Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : [illegible] Folios: [illegible]
Fecha (AMD): 2002-04-04 16:25:43
Tramite : 002 PATENTES D : REGISTRO/ 411 PRESENTA[illegible]
Dependencia: 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 24427

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social: PFIZER PRODUCTS INC
No de Identificacion:
Representante Legal (Persona Juridica):
País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT
Dirección: EASTERN POINT ROAD GROTON CONNECTICUT 06340
Ciudad:
Telefono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R OLARTE
Direccion: CALLE 35 No 7 25 Piso 4
Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ
Telefono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): MARIO DAVID SALTARELLI JOHN ADAMS LOWE III

EP 1178784
WO 0071107

Identificacion:
Direccion:
Ciudad:
Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

AP

(54) Titulo de la Invencion: NUEVAS COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA INHIBIDORES DE LA NOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País: US (32) Fecha: Mayo 21 1999 (31) No Solicitud: 60/135,520

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/565, 31/[illegible], 31/40, 31/425

2

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒

s poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒

Recibo de la tasa respectiva ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina

Copia de la primera solicitud ☐

Traduccion oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista

Copia certificada de la primera solicitud ☒

Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☒

Capitulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación segun formato ☒

Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐

Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R OLARTE CC 79 782 747 de Bogota T P No 74 295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion . 00024427 00000000 Folios: 553
Fecha (OCBN): 2000-04-04 16.25-40
Tramite : 222 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 12,232
FECHA : FEBRERO 22 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	... PAGO
ALVARO CORREA CARDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	2929420	30,13X,000.00

C O N C E P T O

CANT.	IDENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL . $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE ______________________

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE.No. ______________________

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá D.C., Colombia

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road**, Groton **Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON SU ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
MAR 2000
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
[illegible] BAUTISTA

RTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete [illegible]
Resolución No. [illegible]
Minjusticia 1996

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
FECHA 07 MAR 2000
D.C. - COLOMBIA
de BAUTISTA

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC**.

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que sí efectivamente me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia.

   Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 2[illegible] de febrero de 1997.

COMO NOTARIA [illegible] DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 07
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
ZORAIDA NAVARRO de [illegible]

[illegible] M. OLARTE [illegible]
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
MinJusticia 1996

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE, CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
FECHA 07 MAR 2000
BOGOTA D.C. - COLOMBIA
[illegible] BAUTISTA

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 199~~7~~.(8)
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés. Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 18 AM 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
MinJusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
1738712
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 07 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ZOLMA NAVARRO de BOGOTA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

COMO NOTARIA [illegible] DE [illegible] ESTA FOTOCOPIA
HAGO CONSTAR [illegible] COINCIDE CON EL ORIGINAL [illegible]
TENIDO A LA VISTA.
07 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
ZULMA NAVARRO

~~COMO NOTARIO [illegible] DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA~~

~~FECHA [illegible] MAR 2000~~

~~SANTAFE DE BOGOTA D.C. [illegible]~~

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065918
CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 AM 9:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

10

NEW YORK COUNTY

21320

Form 1

State of New York
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1[illegible] 1997

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

FECHA 07 MAR 2000

SANTAFE DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO [illegible]

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 288-1499
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

11

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, *assignments*, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de direccion, continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañia, otrogar poderes a *quienes vayan a representar* a la compañia judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dàndoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de America.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

COUNTY CLERK

COMO NOTARIO HAGO CONSTAR QUE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
FECHA
SANTAFE DE BOGOTA COLOMBIA

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

- Continuación...

  Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección.

20

12

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

n this 8th day of October 1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1 That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

' That the grantor is to me personally know and that he/she has egal capacity to execute the instrument

' That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS. INC.

' That the juridical person
PFIZER PRODUCTS. INC.

having its home office in E ,tern Point Road, Groton, Connecticut 06340, 'nited States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is , within the scope of its corporate urposes.

: That the grantor hs in fact the referred to authority and that his/her epresentation is legal.

. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 199[illegible]

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco el otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
07 MAR 2000
ZOLA NAVARRO

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

13

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible] nº. 113
Telf. [illegible] MADRID

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

6 de enero de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/135,520

FECHA DE PRESENTACION: 21 de mayo de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

L. EDELEN

Oficial de certificaciones

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c Cartagena, 113
Teléf. [illegible] 590 - MADRID

14

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 i.53(b)(2).

N° de Archivo PC10469 Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Saltarelli	Mario	D.	Mystic, Connecticut
Lowe, III	John	A.	Stonington, Connecticut

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

NUEVAS COMBINACIONES FARMACÉUTICAS PARA INHIBIDORES DE LA NOS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Dr. Peter C. Richardson
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Floor
New York, NY 10017-5755

ESTADO New York Código Postal 10017-5755 País Estados Unidos

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

X Descripción, 92
X Reivindicaciones, 18
_ Dibujos Núm. hojas
X Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

_ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional

X El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445

IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL ($) $150

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

X No

_ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible) FECHA 21 mayo 1999
Karen DeBenedictis N° DE REGISTRO 32,977
(si procede)

_ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EE645345612

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible]
MADRID

U.S. 60/135,520 solicitada el 21.05.1999

NUEVAS COMBINACIONES FARMACÉUTICAS PARA INHIBIDORES DE LA NOS

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos usos farmacéuticos para compuestos que presentan actividad como inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS). Específicamente, se refiere al uso de inhibidores de la NOS, particularmente de inhibidores de la NOS neuronales (nNOS) selectivos, solos o en combinación con otro agente activo, para el tratamiento de trastornos o afecciones cuyo tratamiento puede realizarse o facilitarse mediante la alteración de los ritmos circadianos. Son ejemplos de tales trastornos y afecciones la ceguera, la obesidad, el trastorno afectivo estacional, el trastorno bipolar, el desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas.

Esta invención también se refiere al uso de un inhibidor de la NOS en combinación con un antagonista del receptor NK-1 (por ejemplo, un antagonista del receptor de la sustancia P), solo o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, para el tratamiento de cualquiera de los

PATRICIA KOCH MORENO
R.D
Telf.

trastornos anteriores. Esta invención también se refiere al uso de un inhibidor de la NOS en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI), opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales, para el tratamiento de cualquiera de los trastornos anteriores. Esta invención también se refiere al uso de un inhibidor de la NOS en combinación tanto con un antagonista del receptor NK-1 como con un SSRI, solo o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, para el tratamiento de cualquiera de los trastornos anteriores.

Hay tres isoformas conocidas de NOS:una forma inducible (iNOS) y dos formas constitutivas denominadas, respectivamente, NOS neuronal (nNOS) y NOS endotelial (eNOS). Cada una de estas enzimas realiza la conversión de arginina en citrulina al mismo tiempo que produce una molécula de óxido nítrico (NO) en respuesta a diversos estímulos. Se cree que el exceso de producción de óxido nítrico (NO) originado por la NOS juega un papel en la patología de varios trastornos y afecciones en los mamíferos. Por ejemplo, se cree que el NO producido por la iNOS juega un papel en enfermedades que implican hipotensión sistémica, tales como el choque tóxico y la terapia con ciertas citocinas. Se ha demostrado que los pacientes con cáncer tratados con citocinas tales como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 2 (IL-2) o el factor de necrosis tumoral (TNF), sufren un choque inducido por

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

citocinas e hipotensión debido al NO producido en los macrófagos. (Véase Chemical & Engineering News, 20 de Dic., p. 33, (1993)). Los inhibidores de la iNOS pueden invertir este proceso. También se cree que la iNOS juega un papel en la patología de enfermedades del sistema nervioso central tales como la isquemia. Por ejemplo, se ha demostrado que la inhibición de la iNOS produce mejorías en lesiones isquémicas cerebrales de ratas, véase Am. J. Physiol., 268, p. R286 (1995)). En Eur. J. Pharmacol., 273, p. 15-24 (1995), se presenta la supresión de la artritis inducida por adyuvantes mediante la inhibición selectiva de la iNOS.

Se cree que el NO producido por la nNOS juega un papel en enfermedades tales como isquemia cerebral, dolor y tolerancia a opiáceos. Por ejemplo, la inhibición de la nNOS reduce el volumen de infarto después de la oclusión de la arteria cerebral media proximal en la rata, véase J. Cerebr. Blood Flow Metab., 14, p. 924-929 (1994). También se ha demostrado que la inhibición de la nNOS es eficaz en la antinocicepción, como se demuestra por la actividad en la fase tardía de los ensayos de constricción abdominal inducida por ácido acético y de lamedura de la pata trasera inducida por formalina, véase Br. J. Pharmacol. 110, p. 219-224 (1993). Además, la inyección subcutánea de adyuvante de Freund en la rata induce un aumento de neuronas NOS-positivas en la médula espinal que se manifiesta como una mayor

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible] Y AL. MAN
[illegible] nº. 113
Telf. [illegible] MADRID

18

sensibilidad al dolor, la cual puede tratarse con inhibidores de la NOS, véase Japanese Journal of Pharmacology, 75, p. 327-335 (1997). Finalmente, se ha informado que, en roedores, la inhibición de la nNOS reduce el síndrome de abstinencia a opiáceos. (Véase Neuropsychopharmacol., 13, p. 269-293 (1995)).

Sumario de la Invención

Esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

PATRICIA KOCH MORENO
ING [illegible] Y [illegible] MAN
C [illegible] n°. 113
Teléf. [illegible] MADRID

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una afección o trastorno que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a", "b" y "c" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Telef.

farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a", "b" y "c" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los ingredientes activos "a" y "b" se

PAT[illegible] K[illegible]CH MORENO
[illegible]
Teléf [illegible] [illegible]RID

administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición

PAT[illegible] MORENO
[illegible]
Telef [illegible]

farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir o ralentizar el progreso, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al acto de tratar, como se acaba de definir "tratar".

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible]
[illegible]
Teléf. [illegible] MADRID

que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

Una realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es la ceguera.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es el síndrome de las piernas inquietas.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es el desfase horario.

PATRICIA KOCH MORENO
ING [illegible] AN
[illegible] 113
Teléf. [illegible] - MADRID

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es una parasomnia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es una enuresis nocturna.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del ciclo de sueño-vigilia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es hipersomnia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno afectivo estacional.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del sueño asociado con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno de los ritmos circadianos del sueño.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] Y [illegible] MAN
C [illegible] nº 113
Telf. 519[illegible] MADRID

afección a tratar es un trastorno del sueño REM.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno bipolar.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es la privación del sueño.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es una narcolepsia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es la obesidad.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. [illegible] nº 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento del tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] Y L. [illegible]MAN
C. [illegible] nº, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo,

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un inhibidor selectivo de la recaptación se la serotonina (SSRI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a", "b" y "c" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLES [illegible]
C. [illegible] nº 113
Telef. 510 [illegible] - MADRID

avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los ingredientes activos "a", "b" y "c" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo

PATRICIA KOCH MORENO
ING [illegible]
C [illegible]
Telf. [illegible] - MADRID

de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio,

PATRICIA KOCH MORENO
...ADRID

3)

hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

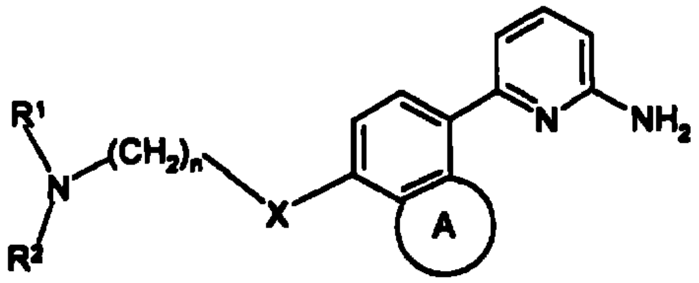
Esta invención también se refiere a cualquiera de los procedimientos y composiciones farmacéuticas anteriores en los que el trastorno o afección se selecciona entre hipersomnias, parasomnias, síndrome de las piernas inquietas, trastornos del ciclo de sueño-vigilia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

Esta invención también se refiere a cualquiera de los procedimientos y composiciones farmacéuticas anteriores en

PATRICIA K°CH MORENO
AN
INO
C
MADRID
Teléf.

los que el compuesto inhibidor de la NOS es un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI, como se define más adelante.

