubó durante 24 horas. Las células se pretrataron con los Compuestos 6a o 6i durante 3 horas y después se trataron con VEGF durante 15 minutos, y después se lavaron tres veces con PBS (pH 7,4), y después, se añadieron  $10 \mu\text{M}$  de DCF-DA a medio EBM-2, que después se colocó en condición oscura durante 30 minutos. Después, las células se lavaron tres veces con PBS y se midió un grado de fluorescencia intracelular usando un microscopio fluorescente.

Como resultado, como se muestra en la FIG. 5, cuando se tratan con los Compuestos 6a o 6i, en comparación con VEGF, las células mostraron una reducción sustancial del grado de fluorescencia intracelular.

<Ejemplo experimental 4> Medición de la capacidad de eliminación de ROS derivados del factor de riesgo de degeneración macular

Se realizó el mismo experimento como se usa en el ejemplo experimental 3, excepto que la línea celular ARPE-19 (epitelio de pigmento retiniano adulto-19) se trató con 4-hidroxinonenal (4-HNE) o angiotensina II (Ang II), que son factores de riesgo de degeneración macular, para identificar la capacidad de eliminación de ROS del Compuesto 6a.

Como resultado, como se muestra en las FIG. 6 y 7, cuando se tratan con el Compuesto 6a, en comparación con un control, un grado de fluorescencia intracelular se redujo sustancialmente. 4-HNE o Ang II, que son factores de riesgo de degeneración macular, provocan lesión celular debido a la generación de ROS en células ARPE, en última instancia, daño a la membrana de Bruch y angiogénesis que induce degeneración macular y ceguera. Estos resultados experimentales muestran que el Compuesto 6a inhibió fuertemente la generación de ROS de 4-HNE y Ang II para tratar eficazmente la degeneración macular.

<Ejemplo experimental 5> Ensayo de toxicidad

Se administró por vía oral a ratones Balb/c una vez Compuesto 6a suspendido en una solución de metilcelulosa 0,5 %, en una dosificación de cada uno de  $0,5 \text{ g/kg}$ ,  $1 \text{ g/kg}$  y  $2 \text{ g/kg}$ , y después, durante 7 días, se midió la tasa de supervivencia y el peso corporal de los ratones.

Después de la administración, se analizó la muerte, los síntomas clínicos y el cambio de peso corporal de los ratones, y se realizaron un examen hematológico y un examen bioquímico de la sangre. Después, se realizó la autopsia de los ratones y se examinó la anomalía de órganos de la cavidad abdominal y órganos de la cavidad torácica.

Los resultados del examen muestran que todos los animales no tenían síntomas clínicos distintivos o no murieron, e incluso el cambio de peso corporal, el examen de la sangre, el examen bioquímico de la sangre y los resultados de la autopsia no mostraron cambio de la toxicidad.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos según la presente invención no mostraron ningún cambio de toxicidad en ratones hasta la dosificación de  $2 \text{ g/kg}$  y, en consecuencia, ya que los compuestos tienen una dosis letal (DL50) de administración de  $2 \text{ g/kg}$  o más, los compuestos se consideran un material seguro.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán ejemplos de preparación para la preparación de una composición que incluye el Compuesto 6a. Sin embargo, los ejemplos de preparación no limitan la presente invención y se presentan en el presente documento solamente para fines ilustrativos.

<Ejemplo de preparación 1> Preparación de formulación en polvo

Se mezclaron 20 mg del Compuesto 6a, 100 mg de lactosa y 10 mg de talco, y se llenó una bolsa sellada con la mezcla para preparar una formulación en polvo.

<Ejemplo de preparación 2> Preparación de formulación en comprimidos

- 5 Se mezclaron 20 mg del Compuesto 6a, 100 mg de almidón de maíz, 100 mg de lactosa y 2 mg de estearato de magnesio, y después, la mezcla se comprimó según un procedimiento de preparación de comprimidos convencional para formar una formulación de comprimidos.

