

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 999**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)
A61P 11/08	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)
A61P 3/08	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2016 PCT/EP2016/053509**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16135048**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2016 E 16705187 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3262034**

54 Título: **Derivados de 2-aminopiridina como antagonistas del receptor A2b de adenosina y ligandos del receptor MT₃ de melatonina**

30 Prioridad:

25.02.2015 ES 201530233

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2020

73 Titular/es:

**PALOBIOFARMA, S.L. (100.0%)
Tecnocampus Mataró, 3, Avenida Ernest Lluch,
32, Planta 4, oficina 1
08302 Mataró, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CASTRO- PALOMINO LARIA, JULIO CESAR;
CAMACHO GÓMEZ, JUAN ALBERTO y
MENDOZA LIZALDEZ, ADELA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 769 999 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 2-aminopiridina como antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina y ligandos del receptor MT₃ de melatonina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina como antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina y ligandos del receptor MT₃ de melatonina.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar tales compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de estos compuesto; el uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades
10 que pueden mejorar por el antagonismo del receptor A_{2b} de adenosina y por la inhibición del receptor MT₃ de la melatonina, tales como enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas y cáncer.

Antecedentes de la invención

La adenosina regula su función a través de cuatro subtipos de receptores que son: A₁, A_{2a}, A_{2b} y A₃. Estos receptores se agrupan de acuerdo a los efectos sobre la enzima adenilato ciclasa. Los receptores A₁ y A₃ inhiben la
15 producción del AMPc a través de acoplamiento a la proteína G. Los receptores A_{2a} y A_{2b} aumentan los niveles de AMPc mediante la 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_{2b} es el de menor afinidad, el receptor A₃ tiene una afinidad intermedia y los receptores A₁ y A_{2a} tienen la mayor
20 afinidad. En este sentido, se cree que el receptor A_{2b} se encuentra inactivo en condiciones fisiológicas, y se activa en situaciones de aumento de los niveles extracelulares de adenosina, como en hipoxia.

Potencial de los moduladores del receptor de adenosina A_{2b} en el tratamiento de enfermedades respiratorias

Varias publicaciones científicas han mostrado el potencial de los antagonistas de los receptores A_{2b} de adenosina, para el tratamiento de enfermedades respiratorias e inflamación. (Feoktistov I, et al, *Adenosine A_{2B} receptors as
25 therapeutic targets*. Drug Dev Res 45: 198–206, 1998; Rosi S et al, *The influence of brain inflammation upon neuronal adenosine A_{2B} receptors*. J Neurochem 86: 220-227, 2003; Mustafa SJ, et al, *Effect of a specific and selective A_{2B} 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_{2B} adenosine receptor signaling in adenosine-dependent pulmonary inflammation and injury*. J Clin Invest 116: 2173-2182, 2006).

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_{2b} median la producción
30 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_{2b} 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.
35

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
40 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. Hay varios estudios que sugieren el potencial de los antagonistas del receptor de adenosina A_{2b} para el tratamiento del asma
45 (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, 200).

Se han publicado estudios que demuestran el efecto de los antagonistas del receptor de adenosina A_{2b} sobre ratones deficientes en la enzima adenosina deaminasa-(ADA). Estos estudios muestran que los ratones tratados con antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina tienen menos inflamación pulmonar, menos fibrosis y mayor ampliación
50 del espacio aéreo alveolar, que los ratones no tratados, por lo que sugiere que la señalización del receptor A_{2b} de adenosina es una vía crítica para la inflamación pulmonar y las lesiones *in vivo*. (Chun-Xiao Sun et al, *Role of A_{2B} 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).

55 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_{2b} 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_{2b} de los receptores de adenosina en el asma inducida por ovoalbúmina. (Pejman et al, *The effect of adenosine A_{2A} and A_{2B} 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_{2b} 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., Ialenti, A.. *Adenosine signaling in airways: Toward a promising antiasthmatic approach*. Eur J Pharmacol (2013)).