Son ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos de fórmula:



I

en la que el anillo A es un anillo condensado de 5-7 miembros, saturado o insaturado, en el que de cero a dos miembros del anillo son heteroátomos seleccionados, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dos miembros adyacentes del anillo no sean heteroátomos a la vez;

X es oxígeno o un enlace;

n es un número entero de dos a seis; y

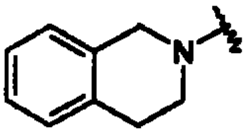
R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), arilo, tetrahidronaftaleno y aralquilo, siendo dicho arilo y el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo, y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y estando opcionalmente sustituidos dicho alquilo (C_1-C_6), dicho arilo, dicho

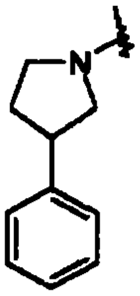
PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

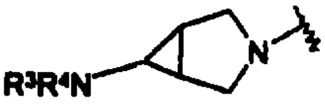
33

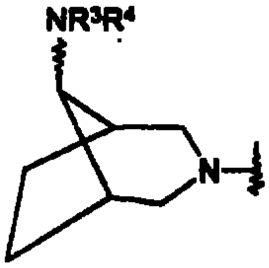
tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-amino;

o R^1 y R^2 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, azetidina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo ejemplos de dichos anillos azabicíclicos los siguientes

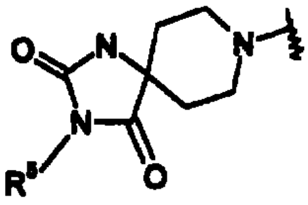








y



además, R^1 o R^2 pueden unirse en el grupo $(CH_2)_n$ formando un anillo de 4 a 7 miembros;

en los que R^3 y R^4 se seleccionan entre hidrógeno,

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, alquil(C_1-C_6)-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y $R^6R^7NC(=O)$-, seleccionándose R^6 y R^7, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, fenil-alquil (C_1-C_6)- y naftil-alquil (C_1-C_6)-;

y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dichos anillos de piperazina, azetidina, piperidina y pirrolidina con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en los anillos, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los siguientes compuestos son inhibidores preferidos de

PATRICIA K CH MORENO
ING ... MAN
C ... na, 113
Telef. ... - MADRID

la NOS de fórmula I:

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-Piperidin-3-ilmetoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

PATRICIA [illegible] MORENO
INO[illegible] MAN
[illegible] 113
Telf. [illegible] - MADRID

6-[4-(2-Pirrolidinil-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-etoxi}-naftalen-1-il)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-naftalen-1-iloxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] AV
C [illegible] 113
Telef. 51[illegible] MADRID

ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenil-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-naftalen-

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] MAN
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Dimetilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(Bencil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Diisopropilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

PATRICIA ... MORENO
... MADRID

6-{7-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c. Cas. g ns, 113
Telél. 519 50 90 - MADRID

6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoxi)-etoxi]5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-2-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

A continuación se indican otros ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS de fórmula I.

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

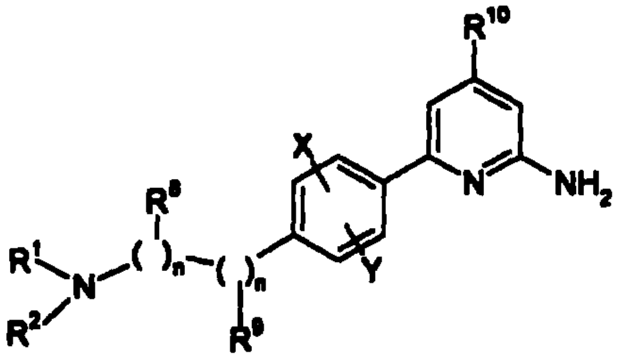
6-[4-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[4-(2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y AL. MAN
c [illegible] 113
Telef [illegible] - MADRID

tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina.

Son otros ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, los compuestos de fórmula



(II)

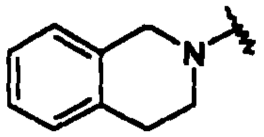
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

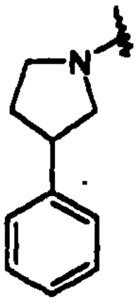
cada $()_n$ representa $(CH_2)_n$;

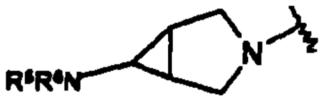
R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), tetrahidronaftaleno y aralquilo, siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y estando dicho alquilo (C_1-C_6), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-amino;

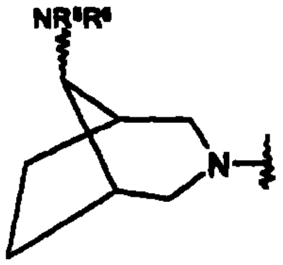
PATRICIA MORENO
MADRID
Telé.

o R^1 y R^2 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros en el anillo, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo ejemplos de dichos anillos azabicíclicos los siguientes:

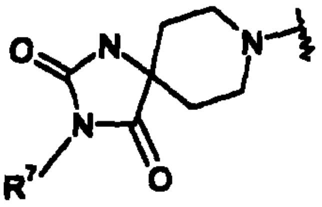








y



en los que R^3 y R^4 se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, alquil(C_1-C_6)-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y R^7R^8NC(=O)-, seleccionándose R^7 y R^8, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C_1-C_6)- y naftil-alquil (C_1-C_6)-;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]
C [illegible]na, 113
Teléf. 51[illegible] ADRID

y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dichos anillos de piperazina, piperidina y pirrolidina con uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, ciclohexilo, metanosulfonilo, fenoxiacetilo, furanilcarbonilo, trifluorometilfenilo, fenoxiacetilo, bencenosulfonilo, isoquinolinilo, quinolinilo, hidroxifeniletilo, aminofeniletilo, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en los anillos, benzoílo, aminoetilo, aminofenilpropionilo, ciclohexilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilamino, morfolinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, feniltiazolilo, etoxicarbonilmetilo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, bencilcarbonilamino, fenilaminocarbonilo, feniletilo, fenilpropilo, benzhidrilo, metilcarbonilo, metoximetilcarbonilo, fenilaminopropanonilo, fenoximetilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

n es 0, 1 ó 2;

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

m es 0, 1 ó 2;

cada R^8 y cada R^9 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_4) y aril-alquilo (C_1-C_4), seleccionándose dicho arilo entre fenilo y naftilo; alilo y fenilalilo;

X e Y se seleccionan, independientemente, entre metilo, metoxi, hidroxi e hidrógeno; y

R^{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

con la condición de que R^8 esté ausente cuando N es cero y R^9 esté ausente cuando m es cero.

Son ejemplos de compuestos preferidos de fórmula II, aquellos en los que NR^1R^2 es:

4-fenoxicarbonilpiperazin-1-ilo;

4-(4-fluorofenilacetil)piperazin-1-ilo;

4-feniletilpiperazin-1-ilo;

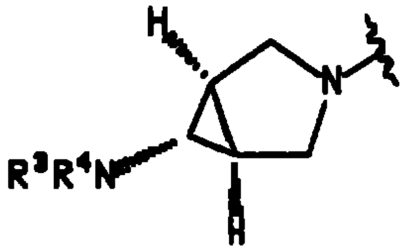
4-fenoximetilcarbonilpiperazin-1-ilo;

4-fenilaminocarbonilpiperazin-1-ilo;

4-benzoilmetilpiperazin-1-ilo; o

4-bencilcarbonilpiperazin-1-ilo.

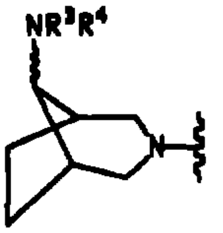
Otros compuestos preferidos de fórmula II son aquellos en los que NR^1R^2 es un grupo de fórmula

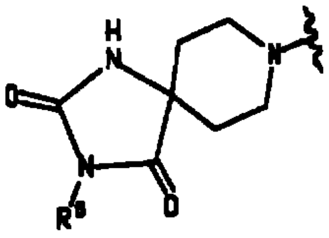


PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

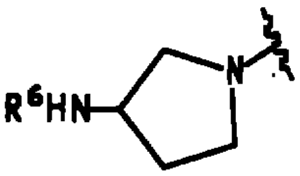
en la que NR^3R^4 es NH_2.

Otros compuestos preferidos de fórmula II, son aquellos en los que NR^1R^2 es un grupo de fórmula





o



en la que R^5 es aralquilo, por ejemplo, bencilo, y R^6 es (4-fluoro)fenilacetilo.

Los compuestos preferidos específicos de fórmula II incluyen:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona;

1-(4-{2-[4-6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenoxi-etanona;

(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-ciclopentil-metanona;

PATRICIA KOCH MORENO
ING...
...MADRID
Teléf...

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

(3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-dimetil-amina;

6-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(8-Aza-espiro[4.5]dec-8-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
ING
MADRID
Telef.

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

p-Tolil-amida del ácido 4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazina-1-carboxílico;

6-(4-{2-[4-(3-Fenil-propil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-bencil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilamina;

2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona;

6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Benzohidril-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Benzohidril-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-

piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Metoxi-4-(fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

Otros compuestos de fórmula II incluyen:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-

PATRICIA K.CH MORENO
RID
Tel

piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-fenil-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-tolil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-metoxifenil)-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-ciclohexil-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-tolil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-metoxifenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-clorofenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-etanona;

PATRICIA K[illegible] MORENO
[illegible] MADRID

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-ciclohexil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil}-

PATRICIA [illegible] MORENO
ING. [illegible]
[illegible] MADRID
Telé: [illegible]

piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dietil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibencil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

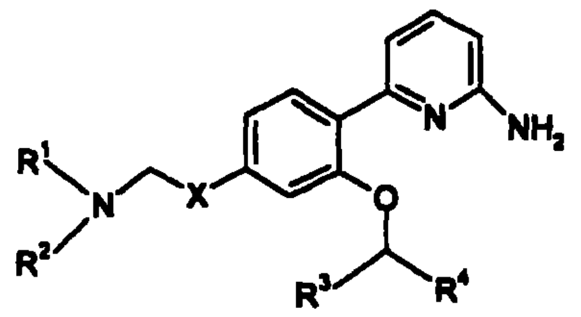
{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-fluoro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-cloro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metil)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina; y

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metoxi)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina.

