



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 303 776**

⑫ Número de solicitud: 200603309

⑤① Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫② Fecha de presentación: **29.12.2006**

⑫③ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2008**

⑫③ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.08.2008

⑦① Solicitante/s: **Laboratorios Almirall S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

⑦② Inventor/es: **Aiguade Bosch, José;**
Carranco Moruno, Inés y
Vidal Juan, Bernat

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

⑤④ Título: **Derivados de 5-fenil-6-piridin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona útiles como antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}.**

⑤⑦ Resumen:

Derivados de 5-fenil-6-piridin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-b]piridin-2-ona útiles como antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}. La presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} de fórmula (I) en la que todos los radicales se definen en la memoria. Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora por acción antagonista del receptor de adenosina A_{2B}, tales como asma, enfermedades alérgicas, inflamación, aterosclerosis, hipertensión, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes.

ES 2 303 776 A1

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-fenil-6-piridin-4-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona útiles como antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}.

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}. Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejora por acción antagonista del receptor de adenosina A_{2B}, tales como asma, enfermedades alérgicas, inflamación, aterosclerosis, hipertensión, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes.

La adenosina regula varias funciones fisiológicas a través de receptores de la membrana celular específicos, que son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G. Se han identificado y clasificado cuatro receptores de adenosina diferenciados: A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃.

El subtipo de receptor de adenosina A_{2B} (véase Feoktistov, I., Biaggioni, I. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) se ha identificado en una diversidad de tejidos humanos y murinos y está implicado en la regulación del tono vascular, crecimiento del músculo liso, angiogénesis, producción de glucosa hepática, movimientos del intestino, secreción intestinal y desgranulación de células cebadas o mastocitos.

A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la activación del receptor de adenosina se han descrito recientemente varios antagonistas de receptor A_{2B} para el tratamiento o prevención de asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesión por reperusión, isquemia de miocardio, retinopatía, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal, enfermedades de proliferación celular y/o diabetes mellitus. Véase, por ejemplo los documentos WO03/063800, WO03/042214, WO 03/035639, WO02/42298, EP 1283056, WO 01/16134, WO 01/02400, WO01/60350, WO 00/73307 o WO 2005/100353.

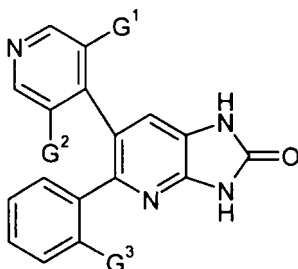
Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de imidazopiridinona son nuevos potentes antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}, así como muy selectivos frente a los subtipos de receptores de adenosina A₁, A_{2A} y A₃ y, por tanto, se pueden usar en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

Se requiere selectividad frente al receptor A₁ para evitar cualquier efecto secundario resultante del bloqueo de este receptor como estimulación del sistema nervioso central, secreción gástrica, diuresis y arritmias (Fozard JR & mccarthy C. *curr Opin Invest Drugs* 2002, 3(1): 69-77; Barnes P. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 813-818).

Garantizar selectividad frente al receptor de adenosina A_{2A} es importante en el contexto del asma debido a los efectos antiinflamatorios descritos mediados por este receptor (revisado en Lappas CM, Sullivan GW, Linden J. *Expert Opin Invest Drugs*. 2005, 14(7):797-806), mientras que la selectividad frente al receptor A₃ evita interferencias con sus posibles funciones en la protección cardíaca y prevención de tumores (revisado en Jacobson KA & Zhan-Guo G. *Nature Reviews* 2006, 5: 247-264).

Otros objetos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejora por la acción antagonista del receptor de adenosina A_{2B}; y procedimientos de tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejora por la acción antagonista del receptor de adenosina A_{2B} que comprenden la administración de los compuestos a un sujeto que necesite el tratamiento.

Así, la presente invención se refiere al uso de nuevos derivados de imidazopiridinona de fórmula (I)



en la que G¹ se selecciona de los grupos consistentes en átomos de flúor y cloro, G² se selecciona de los grupos consistentes en hidrógeno, átomos de flúor y cloro y G³ se selecciona de los grupos consistentes en átomos de flúor y cloro y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus N-óxidos.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo,

ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico.

Tal y como se usa en la presente memoria, un N-óxido se forma a partir de aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante conveniente.

En una realización de la presente invención G^3 es un átomo de flúor.

En otra realización de la presente invención G^2 es un átomo de flúor.

En una realización todavía más preferida de la presente invención G^1 es un átomo de flúor.