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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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(I):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.).

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.).

Otros autores relacionan el papel de los receptores A_{2b} 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_{2b} 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_{2B} 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_{2b} 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. y sus referencias).

Otros estudios han demostrado que los receptores A_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} 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_{2b} de adenosina en la mediación de la homeostasis metabólica, correlacionando los resultados con los pacientes obesos, e identificando al receptor A_{2b} 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_{2b} Adenosine Receptor Modulates Glucose Homeostasis and Obesity*. 2012. PLoS ONE 7(7): e40584.; Volpini R, et al. *Medicinal chemistry and pharmacology of A_{2b} adenosine receptors*. Curr Top Med Chem 3:427-443, 2003).

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_{2b} 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_{2b} receptors on glucose homeostasis*, J Pharm Pharmacol. 2006 Dec; 58(12):1639-45).

Potencial de los antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina en el sistema nervioso central

Recientemente se ha señalado que el receptor A_{2b} 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, Pepponi, R, *Potential Therapeutic Relevance of Adenosine A_{2B} and A_{2A} Receptors in the Central Nervous System*, CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2012, Volume 11, Number 6, September 2012, pp. 664-674(11)). Otro estudio sugiere el potencial de los antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Rosi S, et al, *The influence of brain inflammation upon neuronal adenosine A_{2b} receptors*. J Neurochem 86: 220-227,2003).

Potencial de los ligandos del receptor MT₃ de melatonina en el tratamiento de diversas patologías

El receptor MT₃ 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 MT₁ y MT₂.

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 MT₃ de melatonina con la enzima quinona reductasa 2 (QR₂) (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).

El enzima quinona reductasa 2 (QR₂) 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 QR₂ 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 (QR₂) en modelos animales de déficit de aprendizaje y amnesia inducida. La enzima QR₂ 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. Ratones adultos que carecen de la enzima QR₂ (*knock-out QR₂*) demostraron tener mejoradas las capacidades de aprendizaje en diversas tareas, lo que sugiere un papel importante para la enzima QR₂ 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 QR₂, 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).

5 Un estudio reciente ha demostrado que la inhibición de la enzima QR₂ 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).

10 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).

15 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. Ha sido demostrado que los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2b} de WO
20 2006/044610 inhiben la inflamación pulmonar y reducen el número de células inflamatorias y el número de citoquinas pro-inflamatorias y de quimiocinas en el fluido 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.

25 Otro documento, la solicitud de patente WO 2005/070926 da a conocer un doble antagonista de los receptores A_{2b}/A₃, de tipo amino-tiazol, útil para el tratamiento de una afección mediada por la activación del receptor A_{2b} de adenosina.

La solicitud de patente WO 2005/100353 divulga compuestos como antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina. Dichos compuestos pueden ser derivados de piridina, entre otros, pero ninguno de ellos es una 2-aminopiridina
30 sustituida por dos anillos de heteroarilo de 6 miembros, conteniendo carbono, hidrogeno y uno o más átomos de nitrógeno.

La solicitud de patente WO 2007/039297 divulga compuestos como antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina, que tienen diferencias estructurales importantes en relación a los compuestos de la presente invención.

35 Otros compuestos relacionados se mencionan en el estado de la técnica, pero no tiene una actividad conocida al día de hoy. Dichos compuestos son los siguientes:

- 5-(piridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina (número de CAS: 1214323-49-5)
- 5-(piridin-3-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina (número de CAS: 1214363-54-8)
- 5-(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina (número de CAS: no indexado; PubChem SID: 227168093)
- 5-(4-metilpiridin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina (número de CAS: no indexado; PubChem SID: 227167926)

40 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).

45 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 MT₃. Diferentes tipos de compuestos con actividades similares son descritos en los documentos de patentes EP1466604, FR2823153 y FR2821843

50 Los compuestos que poseen tanto actividad de inhibición de los receptores MT₃ 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 MT₃ 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
55 (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.