Otros ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, son compuestos de fórmula:



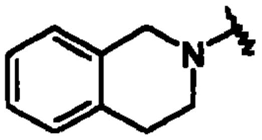
III

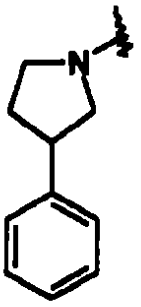
en la que X es CHOH, CH_2 o CHR^{10}, formando R^{10}, junto con X, el grupo CH_2 adyacente a X y el nitrógeno de NR^1R^2, un anillo saturado de cinco o seis miembros;

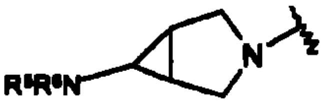
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID
Telf.:

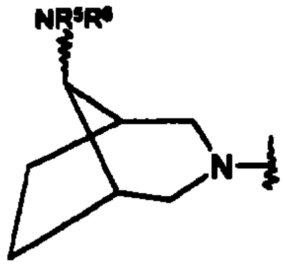
R^1, R^2, R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), tetrahidronaftaleno, arilo y aralquilo, siendo dicho arilo y el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dicho alquilo (C_1-C_6), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo ejemplos de dichos anillos azabicíclicos los siguientes

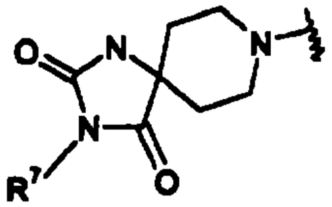








y



en los que R^5 y R^6 se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, alquil (C_1-C_6)-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)-, y $R^8R^9NC(=O)$-, seleccionándose R^8 y R^9, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, fenil-alquil (C_1-C_6)- y naftil-alquil (C_1-C_6);

y en los que dichos anillos de piperazina, piperidina y pirrolidina pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de uno a 4 átomos de nitrógeno en los anillos, benzoílo, benzoilmetilo,

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible] na, 113
Teléf. [illegible] - MADRID

bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y en los que R^3 y R^4, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Las realizaciones más específicas de compuestos de fórmula III incluyen:

(a) compuestos de fórmula III en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6);

(b) compuestos de fórmula III en la que R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), y R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

(c) compuestos de fórmula III en la que uno de R^1 y R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6) y el otro se selecciona entre fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_6);

(d) compuestos de fórmula III en la que R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de

PATRICIA KOCH MORENO
...MADRID

piperazina, piperidina o pirrolidina; y

(e) compuestos de fórmula III en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo $(C_1\text{-}C_6)$, y R^3 y R^4, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo.

Son ejemplos de compuestos preferidos de fórmula III:

6-[2-Isopropoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopropoxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

Son otros ejemplos de compuestos específicos de fórmula III:

6-[2-Ciclohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-

KOCH MORENO
Y ALEMAN
na, 113
Telf. 519 ... MADRID

fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclohexiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-(N-(2-metil)propil-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-(N-2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isobutoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(6,7-dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etanol;

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

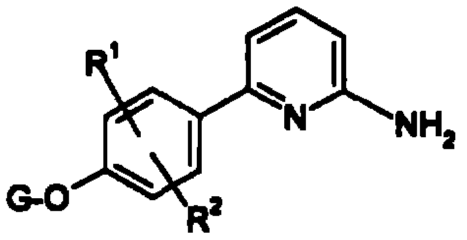
1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(dimetilamino)-etanol; y

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-ciclopeniloxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

Otros ejemplos de compuestos que inhiben la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, son los compuestos de fórmula:



IV

en la que R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_6) y alcoxi (C_2-C_{10})-alquilo; y

G se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3), aminocarbonil-alquil (C_1-C_3)-, alquil (C_1-C_3)- aminocarbonil-alquil (C_1-C_3)-, di-[alquil (C_1-C_3)] aminocarbonil-alquil (C_1-C_3)- y N(R^3)(R^4)-alquil (C_0-C_4)-, seleccionándose R^3 y R^4, independientemente, entre hidrógeno,

PATRICIA KOCH MORENO
ING ... Y ... AN
...
Telf ... MADRID

alquilo (C_1-C_7), tetrahidronaftaleno y aralquilo, siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dicho alquilo (C_1-C_7), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

o R^3 y R^4 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, piperidina, azetidina o pirrolidina o un sistema de anillos azabicíclicos saturados o insaturados que contienen de 6 a 14 miembros en el anillo, de los que de 1 a 3 son nitrógenos, de cero a dos son oxígenos y el resto son carbonos;

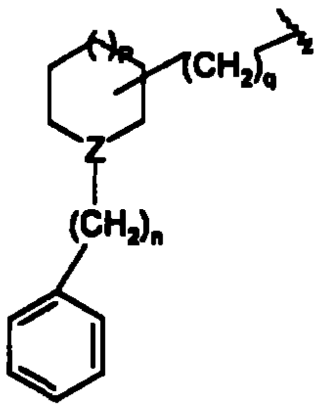
y en la que dichos anillos de piperazina, piperidina, azetidina y pirrolidina y dichos sistemas de anillos azabicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y en la que dichos anillos de piperazina, piperidina, azetidina y pirrolidina y dichos sistemas de anillos azabicíclicos pueden estar unidos a -alquil (C_0-C_4)-O- (siendo el oxígeno de dicho -alquil (C_0-C_4)-O- el átomo de oxígeno representado en la fórmula estructural I) por el átomo de nitrógeno del anillo NR^3R^4 o por cualquier otro átomo de un anillo que tenga un sitio de unión disponible;

o G es un grupo de fórmula A



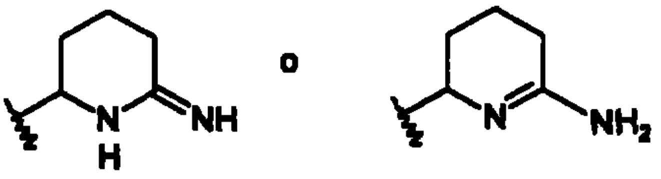
(A)

en la que Z es nitrógeno o CH, n es cero o uno, q es cero, uno, dos o tres y p es cero, uno o dos;

y en la que el anillo de 2-aminopiperidina representado en la estructura I anterior puede reemplazarse opcionalmente

PAT... MORENO
... MADRID
Tele...

con

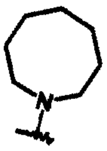


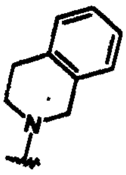
;

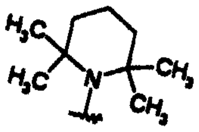
y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

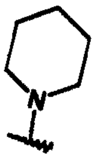
Son ejemplos de compuestos de fórmula IV aquellos en los que G es N(R^3)(R^4)alquilo (C_0-C_4) y N(R^3)(R^4) es amino, dimetilamino, metilbencilamino, alquil (C_1-C_4)-amino, di-[alquil (C_1-C_4)]-amino o uno de los siguientes grupos:

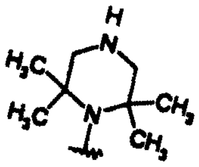
PAT[illegible] KOCH MORENO
ING[illegible] Y AL[illegible]MAN
[illegible]
Tele [illegible] [illegible]DRID

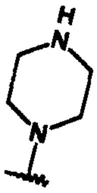


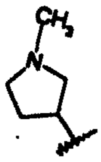


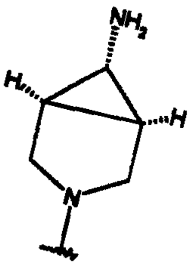




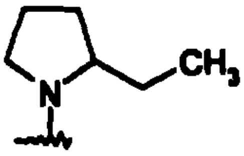


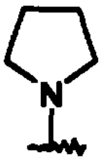


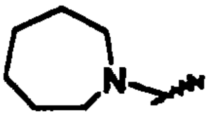


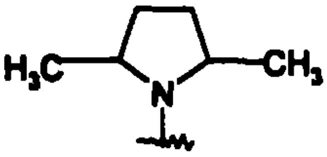


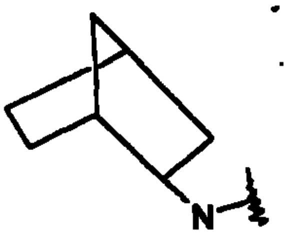
PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

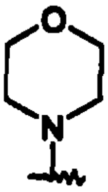












Los compuestos preferidos de fórmula IV incluyen aquellos en los que R^2 es hidrógeno y R^1 es alcoxi (C_1-C_3) y está en la posición orto con respecto al anillo de piperidina de fórmula IV.

Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que G es un grupo de fórmula A, como se ha definido anteriormente, en la que Z es nitrógeno.

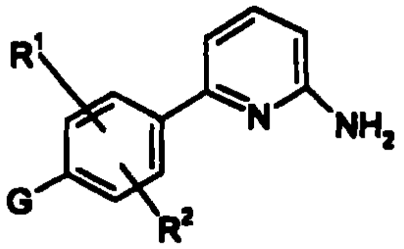
Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre alcoxi (C_1-C_2).

Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que G es un grupo de fórmula A, como se ha definido anteriormente, en la que Z es nitrógeno, y cada uno de p y n es uno y q es dos.

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

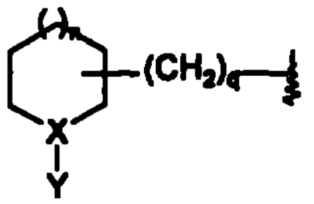
Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que está presente el anillo de 2-aminopiridina representado en la fórmula IV anterior.

Otros ejemplos de inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, son los compuestos de fórmula

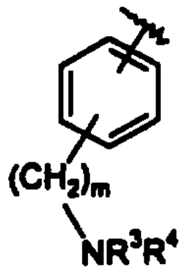


(V)

en la que R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, hidroxi, metilo y metoxi; y G es un grupo de fórmula



(A)



(B)

en la que n es cero o uno.

Y es NR^3R^4, alquilo (C_1-C_6) o aralquilo, siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar sustituido dicho alquilo (C_1-C_6) y

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

X es N cuando Y es alquilo (C_1-C_6), aralquilo o alquilo (C_1-C_6) sustituido y X es CH cuando Y es NR^3R^4;

q es cero, uno o dos;

m es cero, uno o dos; y

R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), tetrahidronaftaleno y aralquilo, siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dicho alquilo (C_1-C_6), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

o R^3 y R^4 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo un ejemplo de dichos anillos azabicíclicos el anillo

PAT[illegible] K[illegible]CH MORENO
[illegible] MAN
[illegible] 113
[illegible] AURID
Telé[illegible]

de 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

y en la que dichos anillos de piperazina, piperidina y pirrolidina pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

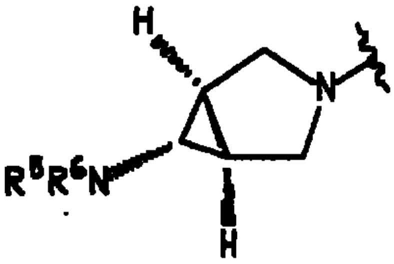
Son ejemplos de compuestos preferidos de fórmula V aquellos en los que NR^3R^4 es:

4-feniletilpiperazin-1-ilo;
4-metilpiperazin-1-ilo;
fenetilamino; o
3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina.

Son otros compuestos preferidos de fórmula V aquellos

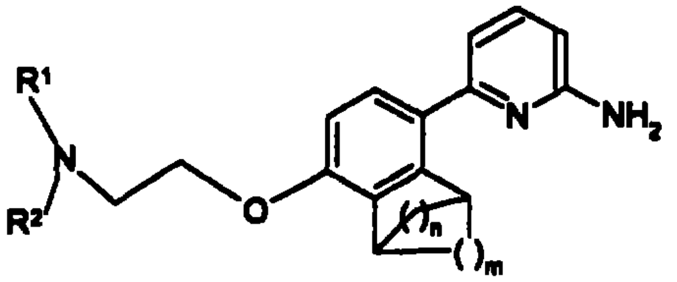
PATRICIA K. CH MORENO
ING. Y L YAN
n°. 113
MADRID
Teléf.

en los que NR^3R^4 es un grupo de fórmula



en la que NR^5R^6 es NH_2.

