

(11) Número de Publicação: **PT 1603877 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 213/73 (2006.01) **C07D 213/00** (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01) **A61K 31/4427**

(2006.01)

A61K 31/444 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.03.04**

(30) Prioridade(s): **2003.03.04 GB 0304901**
2003.07.14 GB 0316430

(43) Data de publicação do pedido: **2005.12.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.11.26**
029/2009

(73) Titular(es):

ADDEX PHARMA SA

CHEMIN DES AULX 12 1228 PLAN-LES-OUATES
CH

(72) Inventor(es):

VINCENT MUTEL

FR

ANNE-SOPHIE BESSIS

FR

EMMANUEL LE POUL

FR

JEAN-PHILIPPE ROCHER

FR

CHRISTELLE BOLEA

CH

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA

PT

RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA

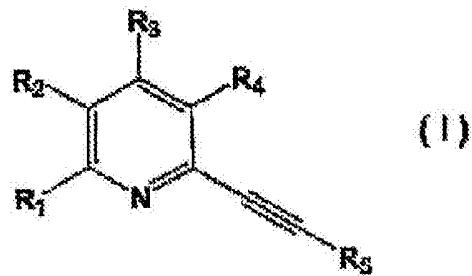
(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA COMO ANTAGONISTAS DE MGLUR5**

(57) Resumo:

RESUMO

"Novos derivados de aminopiridina como antagonistas de mGluR5"

A invenção refere-se a novos derivados de aminopiridina de fórmula (I) em que R₁ é metilo um R₄ e grupo amino NR₆R₇ e R₅ forma um grupo arilalcinilo ou heteroarilalcinilo. Os compostos são úteis na prevenção ou tratamento de desordens do sistema nervoso central assim como de outras desordens moduladas por receptores mGluR5.



DESCRIÇÃO

"Novos derivados de aminopiridina como antagonistas de mGluR5"

Existe extensa literatura relativa a compostos de piridina, no entanto existem muito poucos dados relativos a derivados 3-amino-2-arylalcinil-, 3-amino-2-heteroarilalcinilpiridina que são agentes da invenção. A presente invenção refere-se a 3-amino-arylalcinilpiridinas e 3-amino-heteroarilalcinilpiridinas substituídas.

A patente US 6,384235B2 e Rodriguez *et al.* Angewandte Chemie, International Edition 2000, 39, 14, 2488-2490 descrevem 3-amino(2-feniletinil)piridina como intermediários sintéticos. WO 99/40091 revela certas 3-amino-(2-feniletinil)piridinas como intermediários sintéticos cujo anel é subsequentemente fechado. WO 99/02497 descreve certas 2-heteroalcinilpiridinas como moduladores de mGluR e uma muito ampla descrição genérica. Contudo, nenhum dos compostos especificamente revelados são 3-amino-2-aryl- ou -heteroaril- etinilpiridinas. WO 02/46166 descreve vários compostos possuindo a estrutura fenil-A-B como antagonistas de mGluR mas não tem nenhuma descrição de feniletinilpiridinas. A já conhecida estrutura no campo dos ligandos de mGluR5 como a 2-metil-6-(feniletinil)piridina (MPEP) enferma de fraca biodisponibilidade e selectividade (R. Kuhn *et al.* Amino Acids, 2002, 23, 207-211; N.D.P. Cosford *et al.* J. Med. Chem. 2003, 46, 204-206).

Em US 6,187,777 descreve-se o composto 3-amino-4-cloro-6-metil-2-(2-feniletinil)piridina como um intermediário sintético para compostos para modular o comportamento de alimentação.

Verificou-se agora surpreendentemente que os compostos de aminopiridina da invenção apresentam potentes actividade e selectividade no receptor mGluR5 e demonstram propriedades vantajosas sobre os compostos do estado da técnica. Foram observadas melhorias numa ou mais das seguintes características dos compostos da invenção: a selectividade para o alvo, a solubilidade, a biodisponibilidade, a penetração cerebral, a actividade em modelos de comportamento

de desordens psiquiátricas e neurológicas. Podem ser utilizados no tratamento ou prevenção de desordens mediadas por mGluR5.

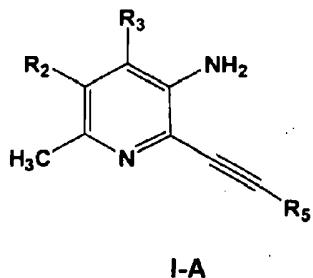
O L-glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro do mamífero e actua através de duas famílias heterogéneas de receptores: receptores de glutamato ionotrópicos e metabotrópicos (mGluR) (Nakanishi S et al. 1998, Brain Res Brain Res Rev., 26:230-235). Até à data, oito subtipos de mGluR foram clonados e classificados em três grupos com base nas semelhanças de sequências e propriedades farmacológicas. O mGluR1 e o mGluR5 pertencem ao grupo I e iniciam respostas celulares através de um mecanismo mediado por proteína G e estão acoplados a fosfolipase C e estimulam a hidrólise de fosfoinositida (Schoepp DD et al. 1999, Neuropharmacology, 38:1431-1476).

A proteína receptora mGluR5 foi localizada perifericamente em estruturas envolvidas na transmissão nociceptiva e recentes verificações sugerem que os antagonistas de mGluR5 podem ser utilizados para o tratamento de dor inflamatória e neuropática, dor crónica e aguda (B.A. Chizh em Amino Acids 2002, 23, 169-176).

Os receptores mGluR5 também são abundantes no SNC em todo o córtex, hipocampo, caudado-putâmen e *nucleus accumbens*. Como se pensa que estas áreas do cérebro estão envolvidas em processos emocionais e motivacionais, o receptor mGluR5 foi considerado um potencial alvo para fármacos para o tratamento de desordens psiquiátricas e neurológicas. As doenças tratáveis são psicose, epilepsia, esquizofrenia, doença de Alzheimer, desordens cognitivas, défices de memória, doença de Parkinson, hipoxia, isquemia, demência causada por AIDS, enxaqueca, depressão, desordens de humor e desordens de ansiedade. Outras indicações tratáveis são o abuso ou dependência de nicotina, cocaína, anfetamina, benzodiazepina, opiatos ou álcool e tolerância ou dependência de substâncias, bulimia nervosa, anorexia nervosa, dependência de jogo, fumo, dependência de sexo ou desordens obsessivo-compulsivas (Brauner-Osborne H et al. , 2000, J Med Chem. 43:2609-45; Bordi F e Ugolini A. 1999, Prog Neurobiol. 59:55-79; Spooren W et al. 2003, Behav Pharmacol: 14:257-77).

A presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma condição num mamífero, incluindo um ser humano, tratamento ou prevenção estes que são afectados ou facilitados pelo efeito neuromodulador de antagonistas de mGluR5.

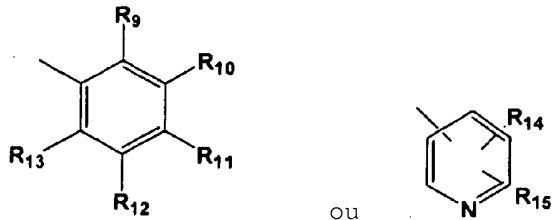
A presente invenção refere-se a novos derivados de aminopiridina, e suas utilizações, em conformidade com a fórmula geral



em que

R₂ e R₃ são seleccionados independentemente entre hidrogénio, alquilo-C₁-C₆;

R₅ representa um grupo de fórmula



em que

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ e R₁₃ são, independentemente, hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, carboxialquilo-C₁-C₆ ou carboxiarilo;

R₁₄ e R₁₅ são, independentemente, como definido para R₉ - R₁₃ acima;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos.

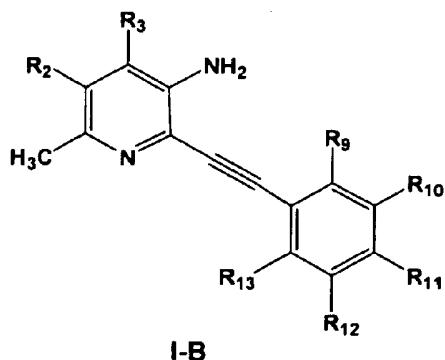
Na definição anterior, o termo "alquilo-C₁-C₆" inclui grupos tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo ou semelhantes. "alcoxi-C₁-C₆" inclui grupos tais como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi ou semelhantes.

"Halogéneo" inclui átomos tais como flúor, cloro e iodo. "Haloalquilo-C₁-C₆" inclui grupos tais como clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, 1-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-bromoetilo, 3-cloropropilo, 3-fluoropropilo, 3-bromopropilo e semelhantes.

"Carboxialquilo-C₁-C₆" inclui grupos tais como carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxi-hexilo ou semelhantes.

"Arilo" inclui grupos arilo C₆-C₁₀ tais como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo e semelhantes.

Os compostos mais preferidos da presente invenção são compostos de fórmula **I-B**

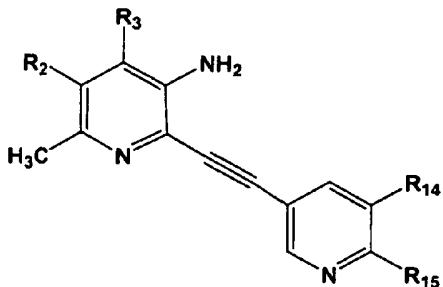


em que

R₂ e R₃ são independentemente seleccionados entre hidrogénio, alquilo-C₁-C₆;

R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} e R_{13} são independentemente hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, alquilo- C_1-C_6 , haloalquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , carboxialquilo- C_1-C_6 ou carboxiarilo; ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos.

Os compostos da presente invenção particularmente preferidos são compostos de fórmula **I-C**

**I-C**

em que

R_2 e R_3 são seleccionados, independentemente, entre hidrogénio, alquilo- C_1-C_6 ;

R_{14} e R_{15} são independentemente hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, alquilo- C_1-C_6 , haloalquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , carboxialquilo- C_1-C_6 ou carboxiarilo;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos.

Os compostos especificamente preferidos são:

(6-Metil-2-feniletinilpiridin-3-il)amina

(2-(3-Fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

(2-(3-Metoxifeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

(6-Metil-2-piridin-3-iletinilpiridin-3-il)amina

(2-(4-Fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

(2-(3,5-Difluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

(2-(5-Fluoropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

3-(3-Amino-6-metilpiridin-2-iletinil)benzonitrilo

(2-(5-Cloropiridin-3-il)etil)-6-metilpiridin-3-il)amina

(2-(3-Clorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

(2-(3-Fluorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina

(2-(3-Clorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina

A presente invenção refere-se às composições farmaceuticamente aceitáveis compreendendo compostos de fórmula (I-A) juntamente com transportadores ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A invenção proporciona também a utilização de compostos ou composições tal como definidos acima no fabrico de medicamentos para tratamento ou prevenção de uma condição num mamífero, incluindo um ser humano, tratamento ou prevenção estes que são afectados ou facilitados pelo efeito neuromodulador de antagonistas de mGluR5.

Os compostos e composições da invenção podem ser úteis para o tratamento ou prevenção de desordens do sistema nervoso periférico e central seleccionadas entre: tolerância ou dependência de substâncias, desordens de ansiedade, depressão, desordens de humor, doença psiquiátrica tal como psicose, dor inflamatória ou neuropática, défices de memória, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, enxaqueca, isquemia, abuso e dependência de drogas.

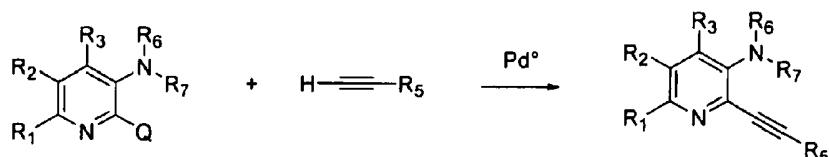
A presente invenção pode proporcionar composições farmacêuticas que proporcionam de cerca de 0,01 a 1000 mg do ingrediente activo por dose unitária. As composições podem ser administradas por qualquer via adequada. Por exemplo, oral na forma de cápsulas, etc., parentérica na forma de soluções para injecção, tópica na forma de unguedos ou loções, ocular na forma de gotas oculares, rectal na forma de supositórios, intranasal ou transcutânea na forma de sistemas de entrega como emplastros.