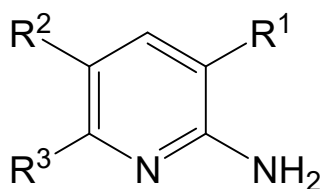
Ejemplos de enfermedades conocidas de ser susceptibles de mejora mediante el tratamiento con un antagonista del receptor A_{2b} de adenosina y también conocidas por ser susceptibles de mejora por inhibición del receptor de la

melatonina MT₃ 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.

Además los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas del receptor A_{2b} de adenosina y potentes ligandos del receptor MT₃ melatonina.

5 Objeto de la invención

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



(I)

en la que:

- 10 - R¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
 - R² representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂;
 15 - R³ representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂.

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:

- 20 - 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:

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

25 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 Pirfenidone, Nintedanib, el antagonista AM152 del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA₁), agonistas de dopamina tales como L-Dopa, Ropinirol o Pramipexol, inhibidores de la enzima Monooxigenasa B (MAO-B) tales como Selegilina o Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa tales como la Galantamina, Rivastigmina, Donepezilo o Tacrina.

30 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_{2b} de adenosina y/o por la inhibición del receptor MT₃ de la melatonina,

35 Aspecto 6) productos de combinación de los compuestos del aspecto 1 con un agente terapéutico seleccionado de entre Pirfenidone, Nintedanib, el antagonista AM152 del receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPA₁), agonistas de dopamina tales como L-Dopa, Ropinirol o Pramipexol, inhibidores de la enzima Monooxigenasa B (MAO-B) tales como Selegilina o Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa tales como la Galantamina, Rivastigmina, Donepezilo o Tacrina.

Aspecto 7) Un compuesto como se define en el aspecto 1 para su uso como medicamento.

40 Aspecto 8) Un compuesto como se define en el aspecto 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición patológica seleccionada del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de la fibrosis pulmonar idiopática, obesidad, diabetes, aterosclerosis, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y cáncer.

45 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_{2b} de adenosina y/o por la inhibición del receptor MT₃ 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
10 invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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 C₁-C₄ 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 C₁-C₄ sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro.

20 Como se usa aquí, el término alquilo de C₁-C₆ se utiliza para designar radicales de hidrocarburo lineales o ramificados (C_nH_{2n+1}) 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-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 los grupos alquilo tienen de 1 a 4 átomos de
25 carbono.

Como se usa aquí, el término cicloalquilo abarca grupos 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, o estructuras de anillos múltiples tales como adamantilo, biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (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.

35 Como se usa aquí, el término alcoxi C₁-C₆ se utiliza para designar radicales que contienen un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado unido a un átomo de oxígeno (C₂H_{2n+1}-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.

40 Como se usa aquí, el término cicloalcoxi se utiliza para designar radicales que contienen un grupos cicloalquilo C₃-C₁₂ unidos a un átomo de oxígeno.

45 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 C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂. Los radicales preferidos son piridilo y pirimidinilo opcionalmente sustituido. Cuando un radical heteroarilo lleva 2 ó más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o
50 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
55 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 químicamente aceptables, radicales, cadenas o ciclos. Cuando dos o más sustituyentes están presentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

60 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 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
65 (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 típicamente -1, -2 o -3, 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} .

En otra realización preferida, R^2 representa un grupo piridil 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 grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno. En una realización aún más preferida, R^2 representa un grupo fluoro-piridil opcionalmente sustituido además 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} .

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de la fórmula (I) R^3 representa un anillo heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste 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 grupos cicloalcoxi C_3-C_{12} .

En una realización preferida R^3 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} .

En una realización más preferida, R^3 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_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^3 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_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^3 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_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado. En una forma de realización más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R^1 representa un átomo de cloro o bromo, R^2 representa un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de flúor y R^3 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_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado.