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

5-(2-Fluorofenil)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona

6-(3-Cloropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona

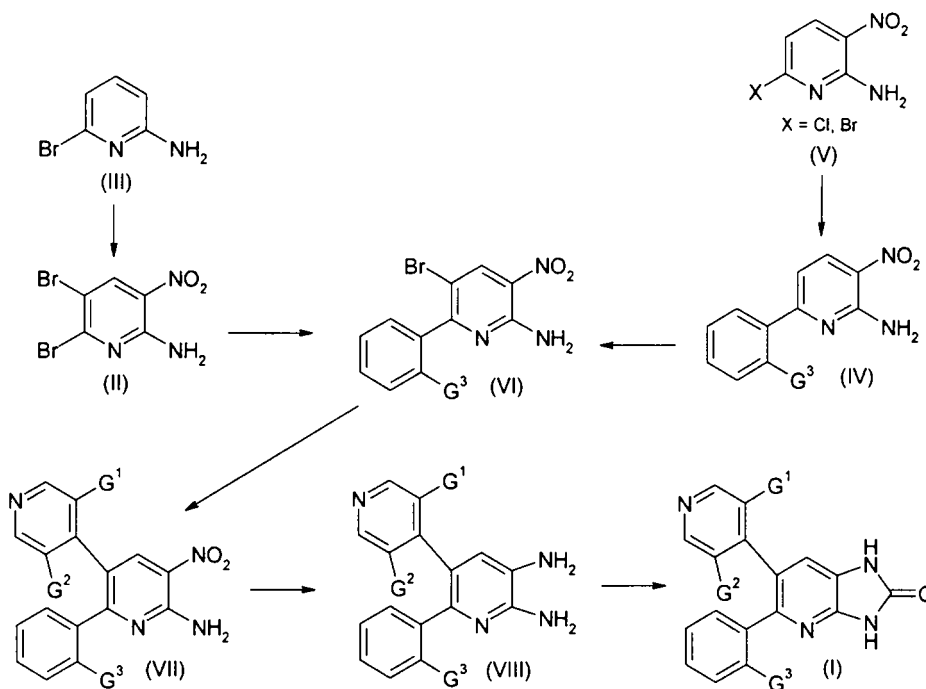
6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona

Hidrocloreto de 6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona

6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona (sal tosilato)

Se pueden preparar compuestos de fórmula general (I) siguiendo el esquema de síntesis representado en el esquema

Esquema 1



Se preparan compuestos de fórmula general (VIII) en varias etapas comenzando con la halogenación de derivados de 6-halopiridina (III) usando reaccionantes tales como bromo o *N*-halosuccinimida en disolventes apróticos polares tales como DMF y a temperaturas que varían desde 0°C a 100°C, proporcionando 5,6-dihalo-2-aminopiridinas (no mostradas). Estos productos se someten a su vez a nitración en un proceso en dos etapas que conlleva la nitración del grupo amino en una mezcla de ácido sulfúrico y nítrico en un intervalo de temperatura que varía de -10°C a 0°C seguida por una transposición promovida por ácido sulfúrico del grupo nitro para producir compuestos de fórmula (II).

El acoplamiento de tipo Suzuki regioselectivo de (II) con un derivado de ácido bórico o borato usando un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)]

ferroceno] paladio(II) - diclorometano (1:1) en disolventes tales como tolueno o dioxano en presencia de una solución acuosa de una base tal como carbonato sódico o de cesio y a una temperatura de 25°C a 110°C proporciona compuestos de fórmula general (VI).