As formulações farmacêuticas que utilizam compostos da invenção podem ser preparadas por métodos convencionais na especialidade; a natureza da composição farmacêutica empregue dependerá da via de administração desejada. A dose diária total usualmente varia de cerca de 0,05 - 2000 mg.

Os compostos de fórmula **I-A** podem ser preparados por vias gerais de síntese como revelado nos métodos seguintes, em que R₁ é metilo e R₆ e R₇ são hidrogénio

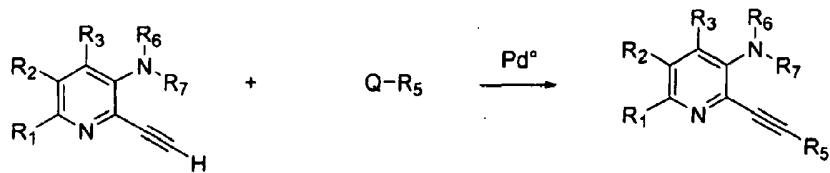
O Esquema 1 ilustra a preparação de compostos de fórmula **I-A** através da reacção de um derivado alcino, por exemplo etinilbenzeno, com uma aminopiridina substituída (ou um precursor), por exemplo 2-bromo-6-metilpiridin-3-ilamina. Assim, no Esquema 1, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ e R₇ são definidos como acima e Q inclui halogenetos tais como Cl, Br, I ou trifluorometanossulfonilo e paratoluenossulfonilo. Esta via de síntese geral foi descrita em M.H. Norman *et al.* J. Med. Chem. 2000, 43, 4288-4312.

Esquema 1



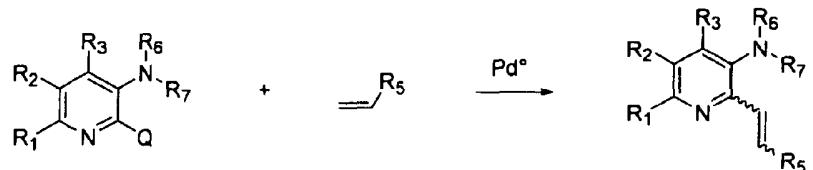
Esta reacção de acoplamento C-C catalisada por paládio requer um catalisador tal como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ ou Pd sobre carbono num solvente adequado como DMF, acetonitrilo ou benzeno. Tipicamente, um co-catalisador tal como iodeto de cobre(I) e uma base (*e.g.*, trietilamina, diisopropilamina, KOAc...) estará também presente na mistura reacional. A reacção de acoplamento tipicamente prossegue permitindo que a temperatura da reacção aumente lentamente de cerca de 0° até à temperatura ambiente, ou aquecida até uma temperatura qualquer entre 30°C e 150°C. A mistura reacional é então mantida a uma temperatura adequada durante um tempo na gama de cerca de 1 até 24 horas, sendo cerca de 12 horas tipicamente suficientes. O produto da reacção pode ser isolado e purificado empregando técnicas *standard*, tais como extração com solventes, cromatografia, cristalização, destilação, sublimação, e semelhantes.

Noutra concretização da presente invenção, representada no Esquema 2, uma aminopiridina substituída com alcinilo (ou um precursor) é feita reagir com um composto portador de um grupo funcional reactivo Q, como definido acima.

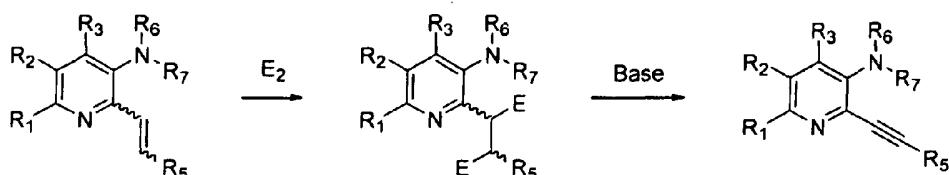
Esquema 2

Assim, no Esquema 2, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, Q, os catalisadores e as condições reaccionais são como descrito para o Esquema 1.

Outra concretização da presente invenção é ilustrada no Esquema 3. Uma aminopiridina substituída (ou um precursor) é feita reagir com um derivado alceno, como descrito em C. Niu et al. *Tetrahedron*, 1998, 54, 6311-6318, de uma maneira similar ao procedimento apresentado para o Esquema 1.

Esquema 3

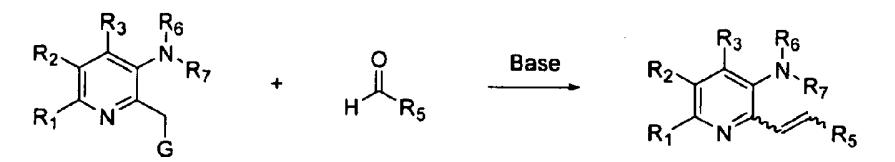
O produto derivado alceno do Esquema 3 pode ser convertido num derivado alcino utilizando a abordagem delineada no Esquema 4.

Esquema 4

Esta via de síntese refere-se aos métodos descritos em G.R. Newkome et al. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4380-4385 ou F.

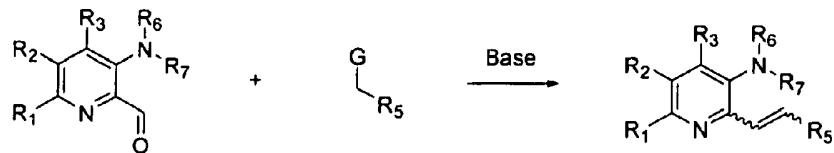
Gasparini et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 407-410. Os derivados alceno podem ser tratados com um agente de halogenação tal como cloro ou bromo em CHCl_3 ou CCl_4 . Os derivados halogenados resultantes são então tratados com uma base adequada tal como NaOH , KOH ou $\text{KO}^\ddagger\text{Bu}$, que promove uma reacção de eliminação dupla para produzir o alcino. A reacção é realizada num solvente como etanol, *terc*-butanol, THF, etc. a uma temperatura apropriada, usualmente entre 0°C e 150°C .