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,

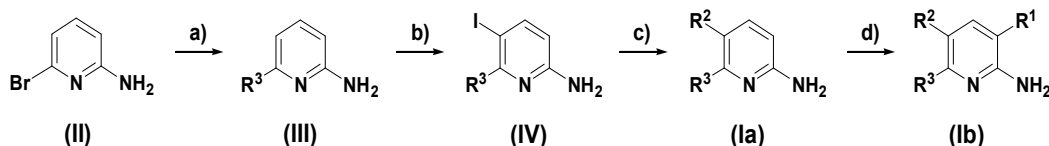
- 6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,
 6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,
 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina,
 6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,
 5 6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,
 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,
 10 5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina,
 5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,
 5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,
 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,
 15 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,
 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,
 20 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)pyridin-2-amina,
 3-bromo-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,
 25 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,
 3-cloro-6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,
 30 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,
 3-cloro-5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina,
 35 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,
 3-cloro-5-(2-cloro-6-metilpiridin-5-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,

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

5

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (Ia) en el esquema anterior son compuestos según la presente invención en los que el sustituyente R¹ 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 R¹ es un átomo de halógeno. Por lo demás, los grupos R² y R³ son grupos tal como se definen para los compuestos de la presente invención, es decir anillos heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituidos.

10

Reactivos y condiciones:

Etapas (a): derivado de ácido borónico o boronato de R³, Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂, Cs₂CO₃, dioxano/H₂O, 24h, 100° C.

15

Etapas (b) NIS, AcOH, Temperatura ambiente.

Etapas (c) ácido borónico o derivado boronado de R², Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂, Cs₂CO₃, dioxano/H₂O, 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 R³ usando un catalizador de paladio tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂) 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-iodosuccinimida 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 R² 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 R¹ representa un átomo de hidrógeno. Después de la halogenación del derivado (Ia) utilizando un agente halogenante (tal como N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS), N-iodosuccinimida (NIS), 1-fluoro-4-metil-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) y 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, bis(tetrafluoroborato=Selectfluor®), 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.

20

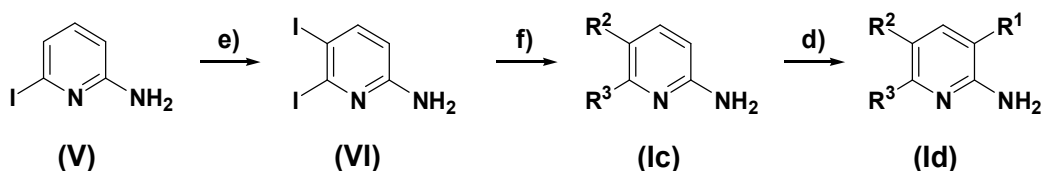
25

30

Para sintetizar los compuestos de fórmula (I) cuando los sustituyentes R² y R³ son iguales, puede utilizarse la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 2.

35

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (Ic) en el esquema anterior son compuestos según la presente invención en los que el sustituyente R¹ 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 R¹ es un átomo de halógeno. Además los grupos R² y R³ son grupos tal como se definen para los compuestos de la presente invención, es decir anillos heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituidos pero con la condición de que ambos grupos son idénticos.

40

Reactivos y condiciones:

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

Etapa (f): ácido borónico o derivado boronado de R² (R² que es igual a R³), Pd(dppf)Cl₂ • CH₂Cl₂, Cs₂CO₃, dioxano/H₂O, 24h, 100° C.