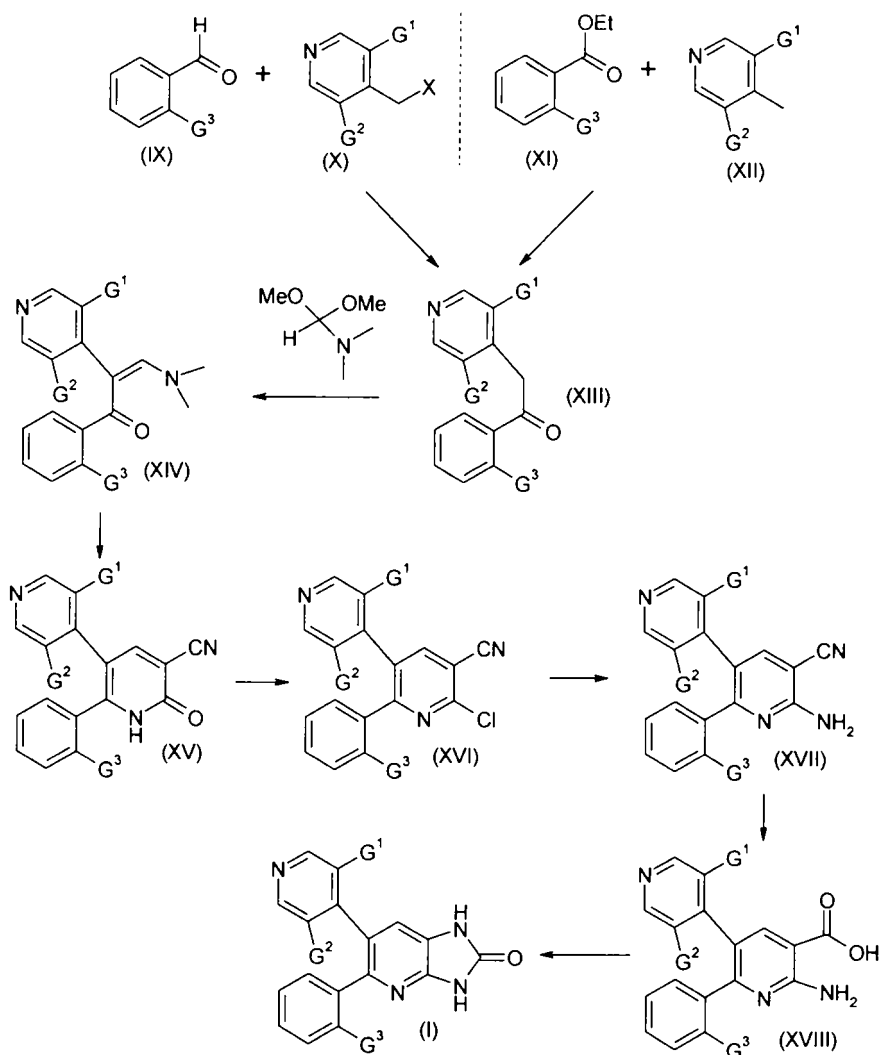
Los compuestos de fórmula (IV) se preparan a partir de compuestos de fórmula general (V) usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki general descrito antes. La bromación usando condiciones similares a las usadas en la preparación de (II) proporciona compuestos de fórmula general (VI).

Un nuevo acoplamiento de tipo Suzuki usando (VI) con un derivado de ácido bórico o borato correspondiente en condiciones de procedimiento convencionales para reacciones catalizadas por Pd descritas antes proporciona las 2-amino-3-nitropiridinas (VII). La reducción del grupo nitro usando condiciones convencionales de hidrogenación en presencia de hidrógeno y usando paladio sobre carbón como catalizador proporciona los derivados diamina (VIII).

El tratamiento de (VIII) con agentes de carbonilación tales como carbonildiimidazol en disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida y calentamiento a temperaturas de 50°C a 200°C proporciona los compuestos imidazopiridinona (I).

También se pueden preparar compuestos de fórmula general (I) siguiendo el esquema de síntesis representado en el esquema 2.

Esquema 2



Los aldehídos de fórmula (IX) se hacen reaccionar con los derivados halometilo de fórmula (X) para proporcionar cetonas de fórmula (XIII) bien a través de intermedios cianohidrina o en un proceso en dos etapas que conlleva la adición de un derivado organometálico de fórmula (X), con preferencia un derivado de magnesio o de cinc, seguido por la oxidación del alcohol resultante usando agentes oxidantes tales como óxido de manganeso (IV).

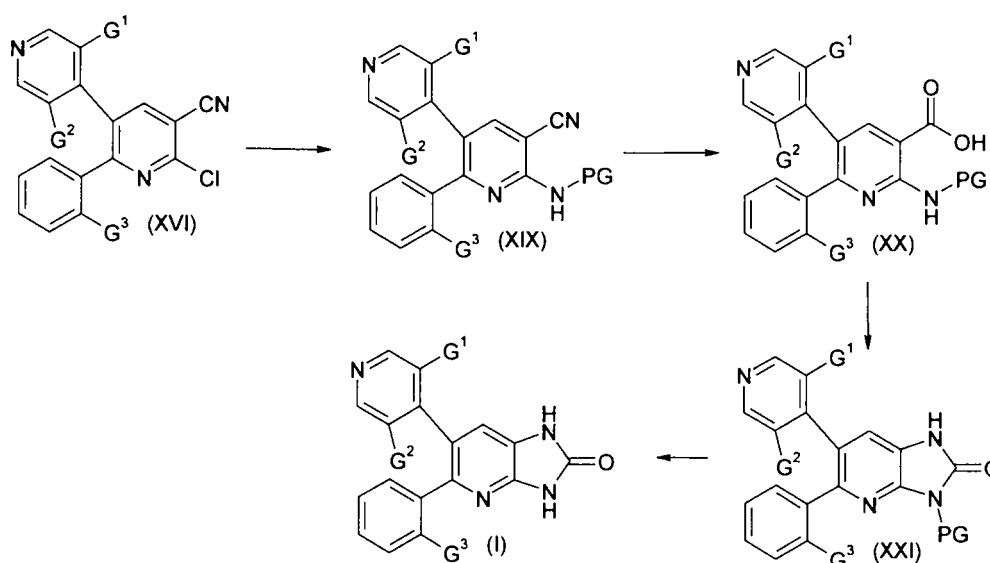
De forma alternativa, se pueden obtener cetonas de fórmula (XIII) por condensación de ésteres etílicos de fórmula (XI) con compuestos de fórmula (XII). Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base orgánica tal como bis(trimetilsilil)amida de litio a temperaturas que varían de -10°C a aproximadamente 50°C en un disolvente aprótico orgánico, preferiblemente tetrahidrofurano o éter dietílico.