Otros ejemplos de inhibidores de NOS que pueden emplearse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención son los compuestos de fórmula



VI

en la que n y m en los anillos de unión en puente son independientemente 1, 2 ó 3, y un carbono en uno de dichos anillos de unión en puente puede estar sustituido por un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, con la condición de que un carbono de cabeza de puente sólo puede sustituirse por nitrógeno, y R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1 a C_6, que puede ser lineal, ramificado o cíclico o contener restos lineales y cíclicos o ramificados y cíclicos, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de R^1 y R^2, independientemente, con de uno a tres

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] MAN
C. [illegible] nº, 113
Teléf. [illegible] 90 - MADRID

sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-amino;

o R^1 y R^2 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, azetidina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros en el anillo, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos.

en la que el nitrógeno distal de dicho anillo de piperazina o azabicíclico está opcionalmente sustituido con grupos R^3 y R^4, seleccionándose R^3 y R^4 entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, alquilo C_1 a C_6-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi C_1 a C_6-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y R^6R^7NC(=O)-, seleccionándose R^6 y R^7, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_1 a C_6, con la condición de que cuando dicho anillo azabicíclico es un anillo espirocíclico, el nitrógeno distal de dicho anillo espirocíclico está opcionalmente sustituido con R^5, seleccionándose R^5 entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_1 a C_6- y naftil-alquilo C_1 a C_6-;

y en la que dichos anillos de piperazina, azetidina, piperidina y pirrolidina pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan,

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible] MADRID

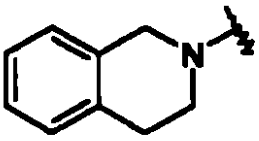
independientemente, entre alquilo C_1 a C_6, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo C_1 a C_3, alcoxi C_1 a C_3, nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

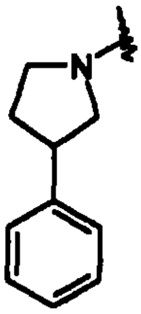
con la condición de que ningún átomo de carbono esté sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre hidroxi, amino, alcoxi, alquilamino o dialquilamino;

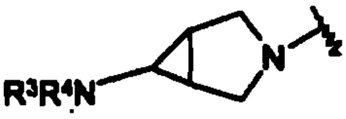
y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

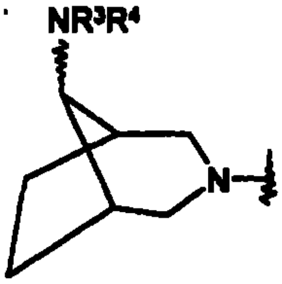
Son ejemplos de los anillos azabicíclicos que NR^1R^2 puede formar en los compuestos anteriores de fórmula VI:

PATRICIA K CH MORENO
ING L MAN
113
RID

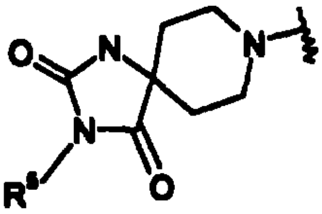








y



en los que R^3 y R^4 se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, alquilo C_1 a C_6-C(=O)-,

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

HC(=O)-, alcoxi C_1 a C_6-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y $R^6R^7NC(=O)$-, seleccionándose R^6 y R^7, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_1 a C_6; y

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_1 a C_6- y naftil-alquilo C_1 a C_6-.

Los compuestos preferidos de fórmula IV incluyen aquellos en los que NR^1R^2 es un anillo de piperidina, azetidina, piperazina o pirrolidina opcionalmente sustituido o un anillo de 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

y pudiendo estar dichos anillos de piperazina, azetidina, piperidina, pirrolidina y 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo C_1 a C_6, amino, alquil C_1 a C_6-amino, [di-alquil C_1 a C_6]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo C_1 a C_3, alcoxi C_1 a

PATRICIA KOCH MORENO
...AN
Telf. ... MADRID

C_3, nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los siguientes compuestos son compuestos preferidos de fórmula VI:

6-[8-(2-dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina.

Son otros compuestos de fórmula VI los siguientes:

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(6,7-Dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-lamina; y

6-[8-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina.

Los compuestos de fórmulas I-IV pueden contener centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere a los procedimientos de tratamiento anteriores y a las

PATRICIA KOCH MORENO
RID

composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden todos los isómeros ópticos y todos los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas I-IV y mezclas de los mismos.

El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos.

El término "uno o más sustituyentes", como se usa en este documento, se refiere a un número de sustituyentes igual a un valor que varía de uno al número máximo de sustituyentes posibles basándose en el número de sitios de unión disponibles.

Los términos "halo" y "halógeno", según se usan en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluyen cloro, fluoro, bromo y yodo.

Las fórmulas I-IV anteriores incluyen compuestos idénticos a los representados excepto por el hecho de que uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos se reemplazan por isótopos de los mismos. Tales compuestos pueden ser útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

Son ejemplos de SSRI que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram y

PATRICIA KOCH MORENO
ING ... Y ... AN
... 113
Telf. ... MADRID

fluvoxamina.

Son ejemplos de antagonistas del receptor NK-1 que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibencil)-amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-etoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

2-(difenilmetil)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-3-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

PATRICIA KOCH MORENO
ING [illegible] MAN
[illegible]
A RID
Tele [illegible]

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

cis-3-(2-clorobencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-trifluorometilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metoxifenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(4-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilazaciclo-heptano;

3-(2-metoxibencilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

PATRICIA KOCH MORENO
ING
RID

(2S,3S)-1-(5-carboetoxipent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(6-hidroxi-hex-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-hidroxi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-fluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-[4-(fluorofenil)-4-hidroxibut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-1-(5-N-metilcarboxamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-cianobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGE... ...ÁN
... ...RID
Tele...

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(3,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(4,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-2-fenilpiperidina;

cis-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-2-fenil-3-[2(prop-2-iloxi)bencilamino]piperidina;

clorhidrato de cis-3-(2,5-dimetoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-cloro-fenil)piperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-2,4-difenilpiperidina;

PATENTES [illegible] MORENO
[illegible] RID
Tel. [illegible]

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpirrolidina;

(2S,3S)-3-(5-etil-2-metoxibencil)amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-n-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-n-propilbencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-isopropil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-s-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenilbencil)-amino-2-fenil-piperidina;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-N-[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metanosulfonamida;

{5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

{5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilamina;

metil-[3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-trifluorometoxifenil]-amida del ácido 4,5-dimetiltiazol-2-

PATRICIA ... MORENO
...AN
...RID
Tel: ...

sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-metil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-

PATRICIA K[illegible]H MORENO
INO
[illegible]D

difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-sec-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(5-isopropil-2-metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-2-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenil-metil-1-azabiciclo-[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxil-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-

PATRICIA KOCH MORENO
ING ... AN
... 115
... MADRID
Tel. ...

metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-n-propilbencilamino)-

PATRICIA KOCH MORENO
ING AN
RID
Telé

6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxibencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

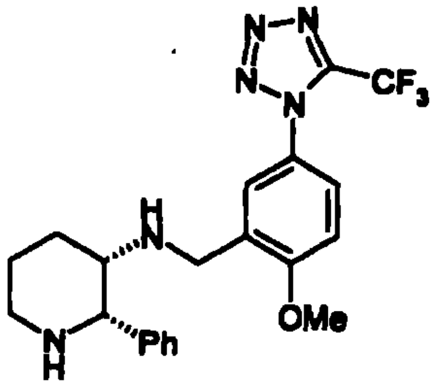
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

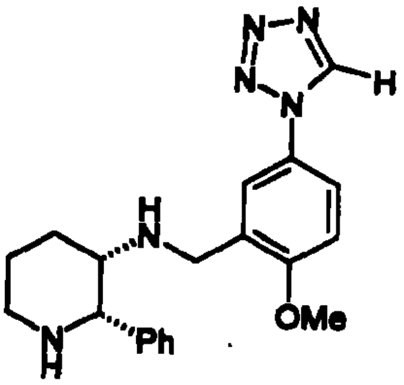
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico; y

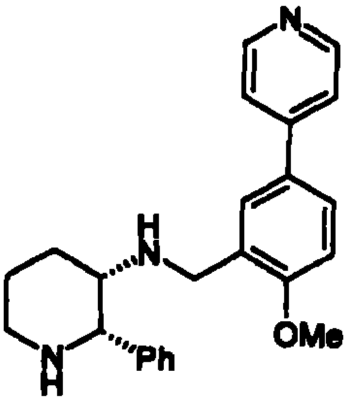
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID





y



Estos compuestos pueden prepararse como se describe en la Solicitud de Patente PCT WO 95/08549, que se publicó el 30 de Marzo de 1995.

Otros ejemplos de antagonistas del receptor NK-1 que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención son los citados en las siguientes referencias, todas las cuales se incorporan en su totalidad a este documento como referencia: Patente de Estados Unidos No. 5.162.339, expedida el 11 de Noviembre de 1992; Patente de Estados Unidos No. 5.232.929, expedida el

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Telf.

3 de Agosto de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 92/20676, publicada el 26 de Noviembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/00331, publicada el 7 de Enero de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 92/21677, publicada el 10 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/00330, publicada el 7 de Enero de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/06099, publicada el 1 de Abril de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/10073, publicada el 27 de Mayo de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 92/06079, publicada el 16 de Abril de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 92/12151, publicada el 23 de Julio de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 92/15585, publicada el 17 de Septiembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/10073, publicada el 27 de Mayo de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/19064, publicada el 30 de Septiembre de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 94/08997, publicada el 28 de Abril de 1994; Solicitud de Patente Mundial WO 94/04496, publicada el 3 de Marzo de 1994; Solicitud de Patente de Estados Unidos 988.653, presentada el 10 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente de Estados Unidos 026.382, presentada el 4 de Marzo de 1993; Solicitud de Patente de Estados Unidos 123.306, presentada el 17 de Septiembre de 1993 y Solicitud de Patente de Estados Unidos 072.629, presentada el 4 de Junio de 1993. Todas las Solicitudes de Patentes Mundiales anteriores designan a los Estados Unidos y se presentaron en la Oficina

PATRICIA KOCH MORENO
A RID

Receptora de los Estados Unidos de la PCT: Solicitud de Patente Europea EP 499.313, publicada el 19 de Agosto de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 520.555, publicada el 30 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 522.808, publicada el 13 de Enero de 1993; Solicitud de Patente Europea EP 528.495, publicada el 24 de Febrero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/14084, publicada el 22 de Julio de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01169, publicada el 21 de Enero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01165, publicada el 21 de Enero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01159, publicada el 21 de Enero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 92/20661, publicada el 26 de Noviembre de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 517.589, publicada el 12 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente europea EP 428.434, publicada el 22 de Mayo de 1991; Solicitud de Patente Europea EP 360.390, publicada el 28 de Marzo de 1990; Solicitud de Patente PCT WO 95/19344, publicada el 20 de Julio de 1995; Solicitud de Patente PCT WO 95/23810, publicada el 8 de Septiembre de 1995; Solicitud de Patente PCT WO 95/20575, publicada el 3 de Agosto de 1995; y Solicitud de Patente PCT WO 95/28418, publicada el 26 de Octubre de 1995.

Las realizaciones preferidas de esta invención se refieren a los procedimientos y a las composiciones farmacéuticas anteriores que emplean un SSRI, siendo dicho

PATRICIA [illegible] MORENO
INO[illegible] MAN
[illegible] 113
[illegible] ADRID
Telf. [illegible]

88

SSRI sertralina. Otras realizaciones preferidas de esta invención son el procedimiento y las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente que emplean sertralina en combinación con una composición inhibidora de la NOS de fórmula I, II, III, IV, V o VI.

Otras realizaciones preferidas de esta invención son las composiciones farmacéuticas y los procedimientos mencionados anteriormente que emplean sertralina en combinación con un antagonista del receptor NK-1, en los que dicho antagonista del receptor NK-1 se selecciona entre uno de los siguientes compuestos de sales farmacéuticamente aceptables:

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibencil)-amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-etoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

2-(difenilmetil)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-3-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

cis-3-(2-clorobencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-trifluorometilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metoxifenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(4-fluorofenil)-piperidina;

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Teléf.

