



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 316 968**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04717193 .9**

(96) Fecha de presentación : **04.03.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1603877**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

(54) Título: **Nuevos derivados de aminopiridina utilizados como antagonistas de mGluR5.**

(30) Prioridad: **04.03.2003 GB 0304901**
14.07.2003 GB 0316430

(73) Titular/es: **Addex Pharma S.A.**
Chemin des Aulx 12
1228 Plan-les-Ouates, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(72) Inventor/es: **Bolea, Christelle;**
Mutel, Vincent;
Rocher, Jean-Philippe;
Besis, Anne-Sophie y
Le Poul, Emmanuel

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 316 968 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

Nuevos derivados de aminopiridina utilizados como antagonistas de mGluR5.

- 5 Existe una extensa bibliografía relacionada con los compuestos de piridina. No obstante, existen muy pocos datos concernientes a derivados 3-amino-2-arylalquinilo, 3-amino-2-heteroarilalquinil-piridina que son los agentes de la invención. La presente invención se refiere a 3-amino arilalquinil-piridinas sustituidas y a 3-amino heteroarilalquinil piridinas.
- 10 En la patente EE.UU. N° 6.384.235B2 y en Rodríguez y cols., Angewandte Chemie, International Edition 2000, 39, 14, 2488-2490 se describen determinados 3-amino-(2-feniletinil)piridinas como productos intermedios de síntesis que se cierran posteriormente en anillo. En 'WO 99/02497 se describen determinadas piridinas de 2-heteroalquinilo como mGluRs moduladores, así como una descripción muy amplia y genérica. No obstante, ninguno de los compuestos descritos de manera específica son 3-amino-2-aryl o heteroaril etinil piridinas. En WO 02/46166 se describen varios 15 compuestos que tienen la estructura fenil-A-B como antagonistas de mGluR, pero no se ofrece ninguna descripción de fenil etinilpiridinas. La estructura ya conocida en la especialidad de ligandos de mGluR5 como 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP) adolecen de una escasa biodisponibilidad y selectividad (R. Kuhn y cols., Amino Acids, 2002, 23, 207-211; N.D.P. Cosford y cols. J. Med. Chem. 2003, 46, 204-206).
- 20 En US 6.187.777 se describe el compuesto 3-amino-4-cloro-6-metil-2-(2-feniletinil)piridina como producto intermedio de síntesis para la obtención de compuestos para modular el comportamiento de alimentación.

Se ha observado de manera sorprendente que los compuestos de amino piridina de la invención presentan una 25 potente actividad y selectividad en el receptor MgluR5 y demuestran tener propiedades ventajosas con respecto a los compuestos de la técnica anterior. Se han observado mejoras en una o más de las siguientes características de los compuestos de la invención: la selectividad para la diana, la solubilidad, la biodisponibilidad, la penetración en el cerebro, la actividad en los modelos de conducta de trastornos psiquiátricos y neurológicos. Se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos mediados por mGluR5.

30 L-glutamato es el principal neorotransmisor excitatorio en el cerebro de los mamíferos y actúa a través de dos familias heterogéneas de receptores; receptores de glutamato metabotrópicos e ionotrópicos (mGluR) (Nakanishi S. y cols., 1998, Brain Res, Brain Res Rev., 26:230-235). Hasta la fecha, se han clonado ocho subtipos de mGluR y se han clasificado en tres grupos en función de las similitudes de secuencia y las propiedades farmacológicas. MGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I e inician respuestas celulares a través de mecanismos mediados por proteína G y se acoplan con fosfolipasa C e estimulan la hidrólisis de fosfoinositida (Schoepp DD. y cols. 1999, Neuropharmacology, 38:1431-1476).

40 La proteína de receptor de mGluR5 ha sido localizada periféricamente en estructuras relacionadas con la transmisión nociceptiva y los últimos hallazgos sugieren que los antagonistas de mGluR5 pueden utilizarse para el tratamiento de dolor inflamatorio y neuropático, y dolor crónico y agudo (B.A. Chizh in Amino Acids 2002, 23, 169-176).

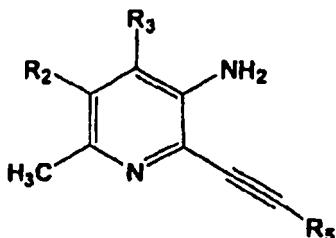
Los receptores de mGluR5 son asimismo abundantes en el SNC en toda la corteza, el hipotálamo, caudado-putamen y en el núcleo accumbens. Dado que se cree que estas áreas del cerebro están relacionadas con procesos de las emociones y las motivaciones, se ha considerado el receptor mGluR5 como un fármaco potencial diana para el 45 tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos. Las enfermedades que se pueden tratar son psicosis, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, déficits de la memoria, enfermedad de Parkinson, hipoxia, isquemia, demencia causada por SIDA, migrañas, depresión, trastorno en el estado de ánimo y trastornos de ansiedad. Otras indicaciones que se pueden tratar son abuso o adicción por nicotina, cocaína, anfetamina, benzodiazepina, opiáceos o alcohol y dependencia o tolerancia a sustancias, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, dependencia al 50 juego, adicción al tabaco, dependencia al sexo, o trastornos compulsivos obsesivos (Brauner-Osborne H y cols., 2000, J. Med. Chem. 43:2609-45; Bordi F. and Ugolini A. 1999, Prog. Neurobiol. 59:55-79; Spooren W. y cols., 2003, Behav. Pharmacol: 14:257-77).

55 La presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de un estado patológico en un mamífero, incluyendo el ser humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de antagonistas de mGluR5.