Se pueden hacer reaccionar cetonas de fórmula (XIII) con dialquil acetal de *N,N*-dimetilformamida puro tal como dimetilacetal, a una temperatura que varía desde temperatura ambiente hasta 150°C proporcionando dimetilamino α,β cetonas insaturadas de fórmula (XIV) que se pueden convertir en 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilos de fórmula (XV) por ciclación en presencia de cianoacetamida usando alcóxidos tales como metóxido sódico en disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida y a temperaturas que varían de 50°C a 150°C. Estos compuestos se pueden convertir en los 2-cloronicotinonitrilos de fórmula (XVI) por tratamiento de la piridona (XV) resultante con agentes clorantes tales como POCl_3 , PCl_5 o PhPOCl_2 o usando una combinación de tales reaccionantes.

Se pueden hacer reaccionar 2-cloronicotinonitrilos de fórmula (XVI) con una solución saturada de amoníaco en un disolvente orgánico, preferiblemente etanol, a una temperatura que varía de 25°C a 150°C para proporcionar compuestos de fórmula (XVII). La hidrólisis de compuestos (XVII) en ácido carboxílico de fórmula (XVIII) se puede conseguir con una base tal como hidróxido potásico en disolventes acuosos u orgánicos tales como etilenglicol y a una temperatura de 50°C a 200°C. De forma alternativa, esta conversión se puede conseguir calentando (XVII) en un medio ácido acuoso tal como ácido sulfúrico acuoso 6M. Los compuestos (XVIII) se pueden someter a transposición de Curtius mediante la formación de una azida de acilo usando reaccionantes tales como azida de difenilfosforilo (o azida de sodio con ácido activado) en un disolvente orgánico compatible con estas condiciones de reacción (por ejemplo, dioxano) y calentando luego la mezcla de reacción a una temperatura de 50°C a 200°C, con formación *in situ* del anillo imidazopiridinona objetivo proporcionando compuestos de fórmula (I).

En el Esquema 3 se representan procedimientos de síntesis general alternativos.

Esquema 3



La cianopiridina (XVI) reacciona con aminas protegidas convenientemente, tales como 4-metoxibencilamina o 2,4-dimetoxibencilamina, en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado como etanol con o sin la influencia de radiación de microondas a temperaturas que varían de 60-200°C para dar derivados sustituidos de tipo (XIX). La hidrólisis de compuestos (XIX) se puede conseguir con una base tal como hidróxido potásico en disolventes acuosos u orgánicos tales como etilenglicol y a una temperatura que varía de 50°C a 200°C. Estos compuestos se pueden someter a transposición de Curtius mediante formación de una azida de acilo usando reaccionantes tales como azida de difenilfosforilo (o azida de sodio con ácido activado) en un disolvente orgánico compatible con estas condiciones de reacción (por ejemplo, dioxano), calentando luego la mezcla de reacción a una temperatura de 50°C a 200°C, con formación *in situ* del anillo imidazopiridinona objetivo proporcionando compuestos de fórmula (I). El tratamiento de compuestos de tipo (XXI) con una base adecuada, tal como hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilformamida o dimetil sulfóxido, seguido por la adición de un agente alquilante tal como un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo seguida por la eliminación del grupo protector de amina usando, por ejemplo, un ácido como ácido trifluoracético en presencia de un aceptor de cationes como tioanisol a temperaturas que varían de 0-100°C da lugar a moléculas de tipo (I).

ES 2 303 776 A1

Las imidazopiridinonas de fórmula (I) se pueden convertir en sales con diferentes aniones farmacéuticamente aceptables mezclando una solución de la imidazopiridinona base libre en dioxano con el ácido correspondiente al anión y agitando la mezcla durante un período de tiempo de 0,5 a 4 horas. La mezcla se diluye entonces con éter dietílico y se filtra. El sólido se seca sobre CaSO_4 sólido a vacío durante 8 a 24 h.