<Ejemplo de preparación 3> Preparación de formulación en cápsulas

- 10 Se mezclaron 10 mg del Compuesto 6a, 100 mg de almidón de maíz, 100 mg de lactosa y 2 mg de estearato de magnesio, y después, los componentes se mezclaron según un procedimiento de preparación de cápsulas convencional. Se cargó una cápsula de gelatina con el resultado para preparar una formulación de cápsula.

<Ejemplo de preparación 4> Preparación de formulación líquida inyectable

- 15 Se mezclaron 10 mg del Compuesto 6a, una cantidad apropiada de agua destilada esterilizada inyectable y una cantidad apropiada de un controlador de pH, y después, según un procedimiento de preparación inyectable convencional, se preparó una formulación líquida inyectable incluyendo la dosificación descrita anteriormente por cada muestra (2 ml).

<Ejemplo de preparación 5> Preparación de formulación en pomada

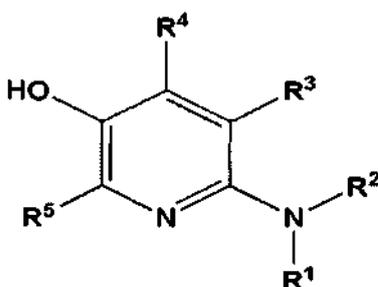
- 20 Se mezclaron 10 mg del Compuesto 6a, 250 mg de PEG-4000, 650 mg de PEG-400, 10 mg de vaselina blanca, 1,44 mg de metil p-hidroxibenzoato, 0,18 mg de propil p-hidroxibenzoato y el equilibrio de agua purificada, y después, se preparó una formulación en pomada según un procedimiento de preparación de pomada convencional.

Debería entenderse que las realizaciones ejemplares descritas en el presente documento deberían considerarse solamente en un sentido descriptivo y no para fines de limitación, y no limitan el ámbito de la presente invención.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, comprendiendo la composición farmacéutica un derivado de 6-aminopiridin-3-ol representado por la Fórmula 1, dada a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo:

[Fórmula 1]



en la que

- 10  $R^1$  es un hidrógeno, un alquilo C1 a C4, o un fenilo,  $R^2$  es un hidrógeno, un alquilo C1 a C16, un hidroxialquilo C1 a C16, un (5-hidroxi-trimetilpiridin-2-il)alcoxi C2 a C4, un cicloalquilo C3 a C7, bencilo, un fenilo, un alquilfenilo C1 a C4, un nitrofenilo, un halofenilo, un benzo[d][1,3]-dioxol-5-ilo o un piridin-2-ilo; o  $R^1$  y  $R^2$  se unen entre sí para formar un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros, formando así un compuesto heterocíclico, y son uno cualquiera seleccionado de pirrolidina-1-ilo, 4-metilpiperazina-1-ilo, 6-morfolinos y 1H-pirrol-1-ilo, y  $R^3$  a  $R^5$  son idénticos o diferentes, y son cada uno hidrógeno o un alquilo C1 a C4.
- 15 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en la fórmula que representa el derivado,  $R^1$  es un hidrógeno, un alquilo C1 a C4, o un fenilo,  $R^2$  es un hidrógeno, un alquilo C6 a C16, un hidroxialquilo C1 a C6, (5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)propoxi, un cicloalquilo C5 a C6, un bencilo, un fenilo, un alquilfenilo C1 a C4, un nitrofenilo, un halofenilo, o un benzo[d][1,3]-dioxol-5-ilo o piridina-2-ilo; o  $R^1$  y  $R^2$  se unen entre sí para formar un anillo de 5 miembros a un anillo de 6 miembros, formando así un compuesto heterocíclico, y cada uno es pirrolidina-1-ilo, 4-metilpiperazina-1-ilo, 6-morfolinos o 1H-pirrol-1-ilo, y  $R^3$  a  $R^5$  son todos un metilo.
- 20 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido añadido de un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en un ácido oxálico, un ácido maleico, un ácido fumárico, un ácido málico, un ácido tartárico, un ácido cítrico y un ácido benzoico o un ácido inorgánico seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido clorhídrico, un ácido sulfúrico, un ácido fosfórico y un ácido bromhídrico.
- 25 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre 6-amino-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(hexilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(hexadecilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-((3-hidroxipropil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-((3-((5-hidroxi-3,4,6-trimetilpiridin-2-il)amino)propoxi)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(ciclohexilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(bencilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(fenilamino)piridin-3-ol; 6-((2-isopropilfenil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-((4-nitrofenil)amino)piridin-3-ol; 6-((4-bromofenil)amino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; bromhidrato de 2,4,5-trimetil-6-(fenilamino)piridin-3-ol; 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 6-(difenilamino)-2,4,5-trimetilpiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-morfolinpiridin-3-ol; 2,4,5-trimetil-6-(1H-pirrol-1-il)piridin-3-ol; y 2,4,5-trimetil-6-(metil(piridin-2-il)amino)piridin-3-ol.
- 30  
35