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

5 Los compuestos de fórmula (VI) se obtienen mediante la yodación del derivado (V) utilizando N-iodosuccinimida en DMF a temperaturas que van de 0° C a 50° C. Estos derivados di-yodados de fórmula (VI) se hacen reaccionar mediante un acoplamiento de tipo Suzuki con 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 R¹ 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
10 reacción (d) en el 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}

15 El ensayo de unión del receptor de adenosina subtipo A_{2b} se llevó a cabo empleando una fuente humana recombinante (HEK-293 células) y [³H] 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 MT₃

20 Los experimentos de unión a sitios de MT₃ se llevó a cabo en membranas de cerebro de hámster utilizando [¹²⁵I] 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

25 La Tabla 1 muestra la actividad de los receptores de adenosina A_{2a} y A_{2b} (valores de K_i) y los valores de IC₅₀ del receptor MT₃ de melatonina de algunos compuestos de la presente invención.

Tabla 1

Compuestos	Ejemplos	hA _{2b} ,K _i (nM)	hA _{2a} ,K _i (nM)	IC ₅₀ MT ₃ (nM)
5-(3-fluoropiridin-y-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina	11	149	>5000	ND
3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina	21	34,5	500	130
3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina	22	46,1	300	140
3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina	23	23,9	4800	98
3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina	24	37	>5000	ND
3-cloro-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amine	27	150	>5000	250
3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amine	34	12	555	ND
3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amine	35	13	1300	ND
3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amine	36	24	>5000	ND

30 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_{2b} de adenosina y del receptor MT₃ de melatonina, y muestran selectividad frente al receptor A_{2a} 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 MT₃ 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 farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 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 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, 15 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 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.

25 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.

30 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.

35 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.

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.

Abreviaciones:

40 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

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

HEK-293: Células humanas embrionarias de riñón 293

NBS: N-bromosuccinimida

NCS: N-clorosuccinimida

NIS: N-iodosuccinimida

50 **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. 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.

Intermedio 1: 6-bromo-5-yodopiridin-2-amina

10 N-iodosuccinimida (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.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,25 (d, 1H), 6,58 (s, 2H), 7,68 (d, 1H).

15 HPLC-MS: Rt 3,223 m/z 300,8 (MH^+).

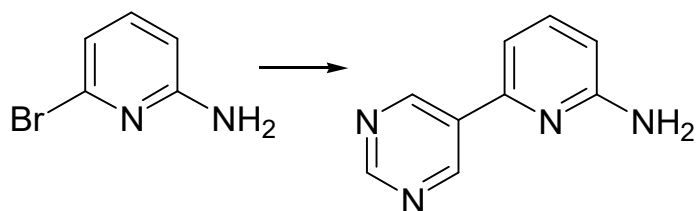
Intermedio 2: 5,6-diiodopyridin-2-amina

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,26 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,54 (d, 1H).

20 HPLC-MS: Rt 3,373 m/z 346,8 (MH^+).

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_4) y se evaporó a presión reducida. El residuo precipita como un sólido negro usando pentano (0,671 g, 65%), y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 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^+).

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

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

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

HPLC-MS: Rt 2,229 m/z 172,1 (MH^+).

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

40 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 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^+).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,15 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,62 (d, 2H).

10 HPLC-MS: Rt 2,146 m/z 172,1 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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).

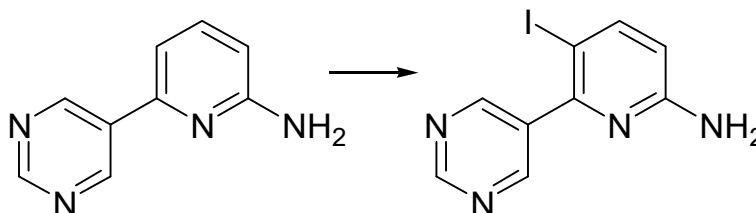
HPLC-MS: Rt 2,779 m/z 202,1 (MH⁺).

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

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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).

HPLC-MS: Rt 2,380 m/z 190,1 (MH⁺).

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



25 N-iodosuccinimida (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, 47,5%).

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (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-sustituida.

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

35 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (MH⁺).

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

5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,33 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,65 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt 2,744 m/z 298,0 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,33 (d, 1H), 6,37 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 8,65 (t, 2H).