Ensayos de unión a radioligandos

Para receptores A_1 se llevó a cabo un ensayo de unión por filtración con ^3H -DPCPX 2 nM, R-PIA no marcado 100 mM, membranas de células CHO transfectadas con receptor A_1 humano (Euroscreen ES-010-C) y se incubó 90 minutos a temperatura ambiente en Hepes 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl_2 10 mM y 2 U/ml de adenosina desaminasa.

Para receptores A_{2A} la tecnología de unión fue SPA (Amersham) con ^3H -ZM241385 3,3 nM, NECA no marcada 50 mM, membranas de células HeLa transfectadas con receptor A_{2A} humano, se incubó 1 hora a temperatura ambiente con 1 mg de microesferas YSi-WGA en TrisHCl 50 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, MgCl_2 10 mM, 2 U/ml de adenosina desaminasa.

Para A_{2B} , se llevaron a cabo ensayos de competencia en ensayo de unión por filtración, incubando en placas de 96 pocillos de polipropileno (n° 267245, NUNC) que contienen 2 μl de solución de DMSO al 1%, compuesto de ensayo o 5'-NECA 100 μM (SIGMA E-2387) para la unión no específica, 100 μg de A_{2B} -membranas preparadas a partir de células HEK293 que expresan de forma estable el receptor A_{2B} humano (Euroscreen ES-013-C) y [^3H]-DPCPX 35 nM (TRK1064, 128Ci/mmol, Amersham), en un volumen total de 200 μl de tampón A + 2 U/ml de adenosina desaminasa, durante 60 minutos a temperatura ambiente.

Para receptores A_3 , en ensayo de unión por filtración, ^3H -NECA 30 nM, R-PIA 100 mM no marcada, 100 mg de membranas de células HeLa transfectadas con receptor A_3 humano, se incubó 3 horas a temperatura ambiente en TrisHCl 50 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, MgCl_2 5 mM, 2 U/ml de adenosina desaminasa.

Los compuestos de fórmula (I) se han ensayado de acuerdo con el ensayo descrito antes y han mostrado ser inhibidores extremadamente potentes del subtipo de receptor de adenosina A_{2B} que poseen un valor funcional de K_i para la inhibición de A_{2B} (determinado como se ha definido antes) menor que 2,0 nM. Estos también han mostrado una alta selectividad sobre otros subtipos de receptor de adenosina tales como el receptor de adenosina A_1 , el receptor de adenosina A_{2A} y el receptor de adenosina A_3 .

TABLA 1

EJEMPLO	K_i^b (nM) o % de Inhibición de unión a radioligando en la concentración indicada			
	hA_{2B}	hA_{2A}	hA_1	hA_3
1	0,9	721	35	>1000 (19%)
2	1,8	449	76	>1000 (22%)
3	1,1	>2500 (6%)	632	>1000 (18%)

^b los valores de K_i se expresan como la media de al menos dos determinaciones independientes.

Los derivados de imidazopiridinona de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora por el tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina A_{2B} . Tales enfermedades son, por ejemplo, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, inflamación, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio, aterosclerosis, hipertensión, retinopatía, diabetes mellitus, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal y/o enfermedades autoinmunes. Ejemplos de enfermedades autoinmunes que se pueden tratar o prevenir usando los compuestos de la invención son enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Crohn, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus dependiente de la insulina, esclerosis múltiple, miastenia grave, pénfingo vulgar, anemia perniciosa, glomerulonefritis postestreptocócica, psoriasis, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, infertilidad espontánea y lupus eritematoso sistémico.

Por consiguiente, los derivados de imidazopiridinona de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sus sales, se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano o de animales que comprende administrar a un sujeto que requiere dicho tratamiento una cantidad eficaz de derivado de imidazopiridinona de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de imidazopiridinona de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender 0,001% a 99% en peso, preferiblemente 0,01% a 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se va a realizar una dilución posterior antes de la aplicación. Con preferencia, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea inyectable o por inhalación.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependen *inter alia* del procedimiento deseado de administración de las composiciones.

Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente a la administración oral o inyectable. En este caso, las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones líquidas tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, todos conteniendo el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar 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 de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.

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 un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.

Se pueden preparar composiciones para inyección parenteral a partir de sales solubles, que pueden o no estar secadas por aspersión y que pueden disolverse en medios acuosos apirógenos u otro fluido para inyección parenteral apropiado.

Las dosis eficaces normalmente varían en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosis diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, con preferencia 1 a 4 tratamientos por día.