Fig. 1

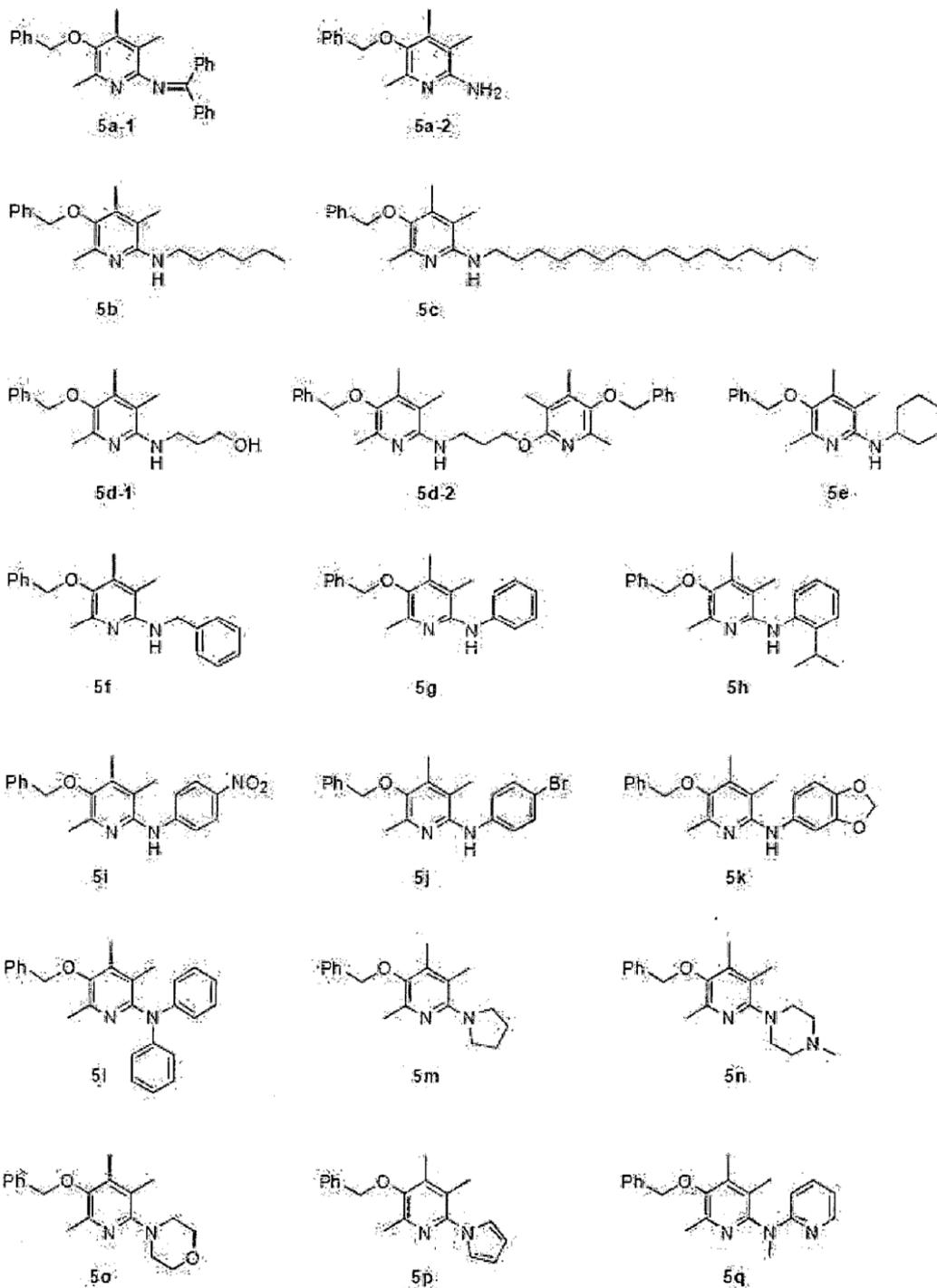


Fig. 2