Noutra concretização da presente invenção, uma aminopiridina substituída (ou um precursor) é feita reagir com um aldeído para proporcionar um alceno substituído seguindo o procedimento desenvolvido em D. Guay et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 453-458. (Esquema 5)

Esquema 5

Assim, no Esquema 5, G é PR_3 ou P(O)(OR)_2 . A reacção é realizada com catalisadores adequados incluindo bases tais como KH , NaH , *n*-butilitílio etc., em THF, acetonitrilo, benzeno, etc., a uma temperatura apropriada, usualmente entre cerca de 0°C e 150°C .

Ainda noutra concretização da presente invenção, um aldeído heterocíclico substituído é feito reagir com um composto contendo um metileno activado para proporcionar um alceno substituído seguindo o procedimento desenvolvido em M. Cushman et al. J. Med. Chem. 1991, 34, 2579-2588. (Esquema 6)

Esquema 6

Assim, no Esquema 6, G, os catalisadores e as condições reaccionais são como descrito para o Esquema 5.

Os produtos alceno das reacções no Esquema 5 e no Esquema 6 podem ser convertidos num derivado alcino utilizando reagentes e condições conforme os descritos para o Esquema 4.

As aminopiridinas substituídas de fórmula I-A podem ser obtidas a partir dos correspondentes compostos de nitropiridina através de uma redução selectiva da porção nitro com o método descrito em S. Glase et al. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3179-3187, utilizando uma mistura de Fe e HCl aquoso como agente redutor.

As reacções descritas nos Esquemas 1 a 6 podem conduzir a compostos com amino livre. Uma subsequente funcionalização em compostos de amidina da invenção pode ser realizada de acordo com métodos *standard* familiares aos peritos na especialidade da conversão de derivados com amino livre.

Os compostos de fórmula I-A que são de natureza básica podem formar uma ampla variedade de diferentes sais farmaceuticamente aceitáveis com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Estes sais são prontamente preparados por tratamento dos compostos de base com uma quantidade substancialmente equivalente do ácido mineral ou orgânico escolhido num solvente orgânico adequado tal como metanol, etanol ou isopropanol.

Farmacologia

Ensaio de ligação de mGluR5

A afinidade de compostos da invenção foi examinada em estudos de competição utilizando uma técnica de ligação de radioligandos utilizando cérebro de rato completo e 2-metil-6-(feniletinil)piridina tritiada ($[^3\text{H}]\text{-MPEP}$) como ligando, seguindo métodos similares aos descritos em F. Gasparini et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 407-409 e em J.F. Anderson et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 3, 1044-1051.

- **Preparação da membrana:**

Dissecaram-se os córtices dos cérebros de ratos Sprague-Dawley de 200-300g (Charles River Laboratories, L'Arbresle, França). Homogeneizaram-se os tecidos em 10 volumes (vol/peso) de Hepes-NaOH 50 mM (pH 7,4) gelado utilizando um aparelho de ruptura Polytron (Kinematica AG, Luzern, Suíça) e centrifugaram-se durante 30 min a 40 000 g, (4°C). Rejeitou-se o sobrenadante e lavou-se a pelete duas vezes por ressuspensão em 10 volumes de HEPES-NaOH 50 mM. Recolheram-se então as membranas por centrifugação e lavaram-se antes da ressuspensão final em 10 volumes de HEPES-NaOH 20 mM, pH 7,4. Determinou-se a concentração da proteína pelo método de Bradford (ensaio de proteína Bio-Rad, Reinach, Suíça) com albumina sérica bovina como padrão.

- **Experiências de ligação de [³H]-MPEP:**

Descongelaram-se as membranas e ressuspenderam-se em tampão de ligação contendo HEPES-NaOH 20 mM, MgCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4. Realizaram-se estudos de competição por incubação durante 1h a 4°C: [³H]-MPEP 3 nM (46,85 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, R.U.), 50 µg de membrana e uma gama de concentrações de 0,03 nM-30 µM de compostos, para um volume reacional total de 300 µl. A ligação não específica foi definida utilizando MPEP 30 µM. A reacção foi terminada por filtração rápida sobre placas de filtro de fibra de vidro (placas de filtro GF/B Unifilter de 96 poços, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suíça) utilizando 4 x 400 µl de tampão gelado utilizando um aparelho de colheita de células (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, EUA). A radioactividade foi determinada por espectrometria de cintilação líquida utilizando um leitor de placas de 96 poços (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, EUA).

- **Análise dos Dados:**

As curvas de inibição foram geradas utilizando o programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, EUA). As determinações da IC₅₀ foram feitas a partir dos dados obtidos de curvas de resposta às concentrações de 8 pontos utilizando uma análise de regressão não linear.

Os compostos do presente pedido de patente, conforme medido no ensaio descrito acima, têm valores de IC₅₀ na gama de menos de 10 μM. Os compostos preferidos incluem os exemplos 3, 7, 10, 12 e 13 que têm valores de IC₅₀ inferiores a 30 nM.

Perfil de selectividade in vitro

Os compostos da invenção apresentam uma selectividade melhorada no receptor mGluR5. Isto indica uma maior especificidade e um melhor perfil de segurança.

In vivo

Os compostos da invenção são eficazes em modelos que demonstram a utilidade dos compostos para o tratamento da dor inflamatória neuropática (B.A. Chizh, Amino Acids 2002, 23, 169-176), ansiedade (W.P.J.M. Spooren et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 295, 3, 1267-1275; W.P.J.M. Spooren et al. Eur. J. Pharmacol. 2002, 435, 161-170), doença de Parkinson (N. Breysse et al. J. Neurosci. 2003, 10, 23, 23, 8302-8309), enxaqueca (P. De Vries et al. 1999, 375, 61-74), depressão (I.A. Paul e P. Skolnick, Ann. N Y Acad. Sci. 2003, 1003, 250-72) e desordens de dependência (N.E. Paterson et al. Psychopharmacology 2003, 167, 257-264; C. Chiamulera et al. Nature Neurosci. 2001, 4, 9, 873-874).