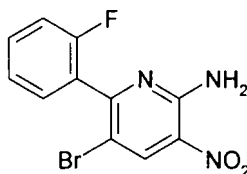
La síntesis de los compuestos de la invención y los intermedios para usar en la misma se ilustran por los siguientes Ejemplos (1 a 3) que incluyen el Ejemplo de preparación 1 que no limita el alcance de la invención en modo alguno.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron usando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores se usaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD que usaba ionización ES y un detector Diode Array Waters 996. La fase móvil fue ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente desde 0% a 95% de B en 20 minutos, y luego 4 minutos con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 minutos. El caudal fue 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue 5 μl . Los cromatogramas de Diode Array se procesaron a 210 nm.

Ejemplos de preparación - Compuestos intermedios

Intermedio 1

5-Bromo-6-(2-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina



ES 2 303 776 A1

Etapla 1

6-(2-Fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina

Se cargó un tubo Schlenk recerrable en horno con 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (5,00 g, 28,81 mmol), ácido (2-fluorofenil)bórico (6,05 g, 43,22 mmol), dioxano (288 ml) y una solución acuosa 2M de carbonato de cesio (43,22 ml, 86,43 mmol). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con argón, y se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (1,41 g, 1,73 mmol). Después de tres nuevos ciclos de evacuación-llenado con argón, se tapó el tubo Schlenk y se colocó en un baño de aceite a 90°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (5,59 g, 83%) como un sólido amarillo.

δ RMN de ^1H (CDCl_3): 8,48 (d, 1H), 7,99 (dt, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,32-7,12 (m, 3H), 1,60 (s, 2H).

ESI/MS m/e: 234 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$)

Etapla 2

5-Bromo-6-(2-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina

Se añadió N-bromosuccinimida (0,42 g, 2,35 mmol) en porciones a una solución agitada enfriada a 0°C de 6-(2-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (0,50 g, 2,15 mmol) en DMF (11 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la solución se vertió en agua y hielo. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del epígrafe (0,58 g, 86%) como un sólido amarillo.

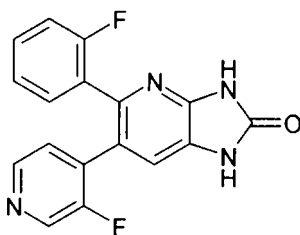
δ RMN de ^1H (CDCl_3): 8,70 (s, 1H), 7,55-7,16 (m, 4H), 1,60 (s, 2H).

ESI/MS m/e: 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrFN}_3\text{O}_2$)

Ejemplos de compuestos

Ejemplo 1

5-(2-Fluorofenil)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



Etapla A

3'-Fluoro-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-3,4'-bipiridin-6-amina

Se calentó a 180°C durante 1 hora en un sintetizador de microondas Biotage Initiator un mezcla de 5-bromo-6-(2-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (Intermedio 1) (1 g, 3,20 mmol), 3-fluoro-4-(tributylestannil)piridina (1,36 g, 3,52 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfino) paladio (II) (0,23 g, 0,32 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,12 g, 0,64 mmol) en dioxano (11 ml).

La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con dioxano. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (1,62 g, 38%) como un sólido amarillo.

δ RMN de ^1H (CDCl_3): 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,49-7,32 (m, 2H), 7,20 (dt, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 1,60 (s, 2H).

ESI/MS m/e: 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$)

ES 2 303 776 A1

Etapa B

3'-Fluoro-2-(2-fluorofenil)-3,4'-bipiridin-5,6-diamina

Se agitó en atmósfera de hidrógeno una suspensión de 3'-fluoro-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-3,4'-bipiridin-6-amina (1,62 g, 4,93 mmol) y paladio al 20% sobre carbón (0,32 g) en etanol (55 ml). Después de 3 horas, la mezcla se filtró a través de Celite® y la torta del filtro de lavó con etanol. El filtrado combinado y las aguas de lavado se evaporaron proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido (1,41 g, 96%).

δ RMN de ^1H (CD_3OD): 8,27 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,95-6,86 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4$)

Etapa C

5-(2-Fluorofenil)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

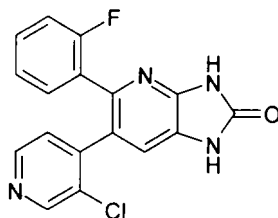
Se añadieron secuencialmente Et_3N (42 μl , 0,30 mmol) y carbonildiimidazol (49 mg, 0,30 mmol) a una solución de 3'-fluoro-2-(2-fluorofenil)-3,4'-bipiridin-5,6-diamina (46 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C. Después de 18 h se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) proporcionando el compuesto del epígrafe (35 mg, 71%) como un sólido.

δ RMN de ^1H (CD_3OD): 8,35 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,92 (ddd, 1H).