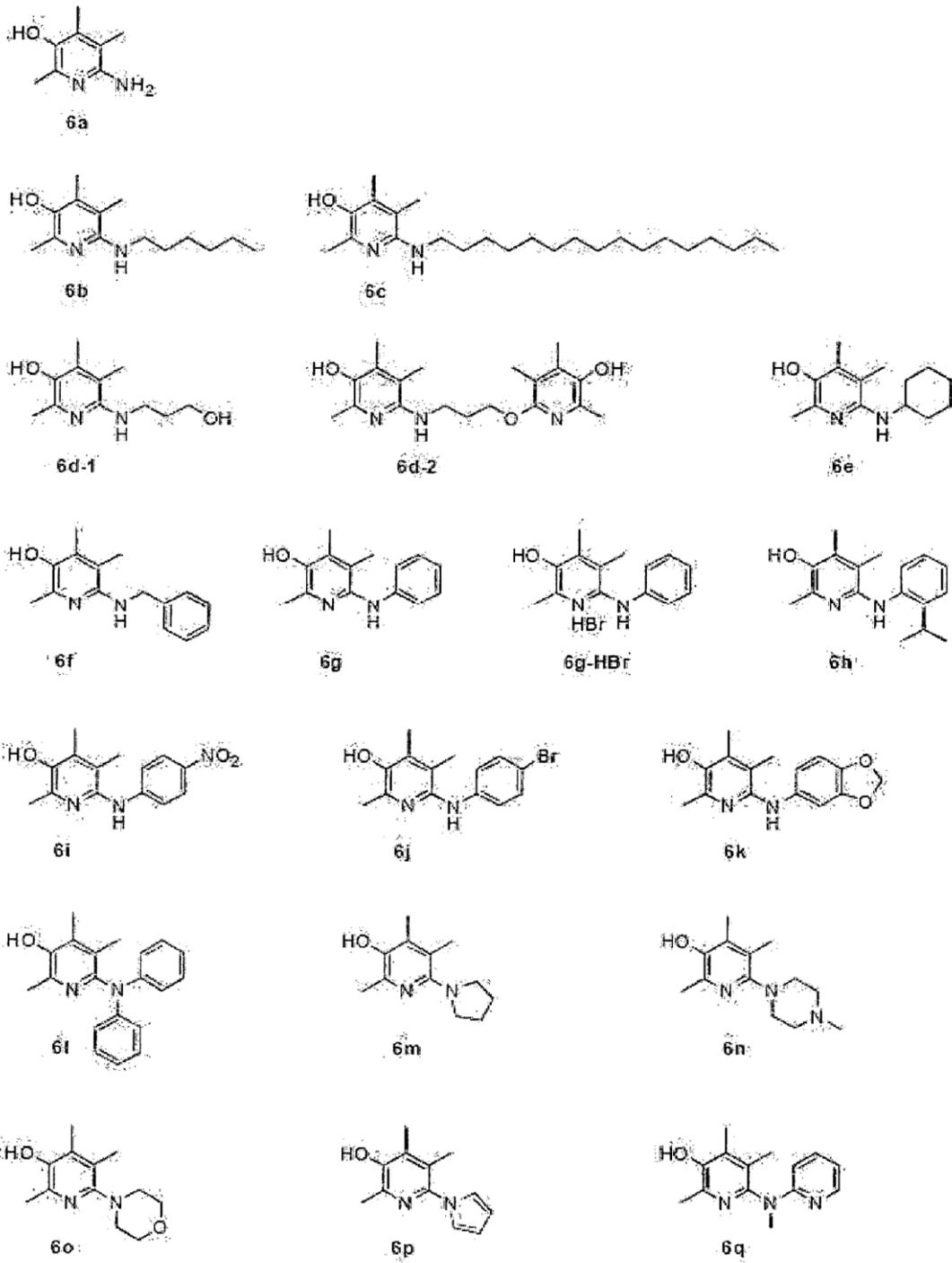


Fig. 3

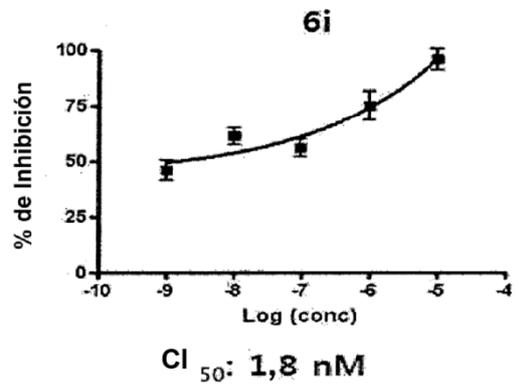