ES 2 316 968 T3

La presente invención se refiere a nuevos derivados de amino piridina, y a sus usos, que se ajustan a la fórmula general:

5



10

I-A

15

en la que:

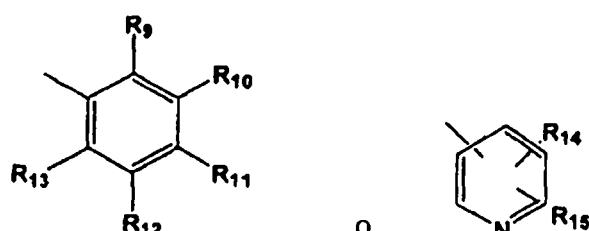
20

R₂ y R₃ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

25

R₅ representa un grupo de fórmula:

35



en el que:

40

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆; alcoxi de C₁-C₆; carboxialquilo de C₁-C₆ o carboxiarilo;

45

R₁₄ y R₁₅ son independientemente como se han definido para R₉-R₁₃ anteriormente;

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

50

En la definición anterior el término “alquilo de C₁-C₆” incluye grupos como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo o similares. “Alcoxi de C₁-C₆” incluye grupos como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi o similares.

55

“Halógeno” incluye átomos como flúor, cloro y yodo. “Haloalquilo de C₁-C₆” incluye grupos 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 y similares.

60

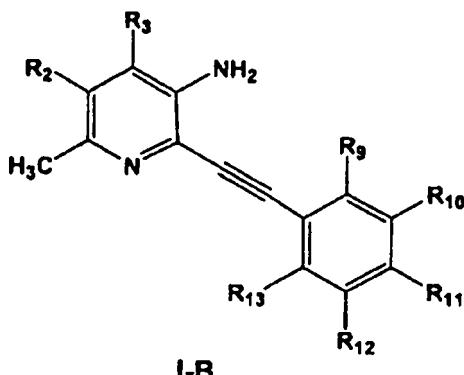
“Carboxi alquilo de C₁-C₆” incluye grupos como carboximetilo, 2-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo y similares.

“Arilo” incluye grupos arilo de C₆-C₁₀ como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

65

ES 2 316 968 T3

Los compuestos más preferibles de la presente invención son compuestos representados por la fórmula I-B:



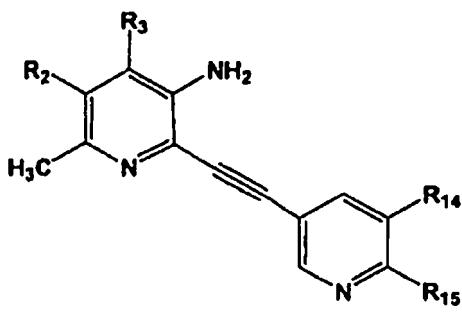
en la que:

20 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

25 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆; alcoxi de C₁-C₆; carboxialquilo de C₁-C₆ o carboxiarilo;

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Se prefieren en particular como compuestos de la presente invención, los compuestos representados por la fórmula I-C:



en la que:

45 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

50 R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆; alcoxi de C₁-C₆; carboxialquilo de C₁-C₆ o carboxiarilo;

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

55 Los compuestos que se prefieren específicamente son:

(6-metil-2-feniletinil)-piridin-3-il)amina

(2-(3-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

(2-(3-metoxi-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

(6-metil-2-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-amina

65 (2-(4-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

(2-(3,5-difluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)-amina

(2-(5-fluoro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

3-(3-amino-6-metil-piridin-2-iletinil)-benzonitrilo

5 (2-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

(2-(3-cloro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

10 (2-(3-fluoro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina

10 (2-(3-cloro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina

15 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de fórmula (I-A) junto con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 La invención proporciona asimismo el uso de compuestos o composiciones, tal como se han definido, en la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de un estado patológico en un mamífero, incluyendo el ser humano, viéndose afectado o facilitado dicho tratamiento o prevención por el efecto neuromodulador de antagonistas de mGluR5.

25 Los compuestos y composiciones de la invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central o periférico seleccionados entre, tolerancia o dependencia de sustancias, trastornos de ansiedad, depresión, trastornos del estado de ánimo, enfermedad psiquiátrica como psicosis, dolor inflamatorio o neuropático, déficits de la memoria, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migrañas, isquemia, abuso o adicción de drogas.

30 La presente invención puede proporcionar composiciones farmacéuticas que proporcionan entre aproximadamente 0,01 y 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones se pueden administrar a través de cualquier ruta adecuada. Por ejemplo, por vía oral en forma de cápsulas, etc., por vía parenteral en forma de soluciones para inyección, por vía tópica en forma de ungüentos o lociones, por vía ocular en forma de gotas oculares, por vía rectal, en forma de supositorios, por vía intranasal o transcutánea en forma de un sistema de suministro de tipo parches.

35 Las formulaciones farmacéuticas en las que se emplean los compuestos de la invención se pueden preparar a través de los métodos convencionales en la especialidad; la naturaleza de la composición farmacéutica empleada dependerá de la ruta de administración deseada. La dosis diaria total oscila normalmente entre aproximadamente 0,05 y 2000 mg.

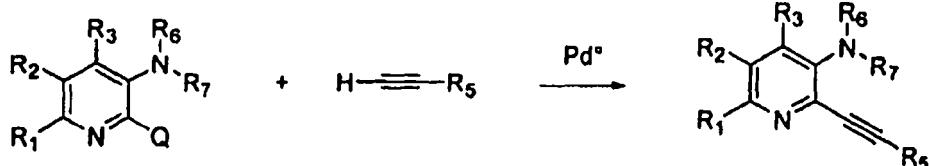
40 Los compuestos de fórmula I-A se pueden preparar a través de las rutas de síntesis generales, tal como se describe en los métodos que se indican a continuación, en los que R₁ es metilo y R₆ y R₇ son hidrógeno.