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilazaciclo-heptano;

3-(2-metoxibencilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-carboetoxipent-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(6-hidroxi-hex-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-hidroxi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxi-bencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-fluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-[4-(fluorofenil)-4-hidroxibut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;

PATRICIA K CH MORENO
ING
MADRID
Telé

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-1-(5-N-metilcarboxamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-cianobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(3,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(4,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-2-fenilpiperidina;

cis-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-2-fenil-3-[2(prop-2-iloxi)bencilamino]piperidina;

clorhidrato de cis-3-(2,5-dimetoxibencil)amino-2-(3-

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-cloro-fenil)piperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-2,4-difenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpirrolidina;

(2S,3S)-3-(5-etil-2-metoxibencil)amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-n-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-n-propilbencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-isopropil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-s-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenilbencil)-amino-2-fenil-piperidina;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-N-[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metanosulfonamida;

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

{5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

{5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilamina;

metil-[3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-trifluorometoxifenil]-amida del ácido 4,5-dimetiltiazol-2-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-metil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-sec-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-2-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenil-metil-1-azabiciclo-[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] MADRID
Telé..

difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxil-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c. Cartagena, 113
Telf. 51... - MADRID

difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxibencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

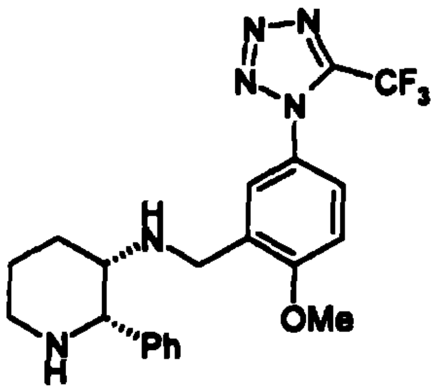
Ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

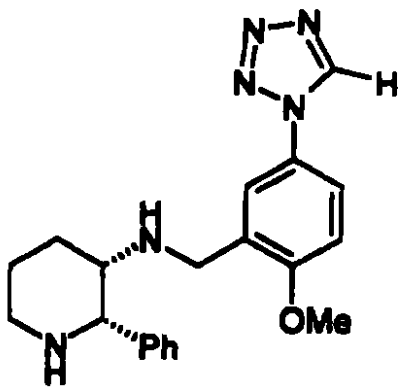
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico; y

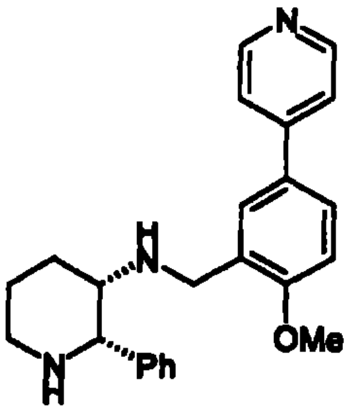
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID





y



Descripción Detallada de la Invención

En la siguiente descripción, las fórmulas I, II, III, IV, V y VI se definen como se ha indicado anteriormente en el Sumario de la Invención.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe a continuación y en la solicitud provisional de Estados Unidos 60/057094, presentada el 27 de Agosto de 1997, titulada "2-Aminopiridinas que Contienen Sustituyentes de Anillos Condensados", y en la Solicitud PCT que tiene el

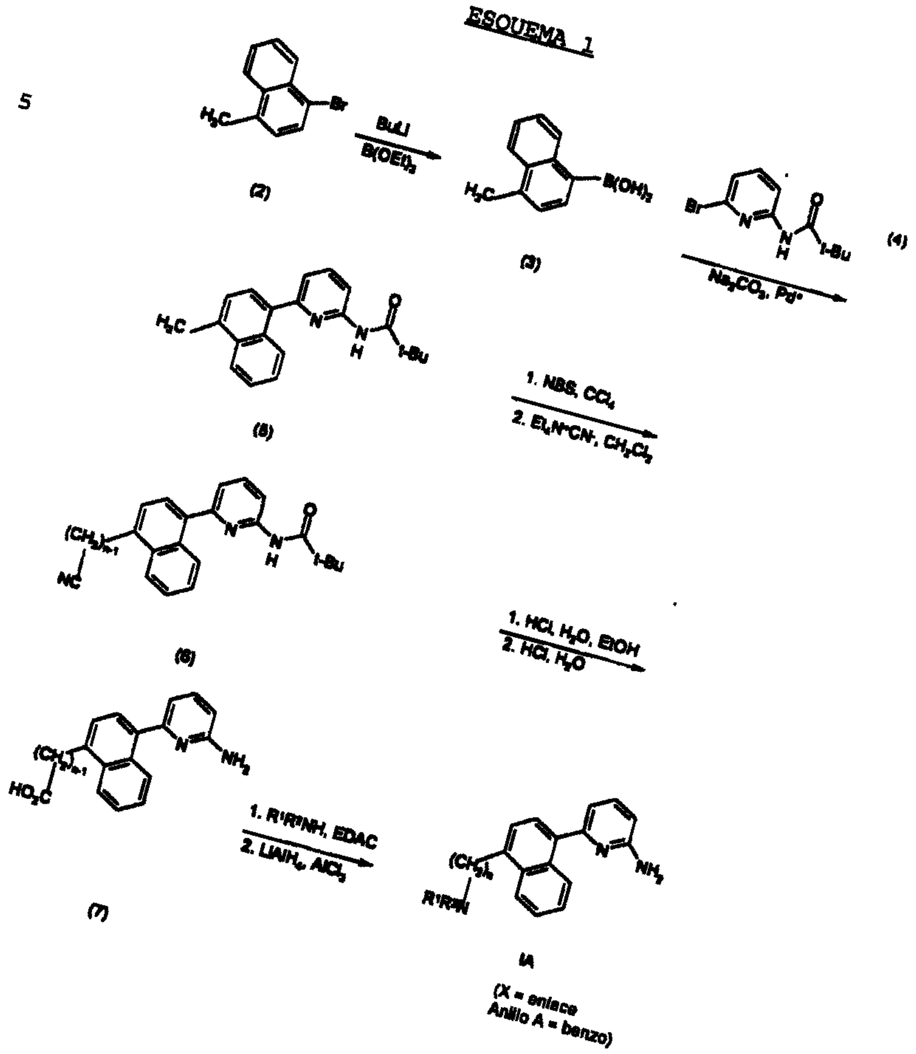
PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Teléf. 519

mismo título, presentada el 5 de mayo de 1998, que designa a los Estados Unidos y que reivindica la prioridad de la solicitud provisional 60/057094.

En los Esquemas 1-3 y en la descripción de los Esquemas 1-3 que sigue, todos los sustituyentes se definen como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

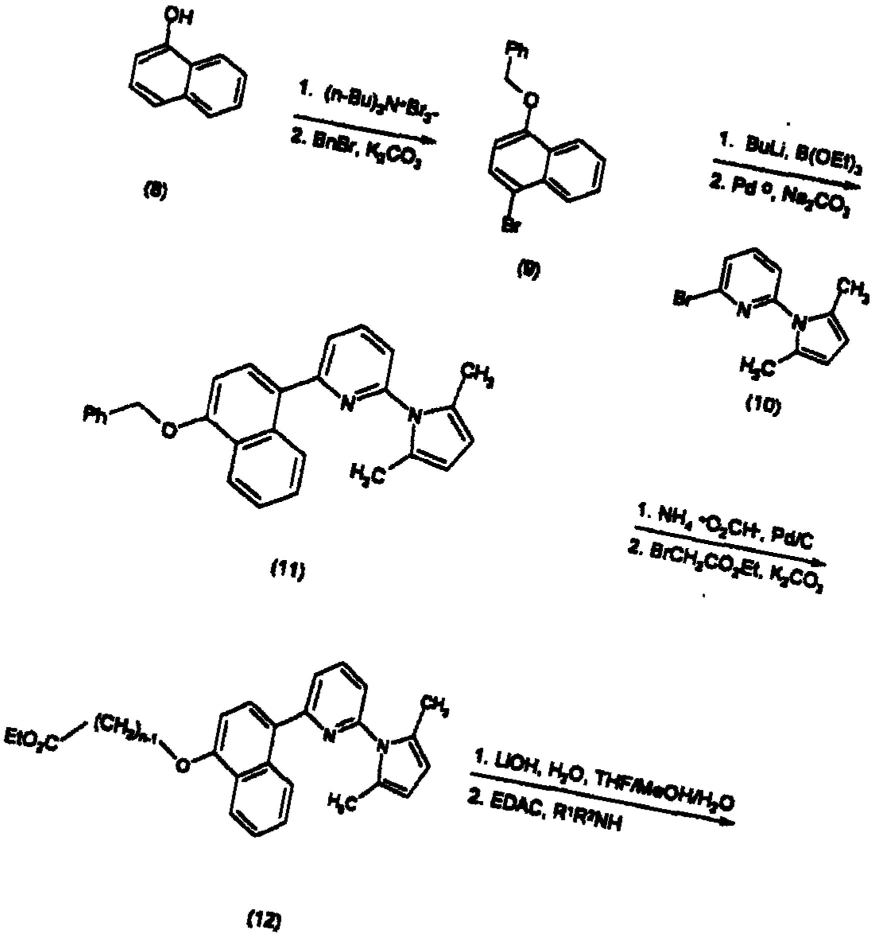
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cart[illegible]na, 113
Teléf. 519[illegible] - MADRID

ESQUEMA 1



PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
[illegible]
[illegible] MADRID

Esquema 2

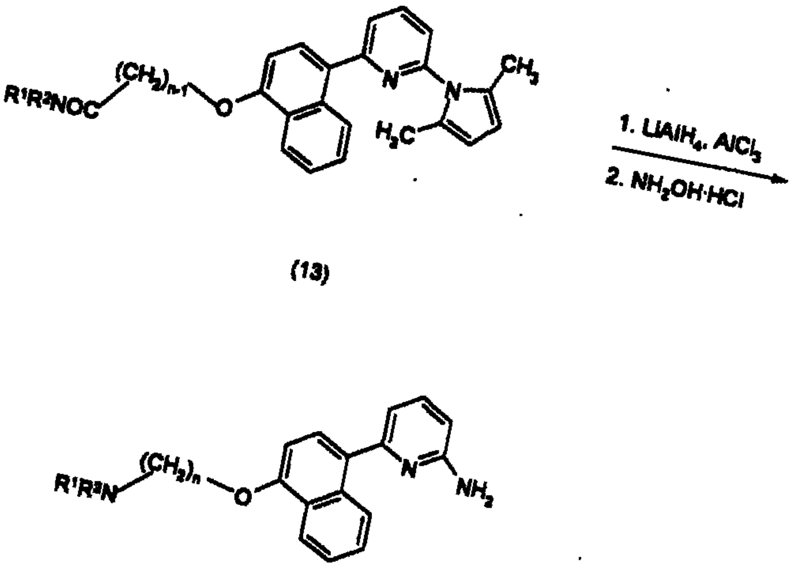


PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ Cartagena, 113
Telf. [illegible] MADRID