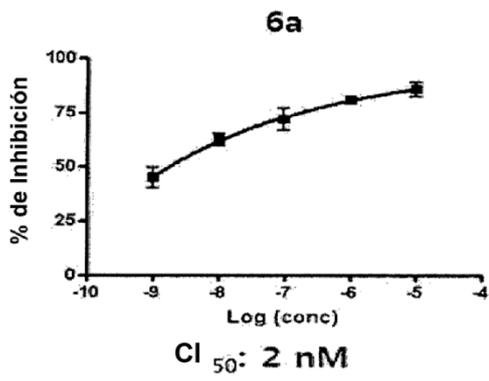
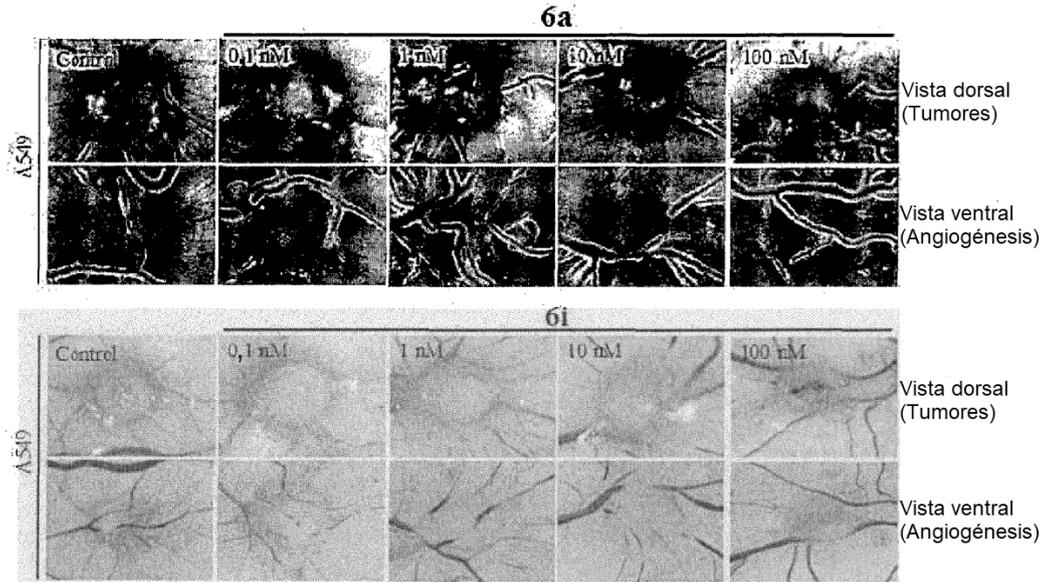