45 En el esquema 1 se ilustra la preparación de compuestos de fórmula I-A haciendo reaccionar un derivado de alquina, como por ejemplo etinilbenceno, con una aminopiridina sustituida (o un precursor), como por ejemplo 2-bromo-6-metil-piridin-3-ilamina. Según esto, en el esquema 1, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ y R₇ son como se han definido anteriormente y Q incluye haluros como Cl, Br, I o trifluorometanosulfonilo y paratoluensulfonilo. Esta ruta de síntesis general ha sido descrita en M.H. Norman y cols., J. Med. Chem., 2000, 43, 4288-4312.

Esquema 1

50

55



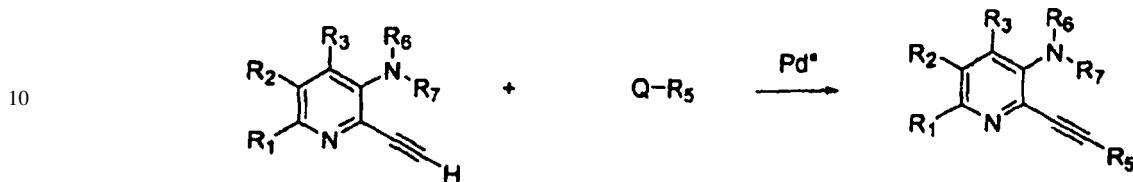
60 Esta reacción de acoplamiento C-C catalizada por paladio requiere un catalizador como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ o Pd sobre carbono en un disolvente adecuado como DMF, acetonitrilo o benceno. Típicamente, estarán también presentes en la mezcla de reacción un co-catalizador como yoduro de cobre (I) y una base (v.g., trietilamina, diisopropilamina, KOAc). La reacción de acoplamiento tiene lugar típicamente dejando que la temperatura de reacción se temple lentamente desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura ambiente, o calentando hasta una temperatura comprendida en algún punto entre 30°C y 150°C. A continuación, se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura adecuada durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 y 24 horas, siendo suficiente normalmente aproximadamente 12 horas. Se puede aislar y purificar el producto de la reacción a través de técnicas convencionales, como extracción con disolvente, cromatografía, cristalización, destilación, sublimación y similares.

ES 2 316 968 T3

En otro modo de realización de la presente invención, representado en el esquema 2, se hace reaccionar una aminopiridina sustituida con alquinilo (o un precursor) con un compuesto que lleva un grupo Q funcional reactivo tal como se ha definido anteriormente.

5

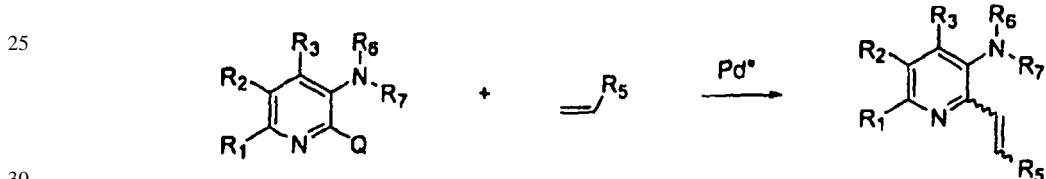
Esquema 2



15 Según esto, en el esquema 2, R_1, R_2, R_3, R_5, R_6 y R_7 , Q , los catalizadores y las condiciones de reacción son como se han descrito en el esquema 1.

En el esquema 3 se ilustra otro modo de realización de la presente invención. Se hace reaccionar una aminopiridina sustituida (o un precursor) con un derivado de alqueno, tal como se describe en C. Niu y cols., Tetrahedron, 1998, 54, 20 6311-6318, de manera similar a la del procedimiento que se presenta en el esquema 1.

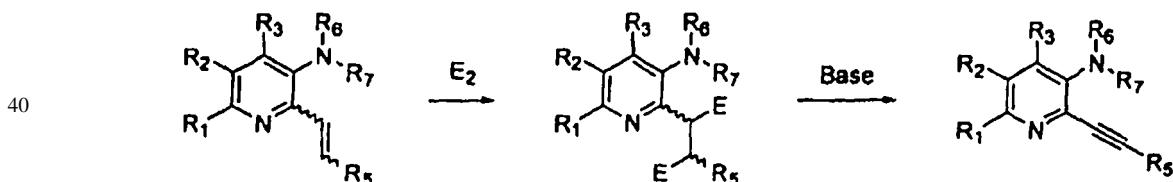
Esquema 3



30 Se puede convertir el producto derivado de alqueno del esquema 3 a un derivado de alquina utilizando el método que se representa en el esquema 4.

35

Esquema 4



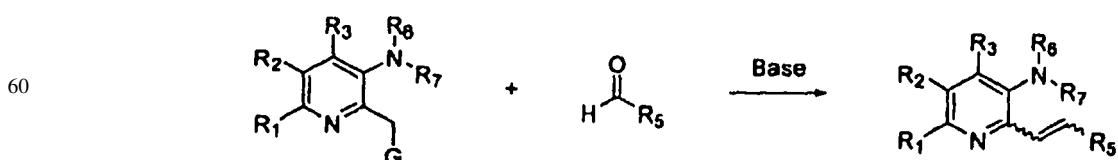
45 Esta ruta de síntesis se refiere a los métodos descritos en G.R. Newkome y cols., J. Org. Chem. 1980, 45, 4380-4385 o F. Gasparini y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 407-410. Se puede tratar los derivados de alqueno con un agente de halogenación como cloro o bromo en $CHCl_3$ o CCl_4 . A continuación, se tratan los derivados halogenados resultantes con una base adecuada como $NaOH$, KOH o KO^+Bu , que promueve una reacción de eliminación doble para dar la alquina. Se lleva a cabo la reacción en un disolvente como etanol, terc-butanol, THF, etc. a una temperatura apropiada, normalmente una temperatura comprendida entre $0^\circ C$ y $150^\circ C$.