ESI/MS m/e: 325 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$)

Ejemplo 2

6-(3-Cloropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



Etapa A

3'-Cloro-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-3,4'-bipiridin-6-amina

Se cargó un tubo Schlenk recerrable con 5-bromo-6-(2-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (Intermedio 1) (200 mg, 0,64 mmol), 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (460 mg, 1,92 mmol), dioxano (6,4 ml) y una solución acuosa 2M de carbonato de cesio (0,96 ml, 1,92 mmol). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-llenado con argón y se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) y diclorometano [$\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$] (0,052 g, 0,06 mmol). Después de tres nuevos ciclos de evacuación-llenado con argón, se selló el tubo Schlenk y la mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite hasta 95°C. Después de 20 horas, la mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite® y la torta del filtro se lavó con dioxano. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 3:2) proporcionando el compuesto del epígrafe (120 mg, 54%) como un sólido.

δ RMN de ^1H (CDCl_3): 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 1,26 (s, 1H)

ESI/MS m/e: 345 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$)

Etapa B

3'-Cloro-2-(2-fluorofenil)-3,4'-bipiridin-5,6-diamina

Se disolvió 3'-cloro-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-3,4'-bipiridin-6-amina (119 mg, 0,35 mmol) en EtOH (3,5 ml) y HCl concentrado (220 μl). Se añadió hierro metálico (98 mg, 1,75 mmol) a la suspensión y la mezcla se calentó hasta 90°C

ES 2 303 776 A1

durante 2 h. Seguidamente, la suspensión se filtró a través de Celite® y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió NaHCO₃ (20 ml de una solución acuosa al 4% p/p) al residuo y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/TEA al 1%) proporcionando el compuesto del epígrafe (44 mg, 40%) como un sólido.

δ RMN de ¹H (CD₃OD): 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 315 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₂ClFN₄)

Etapas C

6-(3-Cloropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

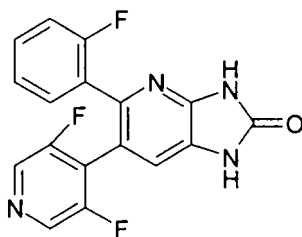
Se añadieron secuencialmente Et₃N (39 μ l, 0,28 mmol) y carbonildiimidazol (45 mg, 0,28 mmol) a una solución de 3'-cloro-2-(2-fluorofenil)-3,4'-bipiridin-5,6-diamina (44 mg, 0,14 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C. Después de 18 horas el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) proporcionando el compuesto del epígrafe (40 mg, 83%) como un sólido.

δ RMN de ¹H (CD₃OD): 8,50 (s, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,97-6,87 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 341 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₀ClFN₄O)

Ejemplo 3

6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



Etapas A

3',5'-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-3,4'-bipiridin-6-amina

Se calentó a 150°C durante 6 horas en un sintetizador de microondas Biotage Initiator una mezcla de 5-bromo-6-(2-fluorofenil)-3-nitropiridin-2-amina (Intermedio 1) (0,90 g, 2,88 mmol), 3,5-difluoro-4-tributylestanilpiridina (1,16 g, 2,88 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,20 g, 0,29 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,11 g, 0,58 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta del filtro se lavó con dioxano. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 8:2) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,53 g, 53%) como un producto amarillo.

δ RMN de ¹H (CDCl₃): 8,54 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 1,66 (s, 2H).

ESI/MS m/e: 347 ([M+H]⁺, C₁₆H₉F₃N₄O₂)

Etapas B

3',5'-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3,4'-bipiridin-5,6-diamina

Se disolvió en EtOH (10 l) y HCl concentrado (2 ml) 3',5'-difluoro-2-(2-fluorofenil)-5-nitro-3,4'-bipiridin-6-amina (0,55 g, 1,59 mmol). Se añadió a la suspensión cloruro de estaño (II) dihidratado (1,25 g, 5,55 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 3 h. Se ajustó el pH hasta 10 con hidróxido sódico sólido 6N y el EtOH se eliminó a vacío. Se añadió H₂O al producto bruto y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad proporcionando el compuesto del epígrafe (0,45 g, 90%), que se usó sin purificación adicional.

ES 2 303 776 A1

δ RMN de ^1H (CD_3OD): 8,21 (s, 2H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (t, 1H).