~~104~~

101

__Esquema 2, continuación__



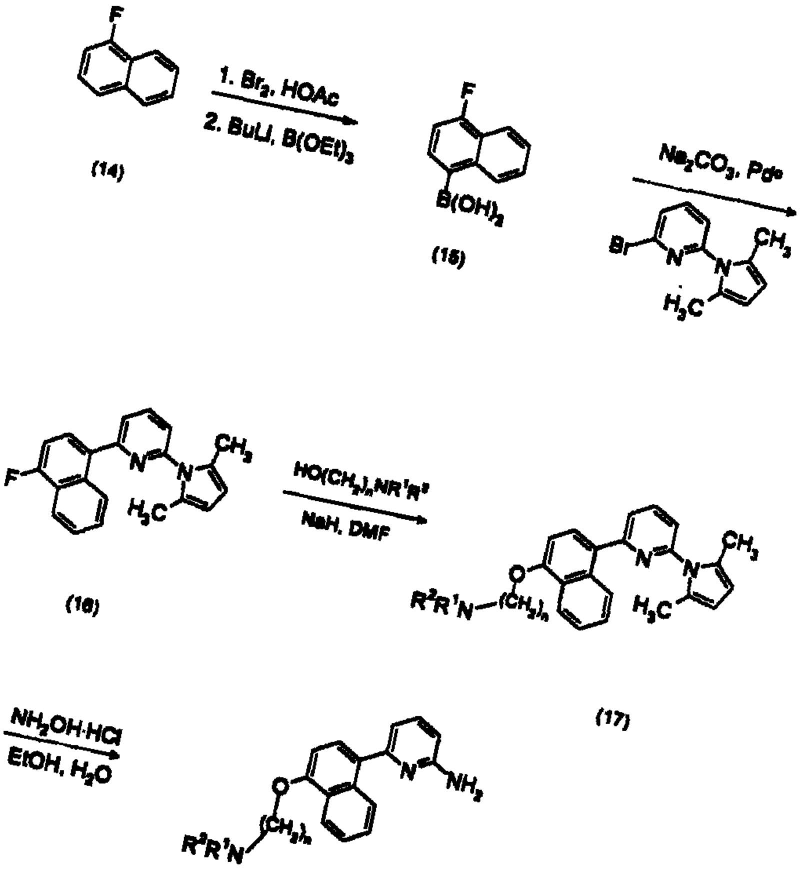
(13)

IB

(X = O, anillo A = benzo)

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/ ... nº. 113
Telf. ... MADRID

Esquema 3



IB

(anillo A = benzo, X = O)

El Esquema 1 ilustra un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I en la que X es un enlace y el anillo A es benzo. Los Esquemas 2 y 3 ilustran procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I en la que X es oxígeno y el anillo A es benzo. Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 1 y 2 están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos por procedimientos que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto de fórmula (2) se enfría a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF) y después se añade una solución de n-butil-litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (3).

El compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (4) formando el compuesto de fórmula (5). Esta reacción generalmente se realiza en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo.

El compuesto de fórmula (6) puede formarse de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida (NBS) y bis-(1-

ciano-1-aza)-ciclohexano en tetracloruro de carbono y se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas, añadiéndose porciones adicionales del iniciador al cabo de aproximadamente 1, 2 y 4 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto de esta reacción se hace reaccionar con cianuro de trietilamonio en cloruro de metileno a aproximadamente la temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (6).

La saturación de una solución del compuesto de fórmula (6) en etanol con cloruro de hidrógeno, seguida de calentamiento a reflujo de la mezcla y después calentamiento en ácido clorhídrico acuoso, produce el compuesto de fórmula (7).

El compuesto de fórmula (7) que se forma en la etapa anterior puede convertirse en el compuesto de fórmula IA de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (7) se hace reaccionar con el compuesto apropiado de fórmula R^2R^1NH y N-etil-N-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) en presencia de una base. Son ejemplos de bases adecuadas las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a

105

aproximadamente la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinamida o hidroxibenzotriazol.

El producto de la reacción anterior después se reduce usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la reducción puede realizarse usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente de aproximadamente -70°C, produciendo el compuesto deseado de fórmula IA.

Haciendo referencia al esquema 2, el compuesto de fórmula (8) se hace reaccionar con tribromuro de tetrabutilamonio en 1,2-dicloroetano a aproximadamente la temperatura ambiente. El producto de esta reacción después se trata con bromuro de bencilo y carbonato potásico en un disolvente tal como acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, para formar el compuesto de fórmula (9).

El compuesto de fórmula (9) después se convierte en ácido 1-benciloxi-naftaleno-4-borónico por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del derivado de ácido borónico de fórmula (3) del Esquema 1.

La reacción del ácido 1-benciloxi-naftaleno-4-borónico

PATRICIA KOCH MORENO
ING[illegible] Y ALEMAN
[illegible] nº 113
Telf: [illegible] MADRID

con el compuesto de fórmula (10) en un disolvente de etanol, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenil paladio a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, produce el compuesto de fórmula (11).

El compuesto de fórmula (11) puede convertirse en el compuesto de fórmula (13) usando el siguiente procedimiento de dos etapas. El compuesto de fórmula (11) se hace reaccionar con formiato amónico y paladio al diez por ciento sobre carbono, en un disolvente de etanol, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, produciendo el compuesto análogo al compuesto de fórmula (11), en el que el grupo benciloxi de dicha fórmula (11) se reemplaza con un grupo hidroxi. El compuesto de fórmula (12) después se forma mediante la reacción del derivado de hidroxi anterior con acetato de 2-bromoetilo y carbonato potásico en acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

La hidrólisis básica del compuesto de fórmula (12), seguida de la reacción con N-etil-N-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) y el compuesto apropiado de fórmula R^1R^2NH, produce el compuesto deseado de fórmula (13). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en una mezcla de THF, metanol y agua, a aproximadamente la temperatura ambiente. La reacción con

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

R^1R^2NH y EDAC se realiza generalmente usando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula IA a partir de los de fórmula (7) del Esquema 1.

El compuesto de fórmula (13) puede convertirse en el compuesto deseado de fórmula IB como se indica a continuación. El compuesto de fórmula (13) se reduce para formar el compuesto correspondiente en el que el grupo carbonilo se reemplaza por un grupo metileno, después de lo cual se retira el grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo. La reducción puede realizarse usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -70°C.

La eliminación del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo puede realizarse mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina. Esta reacción se realiza generalmente en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 72 horas.

PATRICIA KOCH MORENO
INGE
MADRID
Telf.

Los compuestos de fórmula I que son idénticos a los de fórmula IB excepto por el hecho de que el anillo A es distinto de benzo, pueden prepararse de una forma análoga, partiendo del compuesto apropiado que es análogo al de fórmula (8), en el que el anillo de benzo no sustituido de dicha fórmula (8) se reemplaza por un anillo distinto de benzo que está dentro de la definición del anillo A.

Haciendo referencia al Esquema 3, el 1-fluoronaftaleno (14) conocido se broma con bromo en ácido acético a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, y el bromuro se enfría a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF), y después se añade una solución de n-butil litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (15). El compuesto de fórmula (15) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (4) formando el compuesto de fórmula (16). Esta reacción generalmente se realiza en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo. El compuesto de fórmula (16) después se trata con un alcóxido de metal alcalino preparado a partir de un compuesto de fórmula $HO(CH_2)_nNR^1R^2$ e hidruro sódico en

PATRICIA KOCH MORENO
AJRID
Telé.

un disolvente polar tal como dimetilformamida, a una temperatura de la temperatura ambiente a 140°C durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. Esta reacción produce el correspondiente compuesto de fórmula (17), que después se desbloquea para eliminar el grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina. Esta reacción generalmente se realiza en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 72 horas.

Los compuestos de fórmula I que son idénticos a los de fórmula IA o IB excepto por el hecho de que el anillo A es distinto de benzo, pueden prepararse de una forma análoga, partiendo de los materiales de partida apropiados que son análogos a los de fórmulas (2), (8) y (14), de los Esquemas 1, 2 y 3, respectivamente, en los que el anillo benzo no sustituido de tales materiales de partida se reemplaza por otro anillo distinto de benzo que está dentro de la definición del anillo A.

La preparación de otros compuestos de fórmula I no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede realizarse usando combinaciones de las reacciones

PATRICIA KOCH MORENO
113
AORID
Teléf.

descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En cada una de las reacciones discutidas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, y se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

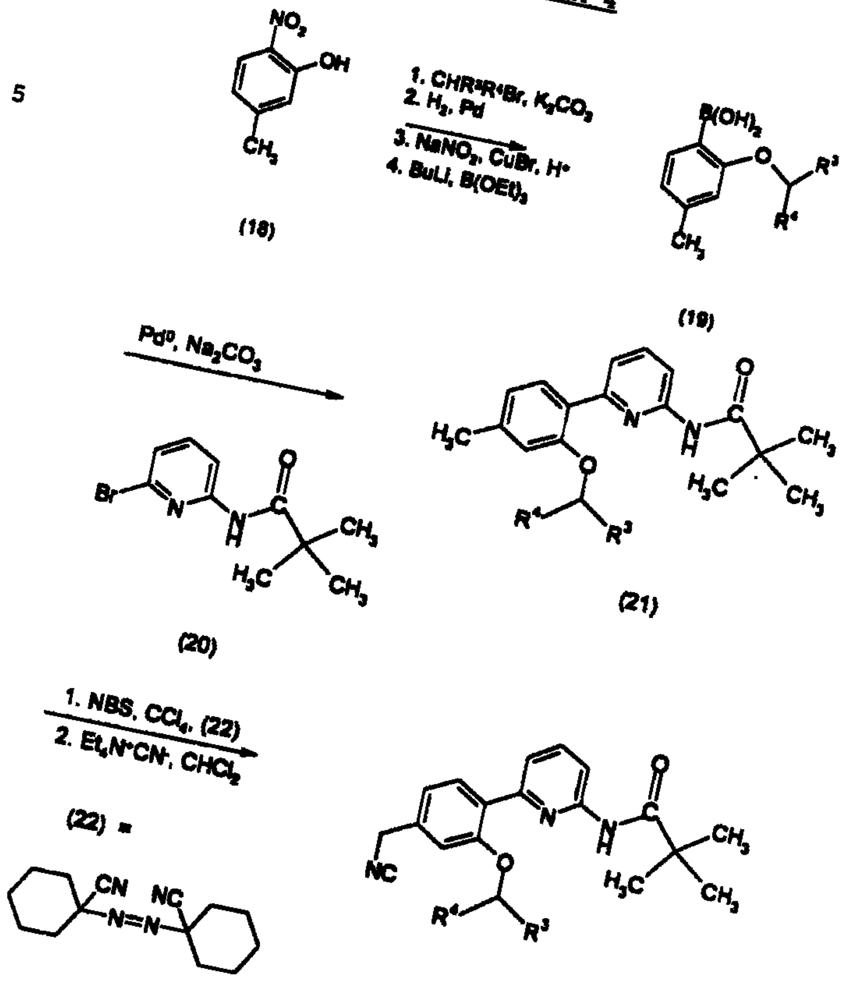
Los compuestos de fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe en la publicación de la solicitud de patente PCT WO 97/36871, que designa a los Estados Unidos y que se publicó el 9 de Octubre de 1997. La solicitud anterior se incorpora en su totalidad a este documento como referencia.

Los compuestos de fórmula III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe más adelante y en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/057739 de John A. Lowe, III, titulada "Derivados de 6-Fenilpiridin-2-il-amina", presentada el 28 de Agosto de 1997. La solicitud anterior se incorpora en su totalidad a este documento como referencia.

Los Esquemas 4 y 5 ilustran procedimientos de preparación de compuestos de fórmula III.