50

En otro modo de realización de la presente invención, se hace reaccionar una aminopiridina sustituida (o precursor) con un aldehído para proporcionar un alqueno sustituido seguido del procedimiento desarrollado en D. Guay y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 453-458 (Esquema 5).

55

Esquema 5



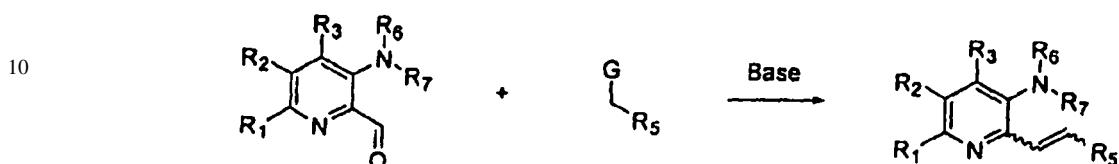
60 65 Según esto, en el esquema 5, G es PR_3 o $P(O)(OR)_2$. Se lleva a cabo la reacción con catalizadores adecuados incluyendo bases como KH , NaH , n-butillitio, etc. en THF , acetonitrilo, benceno, etc. a una temperatura apropiada, normalmente entre aproximadamente $0^\circ C$ y $150^\circ C$.

ES 2 316 968 T3

En otro modo de realización de la presente invención, se hace reaccionar un aldehído heterocíclico sustituido con un compuesto que contiene un metileno activado para proporcionar un alqueno sustituido siguiendo el procedimiento desarrollado en M. Cushman y cols., J. Med. Chem. 1991, 34, 2579-2588 (Esquema 6).

5

Esquema 6



15

Según esto, en el esquema 6, G, los catalizadores y las condiciones de reacción son como las que se han descrito para el esquema 5.

20 Los productos alqueno a partir de las reacciones del esquema 5 y el esquema 6 pueden convertirse a un derivado de alquina utilizando los reactivos y las condiciones que se describen en el esquema 4.

25 Se pueden obtener las aminopiridinas sustituidas de fórmula I-A a partir de los compuestos de nitropiridina correspondientes a través de la reducción selectiva de la fracción nitrógeno con el método descrito en S. Glase y cols., J. Med. Chem. 1996, 39, 3179-3187, utilizando una mezcla de Fe y HCl acuoso como agente de reducción.

30

Las reacciones descritas en el esquema 1 a 6 pueden conducir a compuestos amino libres. Se puede llevar a cabo una posterior funcionalización para dar compuestos amidina de la invención con arreglo a los métodos normales conocidos entre las personas especializadas en este campo de la conversión de derivados de amino libres.

35

Los compuestos de fórmula I-A que son básicos por naturaleza pueden formar una amplia variedad de diferentes sales farmacéuticamente aceptables con diferentes ácidos orgánicos e inorgánicos. Estas sales se pueden preparar fácilmente tratando los compuestos base con una cantidad equivalente sustancialmente del mineral o ácido orgánico seleccionado en un disolvente orgánico adecuado como metanol, etanol o isopropanol.

35 Farmacología

Ensayo de unión de mGluR5

40 Se examinó la afinidad de los compuestos de la invención en estudios de competencia aplicando la técnica de unión de radioligando utilizando cerebro de rata completo y 2-metil-6-(feniletinil)-piridina tritiada ([³H]-MPEP) como ligando siguiendo métodos similares a los descritos en F. Gasparini y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 407-409 y en J.F. Anderson y cols., J. Pharmacol., Exp. Ther. 2002, 303, 3, 1044-1051.

45

* Preparación de membrana

50

Se diseccionaron cortezas de los cerebros de ratas Sprague-Dawley de 200 a 300 g (Charles River Laboratories, L'Arbresle, Francia). Se homogenizaron los tejidos en 10 volúmenes (vol/peso) de Hepes-NaOH 50 mM enfriado con hielo (pH 7,4) utilizando un disruptor Polytron (Kinematica AG, Lucerna, Suiza) y se centrifugaron durante 30 minutos a 40.000 g (4°C). Se descartó el sobrenadante y se lavó el aglomerado dos veces por resuspensión en 10 volúmenes de HEPES-NaOH 50 mM. A continuación, se recogieron las membranas por centrifugado y se lavaron antes de la resuspensión final en 10 volúmenes de HEPES-NaOH 20 mM, pH 7,4. Se determinó la concentración de proteína a través del método de Bradford (ensayo de proteína Bio-Rad, Reinach, Suiza) con albúmina de suero bovino como patrón.

55

* Experimentos de unión [³H]-MPEP

60

Se descongelaron membranas y se resuspendieron en tampón de unión que contenía HEPES-NaOH 20 mM, MgCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4. Se llevaron a cabo estudios de competencia incubando durante 1 hora a 4°C. [³H]-MPEP 3 nM (46,85 Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, RU), 50 µg de membrana y un intervalo de concentración de 0,03 nM -30 µM de compuestos para un volumen de reacción total de 300 µl. Se definió la unión no específica utilizando 30 µM de MPEP. Se terminó la reacción por filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio (placas de filtro GF/B de 96 pocillos Unifilter, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suiza) utilizando 4 x 400 µl de tampón enfriado con hielo utilizando un recogedor de células (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.). Se determinó la radioactividad por espectrometría de centelleo de líquidos utilizando una lectora de placa de 96 pocillos (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.).

ES 2 316 968 T3

* Análisis de datos

Se generaron las curvas de inhibición utilizando el programa Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc., San Diego, EE.UU). Se realizaron las determinaciones IC₅₀ a partir de los datos obtenidos de 8 curvas de respuesta a concentración puntuales utilizando un análisis de regresión no lineal.

Los compuestos de esta aplicación según se midió en el ensayo que se ha descrito tienen valores IC₅₀ en el intervalo inferior a 10 μM. Entre los compuestos preferibles se incluyen los ejemplos Nº 3, 7, 10, 12 y 13 que tienen valores IC₅₀ de menos de 30 nM.