Os compostos da presente invenção apresentam uma elevada selectividade e afinidade para com o receptor mGluR5. Como antagonistas funcionais, são úteis para a produção de medicações, especialmente para o tratamento ou prevenção de desordens do sistema nervoso central assim como outras desordens moduladas por este receptor.

Os exemplos não limitantes que se seguem destinam-se a ilustrar a invenção. Os dados físicos dados para os compostos exemplificados são consistentes com a estrutura atribuída a esses compostos.

EXEMPLOS

A menos que indicado de outro modo, todos os materiais de partida foram obtidos a partir de fornecedores comerciais e utilizados sem qualquer purificação.

Especificamente, podem ser utilizadas as seguintes abreviaturas nos exemplos e ao longo do fascículo.

¹ H (protão)	ml (mililitros)
CHCl ₃ (clorofórmio)	µl (microlitros)
CuI (iodeto de cobre)	µmol (micromoles)
DCM (diclorometano)	mmol (milimoles)
dec. (decomposição)	P.f. (ponto de fusão)
DMSO[D ₆] (dimetilsulfóxido deuterado)	NH ₄ OH (hidróxido de amónio)
h (hora)	NaOH (hidróxido de sódio)
LC-MS (Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massa)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sódio)
M (molar)	RMN (Ressonância Magnética Nuclear)
MeOH (metanol)	PBr ₃ (Tribrometo de fósforo)
mg (miligramas)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II))
MHz (mega-hertz)	TR (Tempo de Retenção)

Todas as reacções são conduzidas sob uma atmosfera inerte à temperatura ambiente a menos que indicado em contrário.

Os espectros de ¹H RMN foram registados num Bruker ARX400 ou num Bruker 500MHz. Os desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm, unidades δ). As constantes de acoplamento estão em unidades de hertz (Hz). Os padrões de separação descrevem multiplicidades aparentes e são designados por s (singuleto), d (duplet), t (triplet), q (quarteto) e m (multiplet).

Os espectros de LC-MS foram registados num sistema Waters Micromass ZQ 2996 nas seguintes condições: Coluna 3,0*50mm de aço inoxidável empacotada com 5 μ m de XTerra RP C-18; caudal de 0,8ml/min; fase móvel: fase A = ácido fórmico a 0,07% em água, fase B = ácido fórmico a 0,07% em acetonitrilo. 0-0,5min (A: 95%, B: 5%), 0,5-6,0min (A: 0%, B: 100%), 6,0-6,5min (A: 95%, B: 5%), 6,5-7min (A: 95%, B: 5%); Disposição de Díodos de detecção UV:200-400nm; Volume de injecção: 5 μ l. Todos os espectros de massa foram tomados com métodos de ionização por electropulverização (ESI).

A determinação do ponto de fusão foi realizada num aparelho Buchi B-540.

As reacções foram monitoradas por cromatografia em camada fina em placas de sílica-gel de 0,20 mm (60F₂₅₄, Merck ou G/UV₂₅₄ Macherey Nagel) e visualizadas com luz UV. A cromatografia *flash* em coluna foi realizada em sílica-gel (220-440 mesh, Fluka).

Exemplo 1

Cloridrato de (6-metil-2-feniletinilpiridin-3-il)amina

A uma solução de CuI (10 mg, 50 μ mol) em trietilamina (5 ml) adicionaram-se (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmol) e (PPh₃)₂PdCl₂ (36 mg, 50 μ mol). Arrefeceu-se a mistura reaccional a 0°C e adicionou-se fenilacetileno (176 μ l, 1,60 mmol). Deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e depois aqueceu-se sob refluxo durante 14 h. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etilo 4:1) para obter 105 mg (0,50 mmol, 47%) de (6-metil-2-feniletinilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido amarelo.

R_f: 0,09 (Hexano/acetato de etilo 4:1). p.f.: 154-155°C.
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2,47 (s, 3H), 4,13-4,17 (s largo, 2H), 6,93-7,01 (2H), 7,34-7,39 (3H), 7,57-7,63 (2H).

Dissolveu-se (6-metil-2-feniletinilpiridin-3-il)amina (105 mg, 0,50 mmol) em CHCl₃ (2 ml) e tratou-se com 1,56 ml (1,25 mmol) de solução de ácido clorídrico 0,8 M em éter dietílico. Após evaporação do solvente e trituração do resíduo

com acetato de etilo, obtiveram-se 107 mg (0,44 mmol, 87%) do cloridrato do título na forma de um sólido amarelado.

R_f : 0,50 (Hexano/acetato de etilo 1:1). p.f.: 183°C. 1H RMN (DMSO[D₆], 400 MHz) δ : 2,57 (s, 3H), 3,20-4,00 (s lg, 3H), 7,51-7,57 (4H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,80-7,84 (2H). LC-MS (TR): 2,14 min.; MS (ES+) originou m/z: 209,1.

Exemplo 2- Eliminado. Não é de acordo com a invenção

Exemplo 3

Cloridrato de (2-(3-fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

Seguindo o mesmo procedimento que se descreveu no Exemplo 1, fez-se reagir (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmol) com (PPh₃)₂PdCl₂ (36 mg, 0,05 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) e 1-etinil-3-fluorobenzeno (148 μ l, 1,28 mmol) em trietilamina (5 ml). Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (hexano/acetato etilo 4:1) para obter 145 mg (0,64 mmol, 60%) de (2-(3-fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido amarelo pálido. O cloridrato de (2-(3-fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter 148 mg (0,56 mmol, 88%) do cloridrato do título na forma de um sólido amarelo.

R_f : 0,52 (Hexano/acetato de etilo 1:1). p.f.: 199-200°C (dec.). 1H RMN (DMSO[D₆], 400 MHz) δ : 2,52 (s, 3H), 6,20-7,24 (s lg, 2H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52-7,61 (2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H). LC-MS (TR): 2,26 min.; MS (ES+) originou m/z: 227,1. Anal. Calc. para C₁₄H₁₂ClFN₂: C, 64,01%; H, 4,60%; Cl, 13,50%; F, 7,23%; N, 10,66%. Encontrado: C, 63,30%; H, 4,62%; Cl, 13,56%; F, 6,98%; N, 10,57%.

Exemplo 4

(2-(3-Metoxifeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina.