15 HPLC-MS: Rt 3,426 m/z 331,9 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,90 (s, 3H), 6,28 (d, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,81 (dd, 2H), 8,30 (d, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,401 m/z 328,0 (MH⁺).

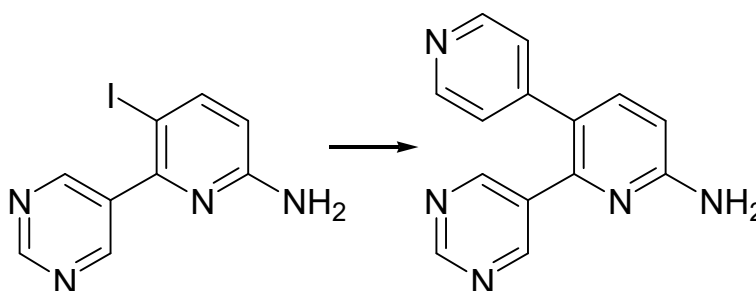
Intermedio 20: 6-(3-fluoropiridin-4-il)-5-yodopiridin-2-amina

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

Ejemplos

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



25 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]dicloropaladio (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 (MgSO₄) 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%).

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

35 **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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

30 **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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

35 HPLC-MS: Rt 2,499 m/z 297,1 (MH⁺).

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

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.

40 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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

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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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

- 5 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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

HPLC-MS: Rt 2,741 m/z 297,1 (MH⁺).

10 **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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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).

15 **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.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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).

20 HPLC-MS: Rt 2,408 m/z 285,0 (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.

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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 (MH⁺).

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.

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 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).

HPLC-MS: Rt 2,563 m/z 283,0 (MH⁺).

Ejemplo 15: 5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amino

35 El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-borónico, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,32 (s, 3H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,91 – 6,89 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,49 (dd, 1H).

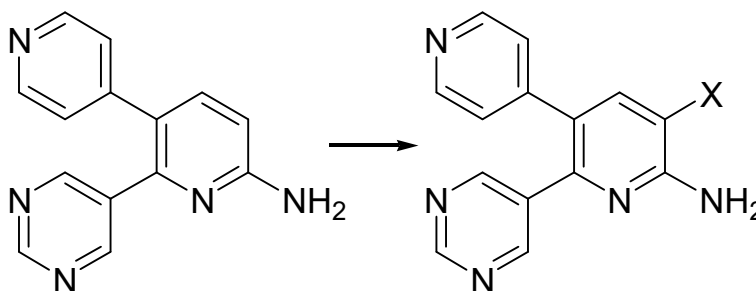
HPLC-MS: Rt 3,110 m/z 297,1 (MH⁺).

Ejemplo 16: 5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amino

40 El producto se sintetizó a partir de 6-(piridin-3-il)piridin-2-amina y el ácido 2-metoxipiridin-4-borónico, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,79 (s, 3H), 6,40 (s, 2H), 6,61 - 6,53 (m, 3H), 7,32 (ddd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,65 (dq, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 1H), 8,46 (dd, 1H).

Ejemplo 17: 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, DMSO-d_6): δ = 6,88 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,62 (s, 2H), 9,10 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 2,416 m/z 284,0 (MH^+).

Los compuestos de los ejemplos de 18 a 42 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el ejemplo 17 a partir del derivado de 2-aminopiridina-5,6-disustituido correspondiente y la correspondiente N-halosuccinimida.

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (MH^+).

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

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (MH^+).

Ejemplo 20: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (MH^+).

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (MH^+).

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 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 (MH^+).

Ejemplo 23: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 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^+).

Ejemplo 24: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 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^+).

Ejemplo 25: 3-cloro-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

HPLC-MS: Rt 3,121 m/z 319,0 (MH⁺).