10 Perfil de selectividad *in vitro*

Los compuestos de la invención presentan una mejor selectividad de receptor de mGluR5. Esto indica una especificidad mayor y un mejor perfil de seguridad.

15 *In vivo*

Los compuestos de la invención son efectivos en modelos que demuestran la utilidad de los compuestos para tratar dolor inflamatorio neuropático (B.A. Chizh, Amino Acids, 2002, 23, 169-176), ansiedad (W.P. J.M. Spooren y cols., J. Pharmacol., Exp. Ther. 2000, 295, 3, 1267-1275; W.P. J.M. Spooren y cols. Eur. J. Pharmacol., 2002, 435, 161-170), enfermedad de Parkinson (N. Breysse y cols., J. Neurosci, 2003, 10, 23, 23, 8302-8309), migraña (P. De Vries y cols., 1999, 375, 61-74), depresión (I.A. Paul y P. Skolnick, Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003, 1003, 250-72) y trastornos por adicción (N.E. Paterson y cols., Psychopharmacology 2003, 167, 257-264; C. Chiamulera y cols., Nature Neurosci. 2001, 4, 9, 873-874).

25 Los compuestos de la presente invención poseen una alta selectividad y afinidad para el receptor mGluR5. Como antagonistas funcionales, son útiles para la producción de medicaciones, especialmente para el tratamiento o preventión de trastornos en el sistema nervioso central, así como otros trastornos modulados por este receptor.

30 Los ejemplos que se exponen a continuación, no limitativos, tienen como propósito ilustrar la invención. Los datos físicos dados para los compuestos de los ejemplos se corresponden con la estructura asignada de estos compuestos.

Ejemplos

35 A no ser que se señale de otra forma, todos los materiales de partida fueron obtenidos de proveedores comerciales y se utilizaron sin posterior purificación.

Específicamente, se utilizaron las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva.

40 ¹ H (protón)	ml (mililitros)
CHCl ₃ (cloroformo)	μl (microlitros)
45 CuI (yoduro de cobre)	μmoles (micromoles)
DCM (dclorometano)	mmoles (milimoles)
dec. (descomposición)	p.f. (punto de fusión)
50 DMSO [D ₆] (sulfóxido de dimetilo deuterado)	NH ₄ OH (hidróxido amónico)
h (hora)	NaOH (hidróxido sódico)
55 LC-MS (cromatografía de líquidos espectrometría de masa)	Na ₂ SO ₄ (sulfato sódico)
M (molar)	RMN (resonancia magnética nuclear)
60 MeOH (metanol)	PBr ₃ (tribromuro de fósforo)
mg (miligramos)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (tricloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II))
65 MHz (megahercios)	RT (tiempo de retención)

ES 2 316 968 T3

Todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte a temperatura inerte a no ser que se señale de otra forma.

Los espectros de ^1H RMN fueron registrados o bien en un aparato Bruker ARX400 o bien un aparato Bruker 500 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento son en unidades de hercio (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doublete), t (triplete), q (cuartete) y m (multiplete).

Los espectros LC-MS se registraron en un sistema Waters Micromass ZQ 2996 con las siguientes condiciones: columna de 3,0*50 mm de acero inoxidable rellenada con 5 μm de Xterra RP C-18; velocidad de flujo 0,8 ml/min; fase móvil: fase A = 0,07% ácido fórmico en agua, fase B = 0,07% ácido fórmico en acetonitrilo, 0-0,5 min (A: 95%, B: 5%), 0,5-6,0 min (A: 0%; B: 100%), 6,0-6,5 min (A: 95%, B: 5%), 6,5-7 min (A: 95%, B: 5%); disposición de diodos de detección UV: 200-400 nm; volumen de inyección: 5 μl . Todos los espectros de masa fueron tomados a través de métodos de ionización por electrospray (ESI).

La determinación del punto de fundido fue realizada en un aparato B-540 Buchi.

Se llevó un seguimiento de las reacciones por cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice de 0,20 mm (60 F₂₅₄, Merck o G/UV₂₅₄ Machery Nagel) y se visualizaron con luz UV. La cromatografía de columna instantánea se llevó a cabo sobre gel de sílice (220-440 malla, Fluka).

Ejemplo 1

Hidrocloruro de (6-metil-2-feniletinil-piridin-3-il)amina

Se añadió a una solución de CuI (10 mg, 50 μmoles) en trietilamina (5 ml) (2-bromo-6-metil-piridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmoles) y $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (36 mg, 50 μmoles). Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió fenilacetileno (176 μl , 1,60 mmoles). Se dejó templar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y a continuación, se calentó a refluo durante 14 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 4:1) para producir 105 mg (0,50 mmoles, 47%) de (6-metil-2-feniletinil-piridin-3-il)amina como un sólido amarillo.

R_f : 0,09 (hexano/acetato de etilo 4:1). P.f: 154-155°C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,47 (s, 3H), 4,13 -4,17 (ancho, s, 2H), 6,93-7,01 (2H), 7,34-7,39 (3H), 7,57 -7,63 (2H).

Se disolvió (6-metil-2-feniletinil-piridin-3-il)amina (105 mg, 0,50 mmoles) en CHCl_3 (2 ml) y se trató con 1,56 ml (1,25 mmole) de solución de ácido clorhídrico 0,8 M en éter dietílico. Tras la evaporación del disolvente y la trituración del residuo con acetato de etilo, se obtuvieron 107 mg (0,44 mmoles, 87%) del hidrocloruro del título como un sólido amarillento.

R_f : 0,50 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f: 183°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$, 400 MHz) δ : 2,57 (s, 3H), 3,20-4,00 (ancho, s, 3H), 7,51 -7,57 (4H), 7,71 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,80-7,84 (2H), LC-MS (RT): 2,14 min; MS (ES+) dio m/z: 209,1.