ESI/MS m/e: 317 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4$)

Etapa C

6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

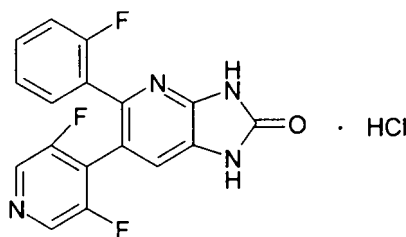
Se añadieron secuencialmente Et_3N (88 μl , 0,63 mmol) y carbonildiimidazol (103 mg, 0,64 mmol) a una solución de 3',5'-difluoro-2-(2-fluorofenil)-3,4'-bipiridin-5,6-diamina (100 mg, 0,32 mmol) en THF (1,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C . Después de 18 h el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) proporcionando el compuesto del epígrafe (83 mg, 77%) como un sólido.

δ RMN de ^1H (DMSO): 11,73 (s ancho, 1H), 11,29 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (t, 1H).

ESI/MS m/e: 343 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$).

Ejemplo 4

Hidrocloruro de 6-(3,5-difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

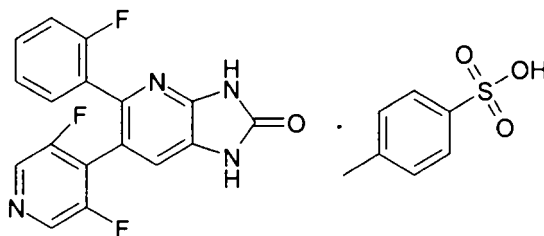


Se añadió HCl 4N (0,15 ml, 0,6 mmol) a una solución de 6-(3,5-difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (Ejemplo 3) (75 mg, 0,22 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se filtró. El sólido se secó sobre CaSO_4 sólido al vacío durante 12 h proporcionando la sal del epígrafe (72 mg, 87%).

δ RMN de ^1H (DMSO): 11,74 (s ancho, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,46 (s ancho, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,02 (m, 5H).

Ejemplo 5

6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (sal tosilato)



Se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (45 mg, 0,24 mmol) a una solución de 6-(3,5-difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (Ejemplo 3) (80 mg, 0,23 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico (5 ml) y se filtró. El sólido se secó sobre CaSO_4 sólido al vacío durante 12 horas proporcionando la sal del epígrafe (88 mg, 71%).

δ RMN de ^1H (DMSO): 11,73 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,49-7,01 (m, 8H), 6,92 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

ES 2 303 776 A1

Ejemplo de composición 1

Se prepararon de acuerdo con la siguiente formulación 50.000 cápsulas, conteniendo cada una 100 mg de 6-(3,5-difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (ingrediente activo):

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

Se tamizaron los ingredientes anteriores a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en un mezclador adecuado y se llenaron en 50.000 cápsulas de gelatina.

Ejemplo de composición 2

Se prepararon de acuerdo con la siguiente formulación 50.000 cápsulas, conteniendo cada una 50 mg de 6-(3,5-difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (ingrediente activo):

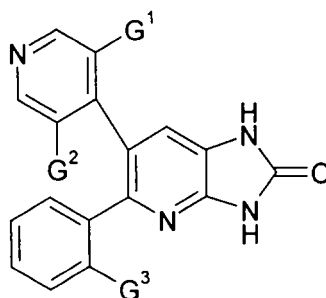
Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por aspersion	9,95 Kg
Carboximetil almidón	0,4 Kg
Estearil fumarato sódico	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

Procedimiento

Todos los polvos se hicieron pasar a través de una malla con una abertura de 0,6 mm, luego se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando discos de 9 mm y punzones biselados planos. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de aproximadamente 3 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

G^1 se selecciona de los grupos consistentes en átomos de flúor y cloro;

G^2 se selecciona de los grupos consistentes en hidrógeno, átomos de flúor y cloro; y

G^3 se selecciona de los grupos consistentes en átomos de flúor y cloro

y sus sales farmacéuticamente aceptables u óxidos de amina.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que G^3 es un átomo de flúor.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que G^2 es un átomo de flúor.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que G^1 es un átomo de flúor.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

5-(2-Fluorofenil)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

6-(3-Cloropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Hidrocloreto de 6-(3,5-difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

6-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (sal tosilato).

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejora por acción antagonista del receptor de adenosina A_{2B} .

8. Uso según la reivindicación 7, en el que el estado patológico o enfermedad es asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio, retinopatía, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y/o enfermedades autoinmunes.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 303 776

⑫ Nº de solicitud: 200603309

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 29.12.2006

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2005100353 A1 (ALMIRALL PRODESFARMA) 27.10.2005, todo el documento, en especial reivindicaciones 1,12,13,24-28; ejemplos 7,12,17,47.	1-8
E	WO 2007039297 A1 (LABORATORIOS ALMIRALL) 12.04.2007, todo el documento, en especial reivindicaciones 1,7-11; ejemplos 1,21-24,26,29,47,67.	1-8
A	WO 03068773 A1 (GLAXO GROUP) 21.08.2003	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

11.07.2008

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/1