Fig. 4



	Tratamiento	Inhibición de la angiogénesis (%)	Inhibición del crecimiento tumoral (%)
A549	<b>PBS</b>		
		<b>0,0001</b>	<b>12,9 ± 5,6</b>
	<b>6a (µM)</b>	<b>0,001</b>	<b>16,6 ± 3,2<sup>#</sup></b>
		<b>0,01</b>	<b>18,0 ± 7,8<sup>#</sup></b>
		<b>0,1</b>	<b>20,7 ± 3,6<sup>#</sup></b>
A549	<b>PBS</b>		
		<b>0,0001</b>	<b>18,3 ± 5,1</b>
	<b>6i (µM)</b>	<b>0,001</b>	<b>19,9 ± 1,9</b>
		<b>0,01</b>	<b>25,6 ± 4,5<sup>#</sup></b>
		<b>0,1</b>	<b>34,5 ± 2,8<sup>#</sup></b>

Fig: 5

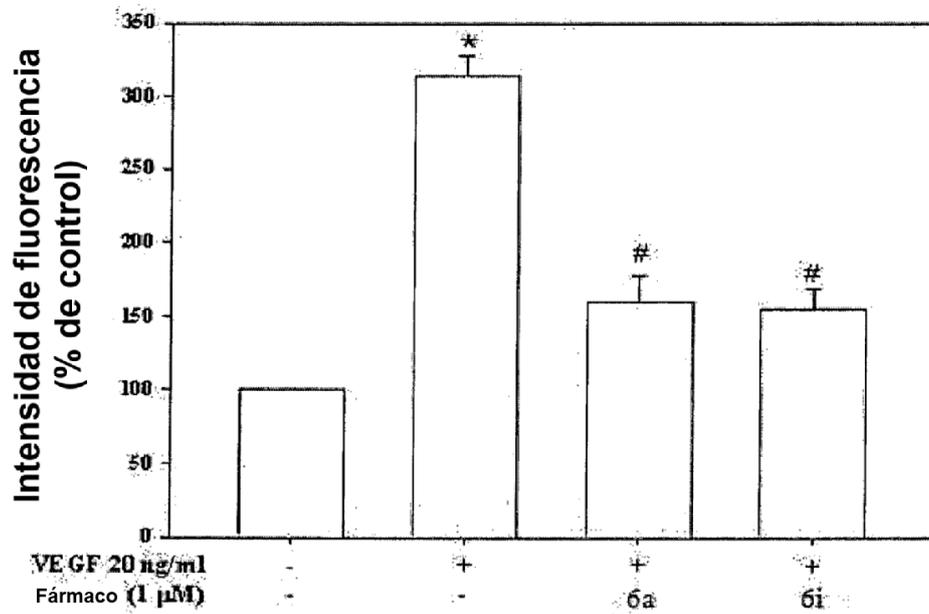
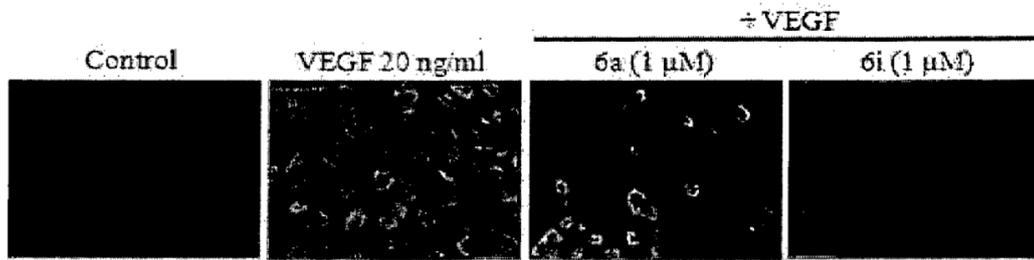