Ejemplo 2

Suprimido. No es con arreglo a la invención.

Ejemplo 3

Hidrocloruro de (2-(3-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar (2-bromo-6-metil-piridin-3-il)-amina (200 mg, 1,07 mmoles) con $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (36 mg, 0,05 mmoles), CuI (10 mg, 0,05 mmoles) y 1-etinil-3-fluorobenzeno (148 μl , 1,28 mmoles) en trietilamina (5 ml). Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 4:1) para producir 145 mg (0,64 mmoles, 60%) de (2-(3-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido amarillo pálido. Se preparó el hidrocloruro de (2-(3-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina, tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir 148 mg (0,56 mmoles, 88%) del hidrocloruro del título como un sólido amarillo.

R_f : 0,52 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f: 199-200°C (esc.). ^1H RMN ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$, 400 MHz) δ : 2,52 (s, 3H), 6,20-7,24 (ancho, s 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 (RT): 2,26 min; MS (ES+) dio m/z: 227, 1.

ES 2 316 968 T3

Análisis calculado para C₁₄H₁₂CIFN₂:

C, 64,01%; H, 4,60%; Cl, 13,50%; F, 7,23%; N, 10,66%.

5 Encontrado:

C, 63,30%; H, 4,62%; Cl, 13,56%; F, 6,98%, N, 10,57%.

Ejemplo 4

(2-(3-metoxi-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)-amina

Siguiendo el mismo procedimiento que el que se ha descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar (2-bromo-6-metil-piridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmoles) con (PPh₃)₂PdCl₂ (37 mg, 0,05 mmoles), CuI (10 mg, 0,05 mmoles) y 1-etinil-3-metoxi benzeno (204 μ l, 1,60 mmoles) en trietilamina (5 ml) durante 1,5 horas. Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 4:1) para producir 118 mg (0,50 mmoles, 46%) de (2-(3-metoxi-fenil-etinil)-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido pardo amarillento.

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 (RT): 2,31 min; MS (ES+) dio m/z: 239,1.

Ejemplo 5

Hidrocloruro de (6-metil-2-piridin-3-il-letinil-piridin-3-il)amina

Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar (2-bromo-6-metil-piridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmoles) con (PPh₃)₂PdCl₂ (37 mg, 0,05 mmoles), CuI (10 mg, 0,05 mmoles) y 3-etinil-piridina (110 mg, 1,07 mmoles) en trietilamina (1,6 ml). Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (DCM-DCM/MeOH 97:3) para producir 100 mg (0,48 mmoles, 49%) de (6-metil-2-piridin-3-il-letinil-piridin-3-il)amina como un polvo amarillo. Se preparó el hidrocloruro de (6-metil-2-piridin-3-il-letinil-piridin-3-il)amina tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir tras la trituración con pentano 145 mg (100%) del hidrocloruro del título como un sólido amarillo.

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

Ejemplo 6

Hidrocloruro de (2-(4-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)-amina

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar (2-bromo-6-metil-piridin-3-il)amina (200 mg, 1,07 mmoles) con (PPh₃)₂PdCl₂ (36 mg, 0,05 mmoles), CuI (10 mg, 0,05 mmoles) y 1-etinil-4-fluorobenceno (184 μ l, 1,07 mmoles) en trietilamina (5 ml). Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 7:3) para producir 164 mg (0,72 mmoles, 68%) de (2-(4-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido amarillo. Se preparó el hidrocloruro de (2-(4-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir, tras la trituración con acetato de etilo, 154 mg (0,51 mmoles, 71%) del hidrocloruro del título como un sólido amarillo.

R_f: 0,43 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f: 122°C (desc.) ¹H RMN (DMSO[D₆], 400 MHz) δ : 2,53 (s, 3H), 4,45-5,54 (ancho s, 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+) dio m/z: 227,1.

Ejemplo 7

Hidrocloruro de (2-(3,5-difluoro-feniltinil)-6-metil-piridin-3-il)-amina

Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar (2-bromo-6-metil-piridin-3-il)amina (800 mg, 4,28 mmoles) con (PPh₃)₂PdCl₂ (150 mg, 0,21 mmoles), CuI (41 mg, 0,21 mmoles) y etiniltrimetsilano (840 mg, 8,55 mmoles) en trietilamina (30 ml). Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 8:2) para producir 330 mg (1,61 mmoles, 38%) de (6-metil-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)amina como un sólido beige.

65 Se disolvió (6-metil-2-trimetilsilaniletinil-piridin-3-il)amina (330 mg, 1,61 mmoles) en MeOH (3 ml) y se enfrió a 0°C, se añadió a la solución una solución 1M de NaOH (1,6 mmoles). Se separó el baño con hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron 90 μ l de ácido acético. Se concentró parcialmente la mezcla de reacción y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con agua, salmuera, se

ES 2 316 968 T3

secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir 160 mg (1,21 mmoles, 75%) de (2-etinil-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido marrón que se utilizó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

- Se añadieron a una solución de CuI (4,3 mg, 23 μ moles) en trietilamina (5 ml) (2-etinil-6-metil-piridin-3-il)amina (60 mg, 0,45 mmoles), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (16 mg, 23 μ moles), y 1,3-difluoro-5-yodobenceno (109 mg, 0,45 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó el disolvente para dar un aceite pardo que fue extraído en DCM y se lavó la solución con agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 7:3) para producir 64 mg (0,26 mmoles, 58%) de (2-(3,5-difluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido amarillo.

Se preparó el hidrocloruro de (2-(3,5-difluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir tras la trituración con éter dietílico 64 mg (0,20 mmoles, 78%) del hidrocloruro del título como un polvo amarillo.