Seguindo o mesmo procedimento que se descreveu no Exemplo 1, fez-se reagir (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmol) com (PPh₃)₂PdCl₂ (37 mg, 0,05 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) e 1-etinil-3-metoxibenzeno (204 μ l,

1,60 mmol) em trietilamina (5 ml) durante 1,5 h. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etilo 4:1) para obter 118 mg (0,50 mmol, 46%) de (2-(3-metoxifeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido castanho amarelado.

R_f : 0,30 (Hexano/acetato de etilo 1:1). p.f.: 165–166°C. 1H RMN (DMSO[D₆], 400 MHz) δ : 2,60 (*s*, 3H), 3,85 (*s*, 3H), 7,11–7,16 (*m*, 1H), 7,37–7,49 (3H), 7,56 (*d*, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,77 (*d*, $J=8,8$ Hz, 1H). LC-MS (TR): 2,31 min.; MS (ES+) originou m/z: 239,1.

Exemplo 5

Cloridrato de (6-metil-2-piridin-3-iletinilpiridin-3-il)amina

Seguindo o mesmo procedimento que se descreveu no Exemplo 1, fez-se reagir (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmol) com (PPh₃)₂PdCl₂ (37 mg, 0,05 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) e 3-etinilpiridina (110 mg, 1,07 mmol) em trietilamina (1,6 ml). Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (DCM-DCM/MeOH 97:3) para obter 100 mg (0,48 mmol, 49%) de (6-metil-2-piridin-3-iletinilpiridin-3-il)amina na forma de um pó amarelo. O cloridrato de (6-metil-2-piridin-3-iletinilpiridin-3-il)amina foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com pentano, 145 mg (100%) do cloridrato do título na forma de um sólido amarelo.

p.f.: 156,4–158°C. 1H RMN (DMSO[D₆], 500 MHz) δ : 2,54 (*s*, 3H), 7,52 (*d*, $J=9$ Hz, 1H), 7,61–7,68 (*m*, 1H), 7,69 (*d*, $J=9,0$, 1H), 8,25 (*d*, $J=7,5$, 1H), 8,68–8,86 (*s lg*, 1H), 8,93–9,15 (*s lg*, 1H). LC-MS (TR): 0,65 min.; MS (ES+) originou m/z: 210,1.

Exemplo 6

Cloridrato (2-(4-fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

Seguindo o mesmo procedimento que se descreveu no Exemplo 1, fez-se reagir (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmol) com (PPh₃)₂PdCl₂ (36 mg, 0,05 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) e 1-etinil-4-fluorobenzeno (184 μ l, 1,07 mmol) em trietilamina (5 ml). Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etilo 7:3) para obter 164 mg (0,72 mmol, 68%) de (2-(4-

fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido amarelo. Preparou-se o cloridrato de (2-(4-fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com acetato de etilo, 154 mg (0,51 mmol, 71%) do cloridrato do título na forma de um sólido amarelo.

R_f : 0,43 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f. : 122°C (dec.).
 1H RMN (DMSO[D₆], 400 MHz) δ : 2,53 (s, 3H), 4,45-5,54 (s 1g, 2H), 7,36-7,43 (2H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,82-7,89 (2H). LC-MS (tr): 2,24 min.; MS (ES+) originou m/z: 227.1.

Exemplo 7

Cloridrato de (2-(3,5-difluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

Seguindo o mesmo procedimento que se descreveu no Exemplo 1, fez-se reagir (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)amina (800 mg, 4,28 mmol) com (PPh₃)₂PdCl₂ (150 mg, 0,21 mmol), CuI (41 mg, 0,21 mmol) e etiniltrimetilsilano (840 mg, 8,55 mmol) em trietilamina (30 ml). Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia flash (hexano/acetato de etilo 8:2) para obter 330 mg (1,61 mmol, 38%) de (6-metil-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)amina na forma de um sólido bege.

Dissolveu-se (6-metil-2-trimetilsilaniletinilpiridin-3-il)amina (330 mg, 1,61 mmol) em MeOH (3 ml) e arrefeceu-se a 0°C, e adicionou-se à solução resultante solução 1 M de NaOH (1,6 ml). Removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 h. Adicionaram-se 90 μ l de ácido acético. Concentrou-se parcialmente a mistura reaccional e extractou-se o resíduo com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas com água, salmoura, secaram-se sobre Na₂SO₄, filtraram-se e concentraram-se para obter 160 mg (1,21 mmol, 75%) de (2-etinil-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido castanho que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

A uma solução de CuI (4,3 mg, 23 μ mol) em trietilamina (5 ml) adicionaram-se (2-etinil-6-metilpiridin-3-il)amina (60 mg, 0,45 mmol), (PPh₃)₂PdCl₂ (16 mg, 23 μ mol), e 1,3-difluoro-5-iodobenzeno (109 mg, 0,45 mmol). Agitou-se a

mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 h. Evaporou-se o solvente para produzir um óleo castanho que foi tomado em DCM e lavou-se a solução com água. Extractou-se a fase aquosa duas vezes com DCM. Secaram-se as fases orgânicas sobre Na_2SO_4 , filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etilo 7:3) para obter 64 mg (0,26 mmol, 58%) de (2-(3,5-difluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido amarelo.

Preparou-se o cloridrato de (2-(3,5-difluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com éter dietílico 64 mg (0,20 mmol, 78%) do cloridrato do título na forma de um pó amarelo.

R_f : 0,61 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f.: 212°C (dec.). ^1H RMN ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$, 400 MHz) δ : 2,49 (s, 3H), 6,12-7,08 (s lg, 2H), 7,44-7,55 (2H), 7,56-7,68 (3H).. LC-MS (TR): 2,39 min.; MS (ES+) originou m/z: 245,0.

Exemplo 8

Cloridrato de (2-(5-fluoropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

A uma solução de CuI (11 mg, 0,06 mmol) em trietilamina (5 ml) adicionaram-se (2-etenil-6-metilpiridin-3-il)amina (40 mg, 0,30 mmol, descrita no Exemplo 7), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (21 mg, 0,06 mmol), e 3-fluoro-5-iodopiridina (111 mg, 0,45 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 14 h. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (ciclo-hexano/acetato de etilo 7:3) para obter 15 mg (66 μmol , 22%) de (2-(5-fluoropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido amarelo.