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

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

Ejemplo 29: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

20 HPLC-MS: Rt 3,037 m/z 331,0 (MH⁺).

Ejemplo 30: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

25 **Ejemplo 31: 3-cloro-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

Ejemplo 32: 3-bromo-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

Ejemplo 33: 3-cloro-6-(5-cloropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina

35 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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 34: 3-cloro-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

HPLC-MS: Rt 2,963 m/z 347,0 (MH⁺).

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

5 HPLC-MS: Rt 3,329 m/z 331,0 (MH⁺).

Ejemplo 37: 3-bromo-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2-amina

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

HPLC-MS: Rt 3,431 m/z 377,0 (MH⁺).

10 **Ejemplo 38: 3-cloro-5,6-bis(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amina**

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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 39: 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

Ejemplo 40: 3-cloro-5-(3-cloropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amina

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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⁺).

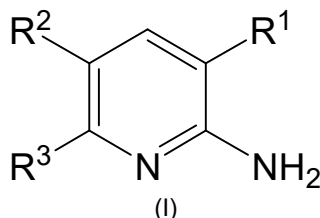
20 **Ejemplo 41: 3-cloro-5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina** ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,33 (s, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H).

Example 42: 3-cloro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,79 (s, 3H), 6,70 - 6,53 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,33 (ddd, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,48 (dd, 1H).

REIVINDICACIONES

1- Un compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- R² representa un anillo heteroarilo de seis miembros que contiene carbono, hidrógeno y uno o más átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂;
- R³ representa un anillo heteroarilo de seis miembros que contiene carbono, hidrógeno y uno o más átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂,

15

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

20

25

2- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R³ representa un anillo heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂.

30

3- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R³ 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 C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂.

35

4- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R³ 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 C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂.

40

5- Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R² representa un grupo piridil opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y grupos cicloalcoxi C₃-C₁₂.

45

6- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R² representa un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno.

50

7- Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R¹ representa un átomo de cloro o un átomo de bromo.

55

8- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R¹ representa un átomo de cloro o un átomo de bromo, R² representa un grupo 4-piridil opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de flúor y R³ 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 C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₁₂, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y cicloalcoxi C₃-C₁₂.

- 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,
 - 5 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,
 - 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,
 - 10 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,
 - 15 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-(2-cloro-6-metilpiridin-4-yl)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amine,
 - 5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amine,
 - 3-cloro-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amina,
 - 20 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,
 - 3-bromo-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina,
 - 25 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)pyridin-2-amina,
 - 30 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,
 - 35 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,
 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,
 5 3-cloro-5-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina,
 3-cloro-5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amina.
- 10- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera
 10 de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 11- Una composición farmacéutica según la reivindicación 10 que comprende además una cantidad
 15 terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de entre Pirfenidone, Nintedanib, el
 antagonista AM152 de LPA₁, agonistas de dopamina seleccionados de entre L-Dopa, Ropinirol y
 Pramipexol, inhibidores de la enzima Monooxigenasa B (MAO-B) seleccionados de entre Selegilina y
 Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa seleccionados de entre Galantamina,
 Rivastigmina, Donepezilo y Tacrina.
- 12- Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 20 reivindicaciones 1 a 9 y al menos un agente terapéutico usado para el tratamiento de una enfermedad
 seleccionada del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos,
 enfermedades neurológicas y cáncer.
- 13- Un producto de combinación de acuerdo con la reivindicación 12 en el que el agente terapéutico se
 25 selecciona de entre Pirfenidone, Nintedanib, el antagonista AM152 de LPA₁, agonistas de dopamina
 seleccionados de entre L-Dopa, Ropinirol y Pramipexol, inhibidores de la enzima Monooxigenasa B
 (MAO-B) seleccionados de entre Selegilina y Rasagilina, e inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa
 seleccionados de entre Galantamina, Rivastigmina, Donepezilo y Tacrina.
- 14- Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como
 30 medicamento.
- 15- Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el
 35 tratamiento de una enfermedad o condición patológica seleccionada del grupo que consiste en asma,
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática, obesidad, diabetes,
 aterosclerosis, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y cáncer.