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

Ejemplo 8

Hidrocloruro de (2-(5-fluoro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

- Se añadieron a una solución de CuI (11 mg, 0,06 mmoles) en trietilamina (5 ml) (2-etinil-6-metil-piridin-3-il)amina (40 mg, 0,30 mmoles, descrita en el ejemplo 7), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (21 mg, 0,06 mmoles) y 3-fluoro-5-yodopiridin (111 mg, 0,45 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (ciclohexano/acetato de etilo 7:3) para producir 15 mg (66 μ moles, 22%) de (2-(5-fluoro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido amarillo.

- Se preparó el hidrocloruro de (2-(5-fluoro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir tras la trituración con acetato de etilo 6 mg (20 μ moles, 30%) del hidrocloruro del título como un semi-sólido pardo.

R_f : 0,31 (ciclohexano/acetato de etilo 7:3). LC-EM (RT): 1,71 min; MS (ES+) dio m/z: 228,0.

Ejemplo 9

Hidrocloruro de 3-[3-(amino-6-metil-piridin-2-iletinil)-benzonitrilo]

- Se añadió a una solución de CuI (2,4 mg, 12 μ moles) en trietilamina (4 ml) (2-etinil-6-metil-piridin-3-il)amina (33 mg, 0,33 mmoles, descrito en el ejemplo 7), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (8,8 mg, 12 μ moles) y 3-yodobenzonitrilo (57 mg, 0,25 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (ciclohexano/acetato de etilo 1:1) para producir 16 mg (69 μ moles, 21%) de 3-(3-amino-6-metil-piridin-2-iletinil)-benzonitrilo como un sólido amarillo pálido.

- Se preparó el hidrocloruro de 3-(3-amino-6-metil-piridin-2-eticinil)-benzonitrilo tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir, tras la trituración con éter dietílico, 10 mg (33 μ moles, 47%) del hidrocloruro del título como un polvo amarillo.

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

Ejemplo 10

Hidrocloruro de (2-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

- Siguiendo el mismo procedimiento que el que se ha descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar (2-bromo-6-metil-piridin-3-il)amina (150 mg, 0,80 mmoles) con $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (28 mg, 40 μ moles), CuI (8 mg, 40 μ moles) y 3-cloro-5-eticinil-piridina (165 mg, 1,20 mmoles) en trietilamina (5 ml). Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 7:3) para producir 141 mg, (0,58 mmoles, 72%) de (2-(5-cloro-piridin-3-eticinil)-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido amarillo.

- Se preparó el hidrocloruro de (2-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir 152 mg (0,48 mmoles, 83%) del hidrocloruro del título como un sólido amarillo.

- R_f : 0,12 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f. 193°C (desc.). ^1H RMN ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$, 400 MHz) δ : 2,59 (s, 3H), 5,81 -7,41 (ancho s, 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-EM (RT): 2,03 min, MS (ES+) dio m/z: 244,0.

ES 2 316 968 T3

Ejemplo 11

Hidrocloruro de (2-(3-cloro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

5 Se añadieron a una solución de CuI (5,0 mg, 28 µmoles) en trietilamina (5 ml) (2-etinil-6-metil-piridin-3-il)amina (75 mg, 0,57 mmoles, descrito en el ejemplo 7), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (20 mg, 28 µmoles) y 1-cloro-3-yodobenceno (135 mg, 0,57 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se evaporó el disolvente para dar un aceite marrón que fue extraído en DCM y se lavó la solución con agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 7:3) para producir 54 mg (0,22 mmoles, 39%) de (2-(3-cloro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina como un sólido amarillo.

10 15 Se preparó el hidrocloruro de (2-(3-cloro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina, tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir, tras la trituración con éter dietílico 51 mg (0,16 mmoles, 73%) del hidrocloruro del título como un polvo amarillo.

R_f: 0,57 (hexano/acetato de etilo 1:1). P.f: 195°C (desc) ¹H RMN (DMSO[D₆], 400 MHz) δ: 2,51 (s, 3H), 6,43 -7,11 (ancho, s, 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 (RT: 2,54 min.; MS (ES+) dio m/z: 243,0.

20 Análisis calculado para $C_{14}H_{12}Cl_2N_2 + 0,5 H_2O$:

C, 58,35%; H, 4,55%; Cl, 24,61%; N, 9,72%.

25 Encontrado:

C, 58,15%; H, 4,49%; Cl, 24,60%; N, 9,48%.

Ejemplo 12

Hidrocloruro de (2-3-fluoro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina

30 35 Se añadió a una solución de 1,80 g (11,0 mmoles) de 2-cloro-4,6-dimetil-piridin-3-ilamina (preparado tal como se ha descrito en J.M. Klunder y cols., J. Med. Chem. 35, 1992, 1887-1897) en tolueno (10 ml) PBr_3 (18 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas a refluxo. Después de enfriar la mezcla de reacción, se vertió sobre hielo, se basificó con solución 2 M de NaOH (400 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (ciclohexano/acetato de etilo 7:3) para producir 2,31 g (38%) de 2-bromo-4,6-dimetil-piridin-3-ilamina que contenía una pequeña cantidad de 2-cloro-4,6-dimetil-piridin-3-ilamina como un aceite amarillo.

40 Se añadieron a una solución de CuI (41 mg, 0,2 mmoles) en trietilamina (12 ml) 2-bromo-4,6-dimetil-piridin-3-ilamina (870 mg, 4,33 mmoles), $(PPh_3)_2PdCl_2$ (152 mg, 0,22 mmoles) y 1-etinil-3-fluorobenceno (500 µm, 4,33 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 3 horas a refluxo. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) para producir 745 mg (3,10 mmoles, 72%) de (2-(3-fluoro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina como un sólido marrón.

50 Se preparó el hidrocloruro de (2-3-fluoro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir tras la trituración con pentano 680 mg (2,46 mmoles, 79%) del hidrocloruro del título como un polvo amarillo.