O cloridrato de (2-(5-fluoropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com acetato de etilo, 6 mg (20 μmol , 30%) do cloridrato do título numa forma semi-sólida castanha.

R_f : 0,31 (ciclo-hexano/acetato de etilo 7:3). LC-MS (TR): 1,71 min.; MS (ES+) originou m/z: 228,0.

Exemplo 9**Cloridrato de 3-(3-amino-6-metilpiridin-2-iletinil)benzonitrilo**

A uma solução de CuI (2,4 mg, 12 µmol) em trietilamina (4 ml) adicionaram-se (2-etinil-6-metilpiridin-3-il)amina (33 mg, 0,33 mmol descrita no Exemplo 7), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (8,8 mg, 12 µmol) e 3-iodobenzonitrilo (57 mg, 0,25 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 48 h. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (ciclo-hexano/acetato de etilo 1:1) para obter 16 mg (69 µmol, 21%) de 3-(3-amino-6-metilpiridin-2-iletinil)benzonitrilo na forma de um sólido amarelo pálido.

O cloridrato de 3-(3-amino-6-metilpiridin-2-iletinil)benzonitrilo foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com éter dietílico, 10 mg (33 µmol, 47%) do cloridrato do título na forma de um pó amarelo.

R_f : 0,36 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f.: 132,4-134°C. LC-MS (TR): 2,13 min.; MS (ES+) originou m/z: 234,1.

Exemplo 10**Cloridrato de (2-(5-cloropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina**

Seguindo o mesmo procedimento que se descreveu no Exemplo 1, fez-se reagir (2-bromo-6-metilpiridin-3-il)amina (150 mg, 0,80 mmol) com $(PPh_3)_2PdCl_2$ (28 mg, 40 µmol), CuI (8 mg, 40 µmol) e 3-cloro-5-etinilpiridina (165 mg, 1,20 mmol) em trietilamina (5 ml). Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (hexano/acetato de etilo 7:3) para obter 141 mg (0,58 mmol, 72%) de (2-(5-cloropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido amarelo.

O cloridrato de (2-(5-cloropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter 152 mg (0,48 mmol, 83%) do cloridrato do título na forma de um sólido amarelo.

R_f : 0,12 (Hexano/acetato de etilo 1:1). P.f.: 193°C (dec.). 1H RMN (DMSO[D₆], 400 MHz) δ: 2,59 (s, 3H), 5,81-7,41 (s 1g, 2H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,43-

8,44 (m, 1H), 8,79 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). LC-MS (TR): 2,03 min.; MS (ES+) originou m/z: 244,0.

Exemplo 11

Cloridrato de (2-(3-clorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina

A uma solução de CuI (5,0 mg, 28 µmol) em trietilamina (5 ml) adicionaram-se (2-etinil-6-metilpiridin-3-il)amina (75 mg, 0,57 mmol descrita no Exemplo 7), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (20 mg, 28 µmol) e 1-cloro-3-iodobenzeno (135 mg, 0,57 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 h. Evaporou-se o solvente para produzir um óleo castanho que se tomou em DCM e lavou-se a solução com água. Extractou-se a fase aquosa duas vezes com DCM. Secaram-se as fases orgânicas sobre Na_2SO_4 , filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia flash (hexano/acetato de etilo 7:3) para obter 54 mg (0,22 mmol, 39%) de (2-(3-clorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido amarelo.

O cloridrato de (2-(3-clorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com éter dietílico, 51 mg (0,16 mmol, 73%) do cloridrato do título na forma de um pó amarelo.

R_f : 0,57 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f.: 195°C (dec.). 1H RMN ($DMSO[D_6]$, 400 MHz) δ : 2,51 (s, 3H), 6,43-7,11 (s lg, 2H), 7,50 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,59-7,69 (2H), 7,72 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H). LC-MS (TR): 2,54 min.; MS (ES+) originou m/z: 243,0. Anal. Calc. para $C_{14}H_{12}Cl_2N_2 + 0,5 H_2O$: C, 58,35%; H, 4,55%; Cl, 24,61%; N, 9,72%. Determinado: C, 58,15%; H, 4,49%; Cl, 24,60%; N, 9,48%.

Exemplo 12

Cloridrato de (2-(3-fluorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina.

A uma solução de 1,80 g (11,0 mmol) de 2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-ilamina (preparada como descrito em J.M. Klunder *et al.* *J. Med. Chem.*, 35, 1992, 1887-1897) em tolueno (10 ml) adicionou-se PBr_3 (18 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante 48 h sob refluxo. Após arrefecimento,

verteu-se a mistura reaccional sobre gelo, basificou-se com solução de NaOH 2 M (400 ml) e extractou-se a fase aquosa duas vezes com acetato de etilo. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre Na_2SO_4 , filtraram-se e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (ciclo-hexano/acetato de etilo 7:3) para obter 2,31 g (38%) de 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-ilamina contendo uma pequena quantidade de 2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-ilamina na forma de um óleo amarelo.

A uma solução de CuI (41 mg, 0,2 mmol) em trietilamina (12 ml) adicionaram-se 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-ilamina (870 mg, 4,33 mmol), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (152 mg, 0,22 mmol) e 1-etinil-3-fluorobenzeno (500 μl , 4,33 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 min. à temperatura ambiente e durante 3 h sob refluxo. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (ciclo-hexano/acetato de etilo 4:1) para obter 745 mg (3,10 mmol, 72%) de (2-(3-fluorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina na forma de um sólido castanho.

O cloridrato de (2-(3-fluorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com pentano, 680 mg (2,46 mmol, 79%) do cloridrato do título na forma de um pó amarelo.

R_f : 0,37 (ciclo-hexano/acetato de etilo 7:3). P.f.: 210°C. ^1H RMN (DMSO[D₆], 500 MHz) δ : 2,33 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 6,31-6,72 (s lg, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H). LC-MS (tr): 2,29 min.; MS (ES+) originou m/z: 241,1. Anal. Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2$: C, 65,10%; H, 5,10%; Cl, 12,81%; F, 6,87%; N, 10,12%. Determinado: C, 64,73%; H, 4,97%; Cl, 12,78%; F, 6,71%; N 9,87%.