Fig. 6

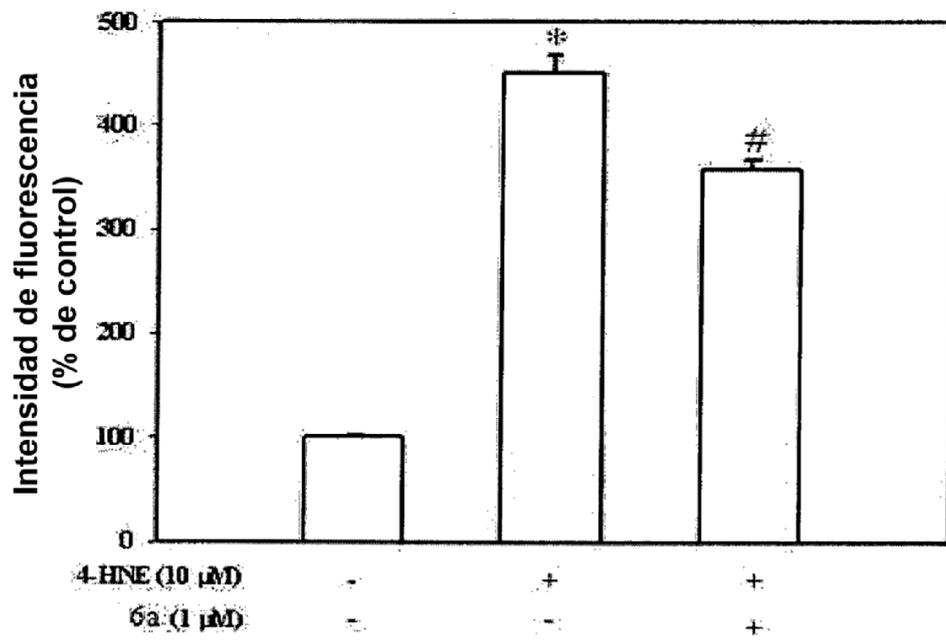
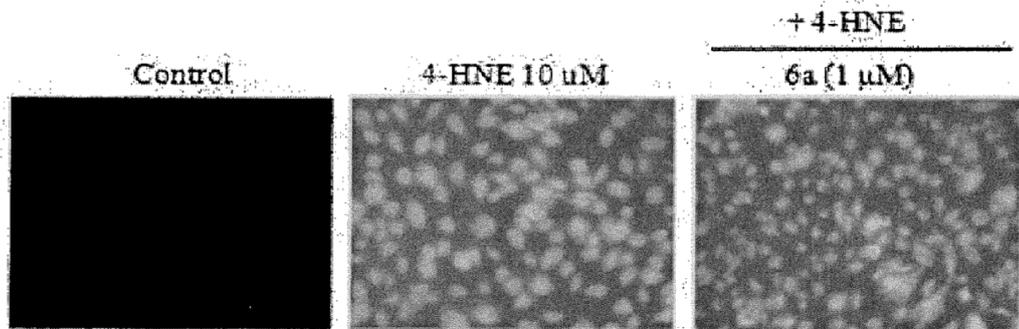


Fig. 7