R_f: 0,37 (ciclohexano/acetato de etilo 7:3). P.f: 210°C

55 ¹H RMN (DMSO[D₆], 500 MHz) δ: 2,33 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 6,31-6,72 (ancho, s, 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+) dio m/z: 241,1.

Análisis calculado para $C_{15}H_{14}ClFN_2$:

60 C, 65,10%; H, 5,10%; Cl, 12,81%; F, 6,87%; N, 10,12%

Encontrado:

C, 64,73%; H, 4,97%; Cl, 12,78%; F, 6,71%; N, 9,87%.

65

ES 2 316 968 T3

Ejemplo 13

Hidrocloruro de (2-(3-cloro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina

5 Se añadieron a una solución de CuI (5,7 mg, 30 µmoles) en trietilamina (1,6 ml) 2-bromo-4,6-dimetil-piridin-3-ilamina (120 mg, 0,60 mmoles, descrito en el ejemplo 12), (PPh_3)₂PdCl₂ (21 mg, 30 µmoles) y 1-etinil-3-clorobenceno (98 mg, 0,72 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 3 horas a
10 reflujo. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo bruto por cromatografía instantánea (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) para producir 39 mg (0,15 mmoles, 25%) de (2-(3-cloro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina como un aceite pardo.

15 Se preparó el hidrocloruro de 2-(3-cloro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina tal como se ha descrito en el ejemplo 1 para producir, tras la trituración con pentano, 25 mg (85 µmoles, 57%) del hidrocloruro del título como un polvo amarillo.

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

A continuación, se exponen unos ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

20 1) *Tabletas*

Compuesto del ejemplo 3	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

35 En este ejemplo, se puede reemplazar el compuesto del ejemplo 3 por la misma cantidad de cualquiera de los ejemplos descritos 1 y 4 a 13.

2) *Suspensión*

40 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 1 mililitro contenga de 1 a 5 mg de uno de los compuestos de los ejemplos descritos, 50 mg de carboximetil celulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3) *Inyectable*

45 Se prepara una composición parenteral por agitación de 1,5% en peso del ingrediente activo de la invención en 10% en volumen de propilen glicol y agua.

4) *Pomada*

50 Compuesto del ejemplo 3	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
55 Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

60 En este ejemplo, se puede reemplazar el compuesto 3 por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en los ejemplos 1 y 4 a 13.

ES 2 316 968 T3

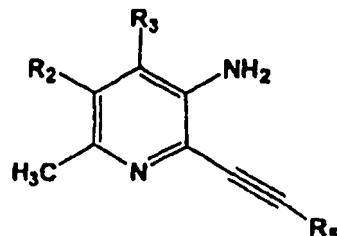
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que está representado por la fórmula:

5

10

15



I-A

en la que:

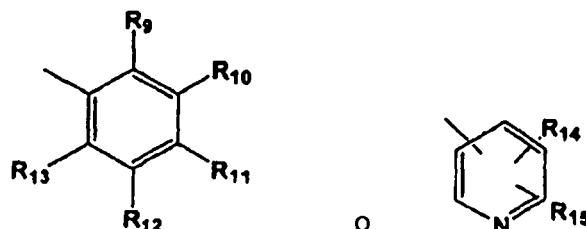
R₂ y R₃ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

25

R₅ representa un grupo de fórmula:

30

35



en la que:

40 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆; alcoxi de C₁-C₆; carboxialquilo de C₁-C₆ o carboxiarilo;

45 R₁₄ y R₁₅ son independientemente como se han definido para R₉-R₁₃ anteriormente;

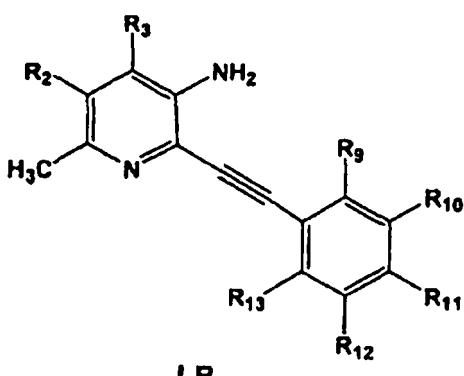
o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

50

55

60

65



I-B

en la que:

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

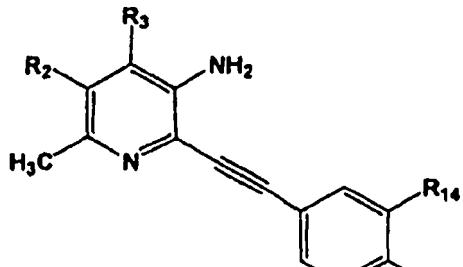
ES 2 316 968 T3

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆; alcoxi de C₁-C₆; carboxialquilo de C₁-C₆ o carboxiarilo;

o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

5

3. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula:



en la que:

25 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆; alcoxi de C₁-C₆; carboxialquilo de C₁-C₆ o carboxiarilo;

30 o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, seleccionándose dicho compuesto entre:

35 (6-metil-2-feniletinil)-piridin-3-il)amina

(2-(3-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

(2-(3-metoxi-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

40 (6-metil-2-piridin-3-iletinil-piridin-3-il)-amina

(2-(4-fluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

45 (2-(3,5-difluoro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

(2-(5-fluoro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

50 3-(3-amino-6-metil-piridin-2-iletinil)-benzonitrilo

(2-(5-cloro-piridin-3-iletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

(2-(3-cloro-feniletinil)-6-metil-piridin-3-il)amina

55 (2-(3-fluoro-feniletinil)-4,6-dimetil-piridin-3-il)amina

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

y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

60

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65

6. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un estado patológico en un mamífero, viéndose afectado o facilitado el tratamiento o prevención del mismo por el efecto neuromodulador de antagonistas de mGluR5.