Exemplo 13

Cloridrato de (2-(3-clorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina.

A uma solução de CuI (5,7 mg, 30 μmol) em trietilamina (1,6 ml) adicionaram-se 2-bromo-4,6-dimetilpiridin-3-ilamina

(120 mg, 0,60 mmol, descrita no Exemplo 12), ($\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (21 mg, 30 μmol) e 1-etinil-3-clorobenzeno (98 mg, 0,72 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 min. à temperatura ambiente e durante 3 h sob refluxo. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo bruto por cromatografia *flash* (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) para obter 39 mg (0,15 mmol, 25%) de (2-(3-clorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina na forma de um óleo castanho.

O cloridrato de (2-(3-clorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina foi preparado como descrito no Exemplo 1 para obter, após trituração com pentano, 25 mg (85 μmol , 57%) do cloridrato do título na forma de um pó amarelo.

R_f : 0,37 (ciclo-hexano/acetato de etilo 7:3). P.f.: 204°C. LC-MS (tr): 2,56 min.; MS (ES+) originou m/z: 257,0.

Seguem-se exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção:

1) Comprimidos

Composto do exemplo 3	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactose	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Amido de batata	ad 200 mg

Neste exemplo, o composto do exemplo 3 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer dos descritos nos exemplos 1 e 4 a 13.

2) Suspensão:

Prepara-se uma suspensão aquosa para administração oral de modo a que cada 1 mililitro contenha 1 a 5 mg de um dos compostos descritos nos exemplo, 50 mg de carboximetilcelulose sódica, 1 mg de benzoato de sódio, 500 mg de sorbitol e água ad 1 ml.

3) Injectável

Prepara-se uma composição parentérica por agitação de 1,5% em peso de ingrediente activo da invenção em 10% em volume de propilenoglicol e água.

4) Unguento

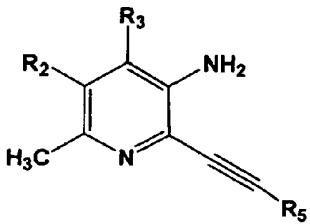
Composto do exemplo 3	5 a 1000 mg
Álcool estearílico	3g
Lanolina	5g
Vaselina	15g
Água	ad 100 g

Neste exemplo, o composto 3 pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer dos compostos descritos nos exemplos 1 e 4 a 13.

Lisboa, 2009-01-30

REIVINDICAÇÕES

1. Composto possuindo a fórmula

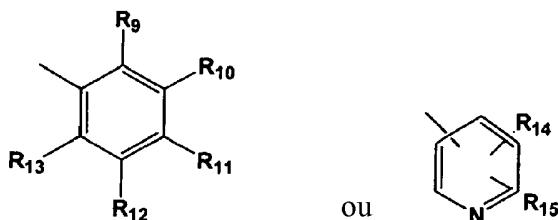


I-A

em que

R₂ e R₃ são independentemente seleccionados entre hidrogénio, alquilo-C₁-C₆;

R₅ representa um grupo de fórmula



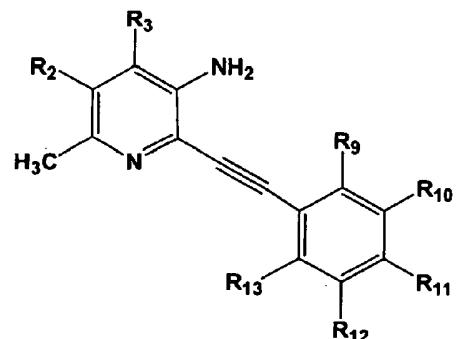
em que

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ e R₁₃ são independentemente hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, carboxialquilo-C₁-C₆ ou carboxiarilo;

R₁₄ e R₁₅ independentemente, são definidos como para R₉ - R₁₃ acima;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 possuindo a fórmula



I-B

em que

R₂ e R₃

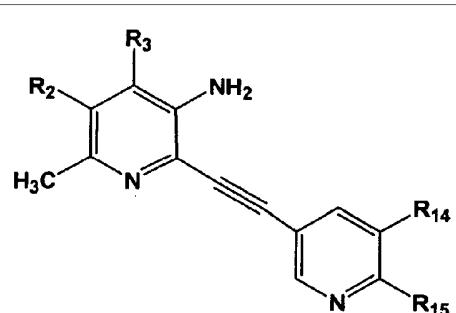
são independentemente seleccionados entre hidrogénio, alquilo-C₁-C₆;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ e R₁₃

são, independentemente, hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, carboxialquilo-C₁-C₆ ou carboxiarilo;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 possuindo a fórmula



I-C

em que

R₂ e R₃

são independentemente seleccionados entre hidrogénio, alquilo-C₁-C₆;

R₁₄ e R₁₅

são independentemente hidrogénio, halogéneo, ciano, nitro, alquilo-C₁-C₆, haloalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, carboxialquilo-C₁-C₆ ou carboxiarilo;

ou sais, hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes compostos.

4. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que o referido composto é seleccionado entre:

(6-Metil-2-feniletinilpiridin-3-il)amina
(2-(3-Fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina
(2-(3-Metoxifeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina
(6-Metil-2-piridin-3-iletinilpiridin-3-il)amina
(2-(4-Fluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina
(2-(3,5-Difluorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina
(2-(5-Fluoropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina
3-(3-Amino-6-metilpiridin-2-iletinil)benzonitrilo
(2-(5-Cloropiridin-3-iletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina
(2-(3-Clorofeniletinil)-6-metilpiridin-3-il)amina
(2-(3-Fluorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina
(2-(3-Clorofeniletinil)-4,6-dimetilpiridin-3-il)amina
e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

5. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com as reivindicações 1 a 4 e um transportador e/ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis.

6. Utilização de um composto de acordo com as reivindicações 1 a 4 para a preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma condição num mamífero, tratamento ou prevenção estes que são afectados ou facilitados pelo efeito neuromodulador de antagonistas de mGluR5.

Lisboa, 2009-01-30