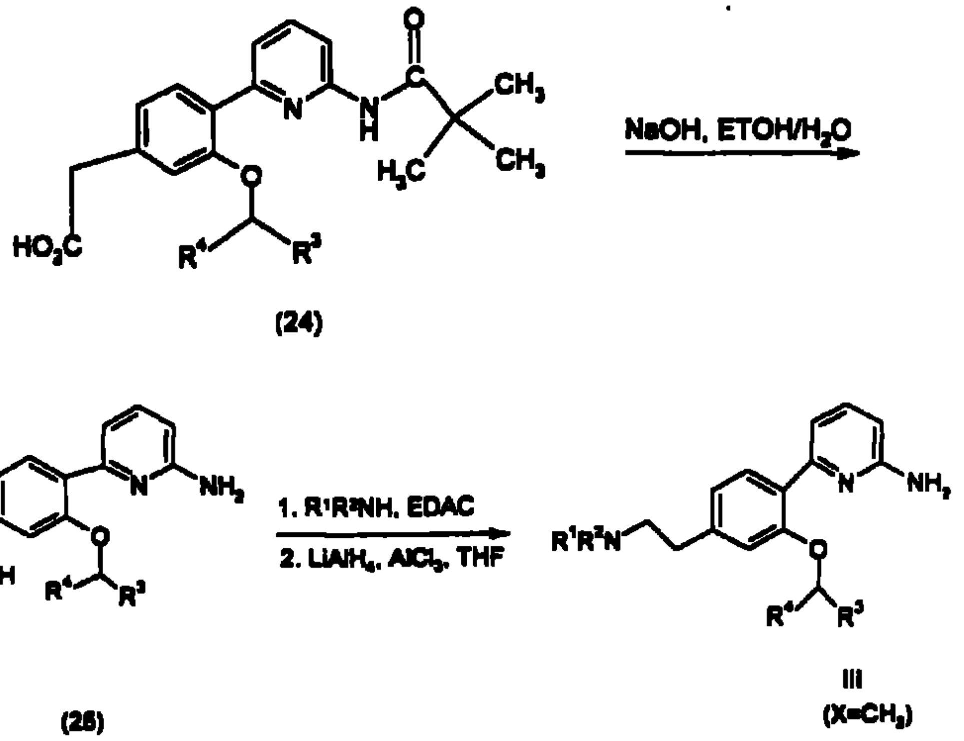
PATRICIA KOCH MORENO
INO[illegible] Y [illegible]MAN
[illegible] 113
Tel[illegible] [illegible]ADRID

ESQUEMA 4



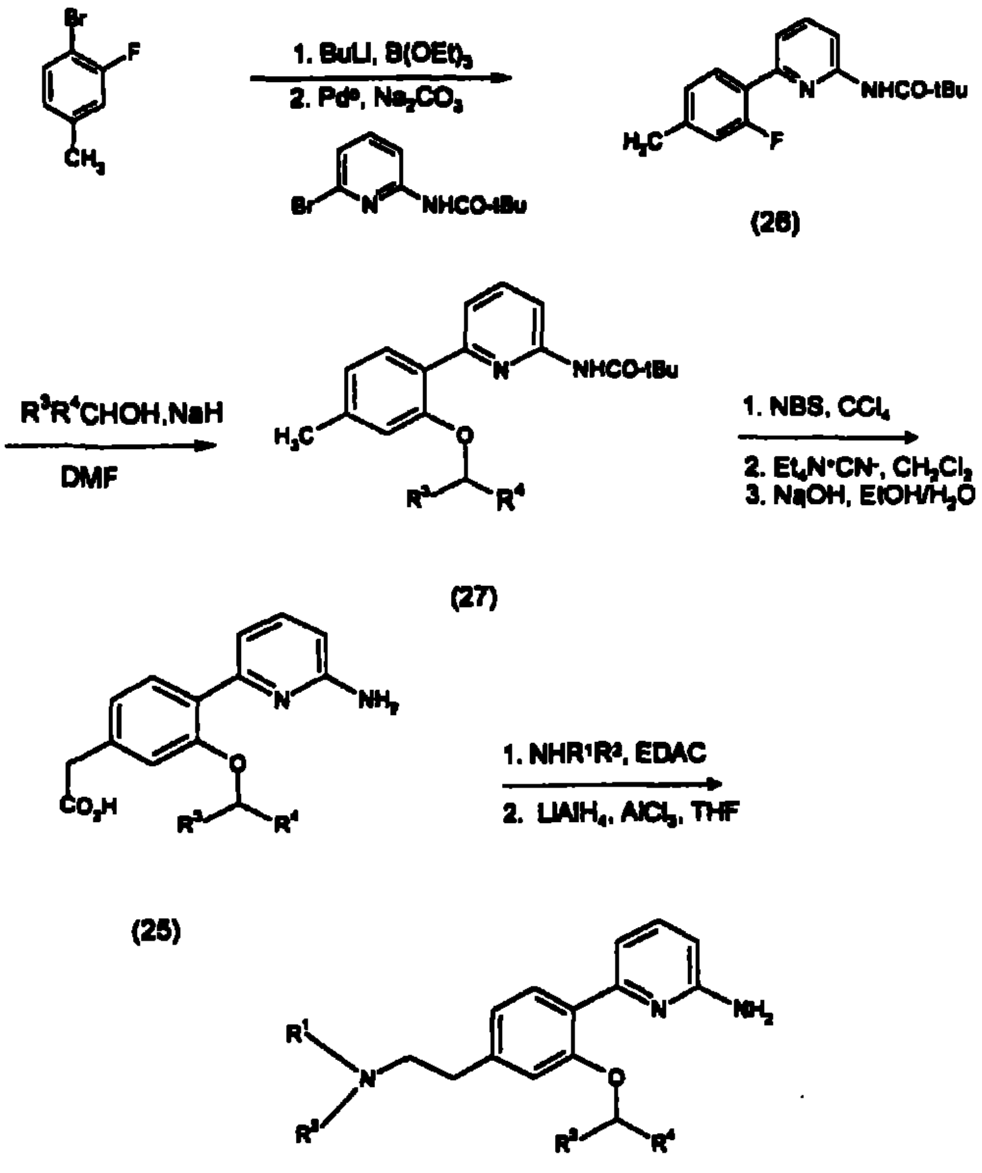
PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Telé.

ESQUEMA 4 (continuación)



PAT... MORENO
...RID
Tel...

ESQUEMA 5



III

(X=CH$_2$)

Haciendo referencia al Esquema 4, el compuesto de

PATRICIA KOCH MORENO
RID

fórmula (18) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula CHR^{3}R^{4}Br o CHR^{2}R^{4}I y carbonato potásico, en un disolvente tal como acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, para convertir el grupo hidroxi de dicha fórmula (18) en un grupo de fórmula -OCHR^{3}R^4. El compuesto resultante después se reduce, a aproximadamente la temperatura ambiente, usando gas hidrógeno en presencia de paladio al 10% sobre carbono, en un disolvente de etanol, para formar 3-OCHR^{3}R^4-4-aminotolueno, que después se hace reaccionar con nitrito sódico y bromuro cuproso en ácido sulfúrico concentrado para formar 3-OCHR^{3}R^4-4-bromotolueno.

Después, el 3-OCHR^{3}R^4-4-bromotolueno producido en la reacción anterior se enfría a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF) y se añade una solución de n-butil-litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (19).

El compuesto de fórmula (19) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (20) para formar el compuesto de fórmula (21). Esta reacción se realiza generalmente en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

El compuesto de fórmula (23) puede formarse de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

(21) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida (NBS) y bis-(1-ciano-1-aza)-ciclohexano (fórmula (22)) en tetracloruro de carbono y se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas, añadiéndose más porciones del iniciador al cabo de aproximadamente 1, 2 y 4 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto de esta reacción se hace reaccionar con cianuro de trietilamonio en cloruro de metileno a aproximadamente la temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (23).

La saturación de una solución del compuesto de fórmula (23) en etanol con cloruro de hidrógeno, seguida de calentamiento a reflujo de la mezcla y después calentamiento en ácido clorhídrico acuoso, produce el compuesto de fórmula (24). La hidrólisis del compuesto de fórmula VIII produce el compuesto correspondiente de fórmula (25). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en una mezcla de etanol y agua, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto de fórmula (25) que se forma en la etapa anterior puede convertirse en el compuesto de fórmula III (en la que X es CH_2) de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (25) se hace reaccionar con el compuesto apropiado de fórmula R^2R^1NH y N-etil-N-

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] Y AL [illegible] MAN
C [illegible] 113
Teléf. [illegible] - MADRID

dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) en presencia de una base. Son ejemplos de bases adecuadas las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinamida o hidroxibenzotriazol.

El producto de la reacción anterior después se reduce usando procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la reducción puede realizarse usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente de aproximadamente -70°C, para producir el compuesto deseado de fórmula III (en la que X es CH_2).

Haciendo referencia al Esquema 5, en primer lugar se convierte 4-bromo-3-fluorotolueno en el derivado de ácido borónico y después se acopla a 6-bromo-2-(t-butilcarbonilamino)piridina para formar el compuesto de fórmula (26) de la siguiente forma. Se realiza una reacción

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
nº 113
MADRID
Teléf.

de intercambio halógeno-metal sobre 3-fluoro-4-bromotolueno en tetrahidrofurano, éter, dimetoxietano, hexano u otro disolvente de hidrocarburo o etéreo adecuado, a una temperatura de -100°C a aproximadamente la temperatura ambiente, usando butil-litio u otro reactivo de alquil-litio adecuado, seguida de la reacción con un borato triéster tal como borato de trietilo o de triisopropilo, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. El derivado de ácido borónico intermedio después se convierte en el compuesto de fórmula (26) en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, usando 6-bromo-2-(t-butilcarbonilamino)piridina como pareja de acoplamiento. El compuesto de fórmula (26) después se convierte en un compuesto de fórmula (27) mediante desplazamiento del grupo fluoro del alcohol con un alcóxido adecuado, que se forma en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y un hidruro metálico tal como hidruro sódico, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 5 horas. La reacción con el compuesto de fórmula (26) se realiza en este sistema de

PATRICIA N.CH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible] 113
Telef. [illegible] MADRID

118

reacción a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas.

El compuesto de fórmula (27) después se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (25) de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (27) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida (NBS) y bis-(1-ciano-1-aza)-ciclohexano (fórmula (22) del Esquema 4) en tetracloruro de carbono y se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas, añadiéndose porciones adicionales del iniciador después de aproximadamente 1, 2 y 4 horas, para bromar el grupo metilo de tal compuesto. Después de la evaporación del disolvente, el producto de esta reacción se hace reaccionar con cianuro de trietilamonio en cloruro de metileno a aproximadamente la temperatura ambiente para formar el correspondiente compuesto en el que el sustituyente bromo se reemplaza por ciano. El derivado ciano resultante después se hidroliza para formar el correspondiente compuesto de fórmula (25). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en una mezcla de etanol y agua, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto de la fórmula (25) que se forma en la etapa anterior puede convertirse en el compuesto de fórmula I de

PATRICIA MORENO

la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (25) se hace reaccionar con el compuesto apropiado de fórmula R^2R^1NH y N-etil-N-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) en presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas son las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción típicamente se realiza en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinimida o hidroxibenzotriazol.

El producto de la reacción anterior después se reduce usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica para producir el compuesto deseado de fórmula III (en la que X es CH_2). Por ejemplo, la reducción puede realizarse usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -70°C.

Los compuestos de fórmula III en la que X es CHOH pueden prepararse usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 de esta solicitud. Los compuestos de fórmula I en

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID

la que X es parte de un anillo saturado de cinco o seis miembros pueden prepararse usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.

Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 4 y 5 están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos por procedimientos que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

La preparación de otros compuestos de fórmula III no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede realizarse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En cada una de las reacciones descritas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente, son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, y se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmula IV y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe en la Solicituud de Patente PCT PCT/IB98/00112, titulada "Piridinas Sustituidas con 4-Amino-6-(4-fenoxi-2-sustituido)", que designa a los Estados Unidos y que se presentó el 29 de Enero de 1998. La solicitud anterior se

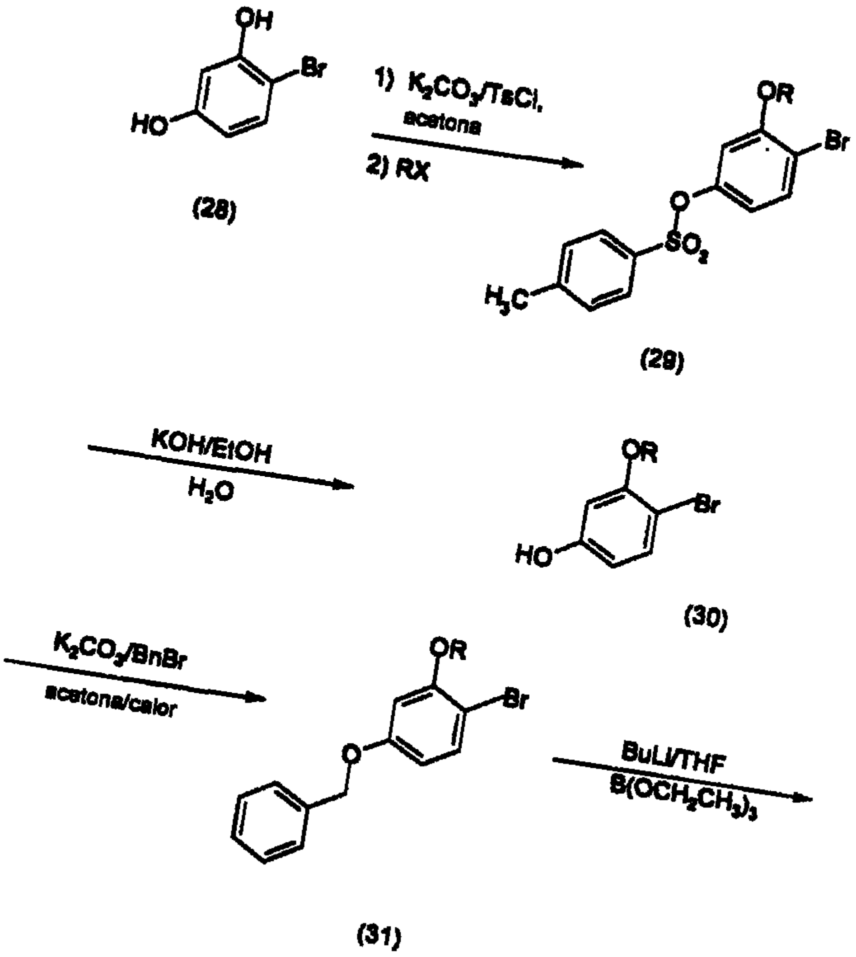
PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] MAN
c. [illegible] na, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

incorpora en su totalidad a este documento como referencia.

Los Esquemas 6-14 anteriores ilustran procedimientos para preparar compuestos de fórmula IV.

PATRICIA [illegible] MORENO
ING [illegible] MAN
[illegible] 113
Teléf. 519 [illegible] MADRID

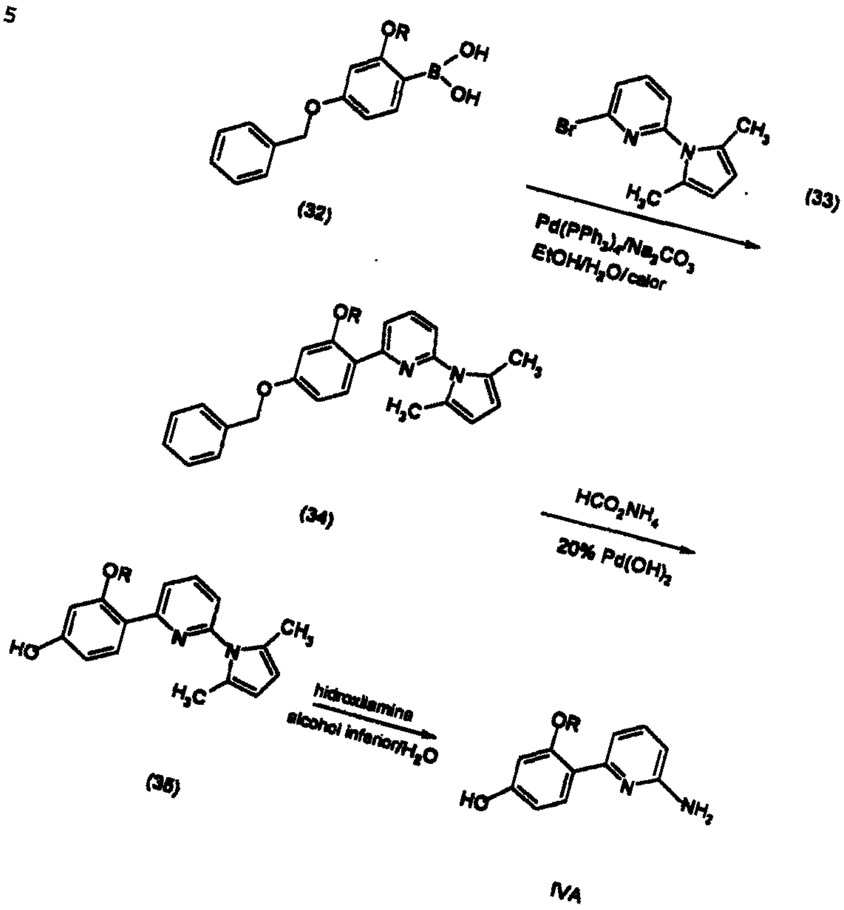
ESQUEMA 6



PATRICIA K[illegible]CH MORENO
ING[illegible]
c/ [illegible]
Teléf. [illegible] [illegible]RID

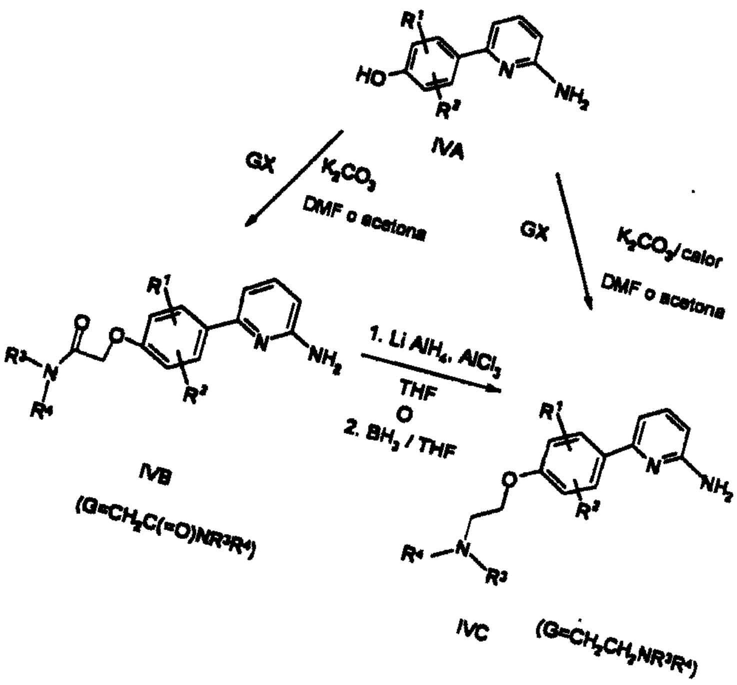
123

ESQUEMA 6 CONTINUACIÓN



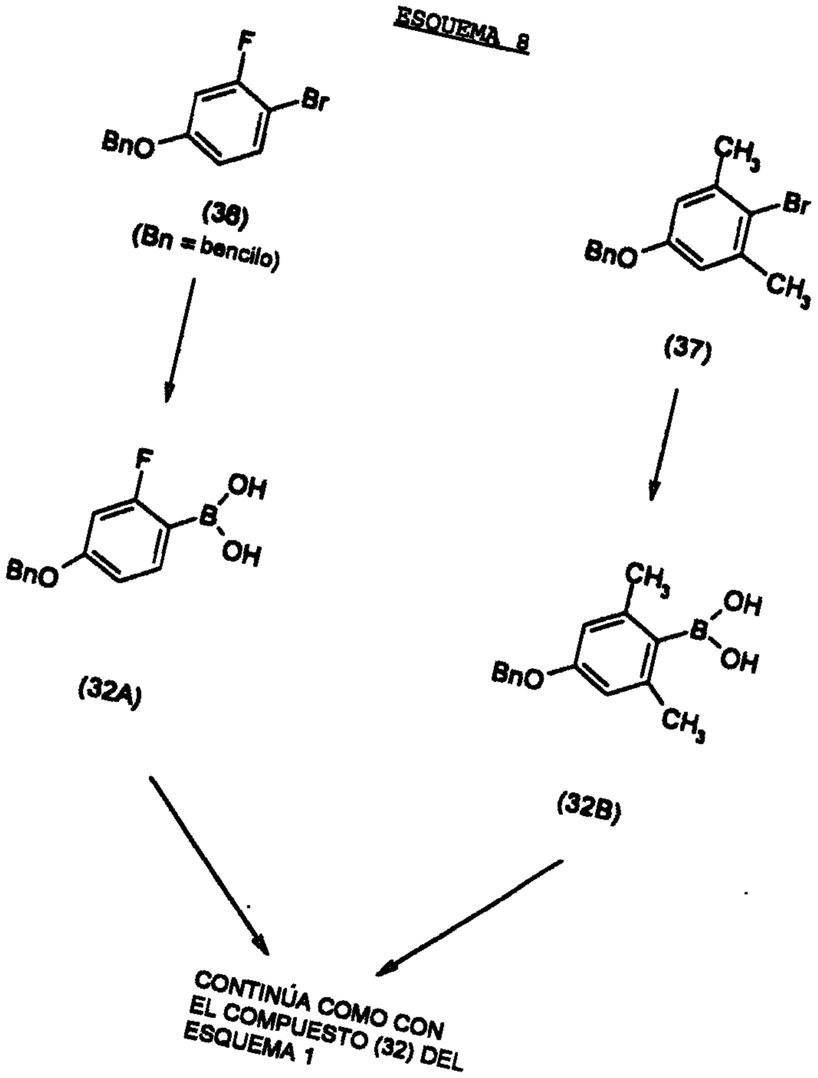
PATRICIA NECH MORENO
INGL...
Teléf... MADRID

ESQUEMA 7



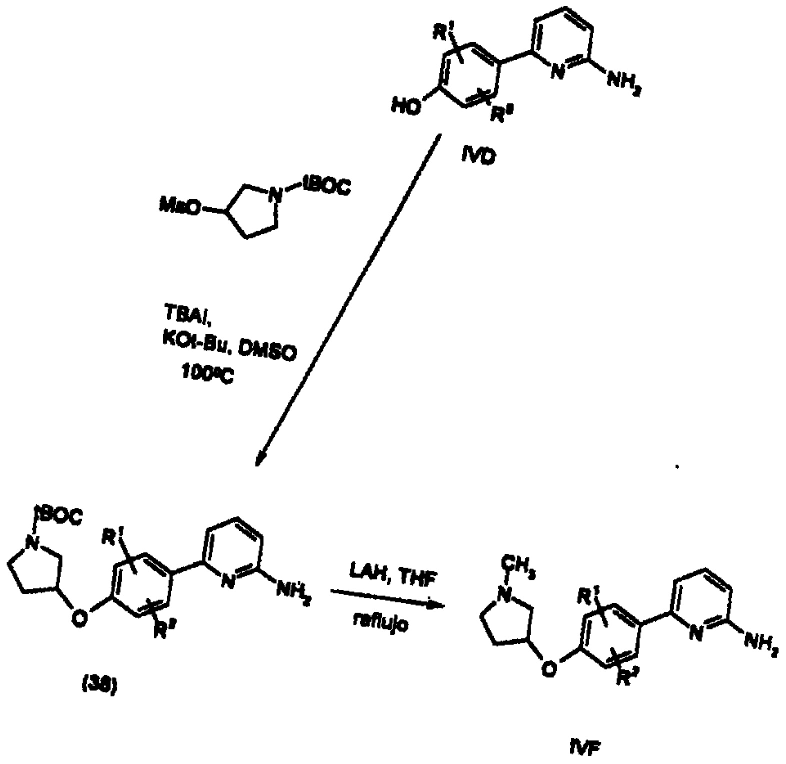
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y [illegible]
[illegible], 117
Teléf. [illegible] MADRID

ESQUEMA 8



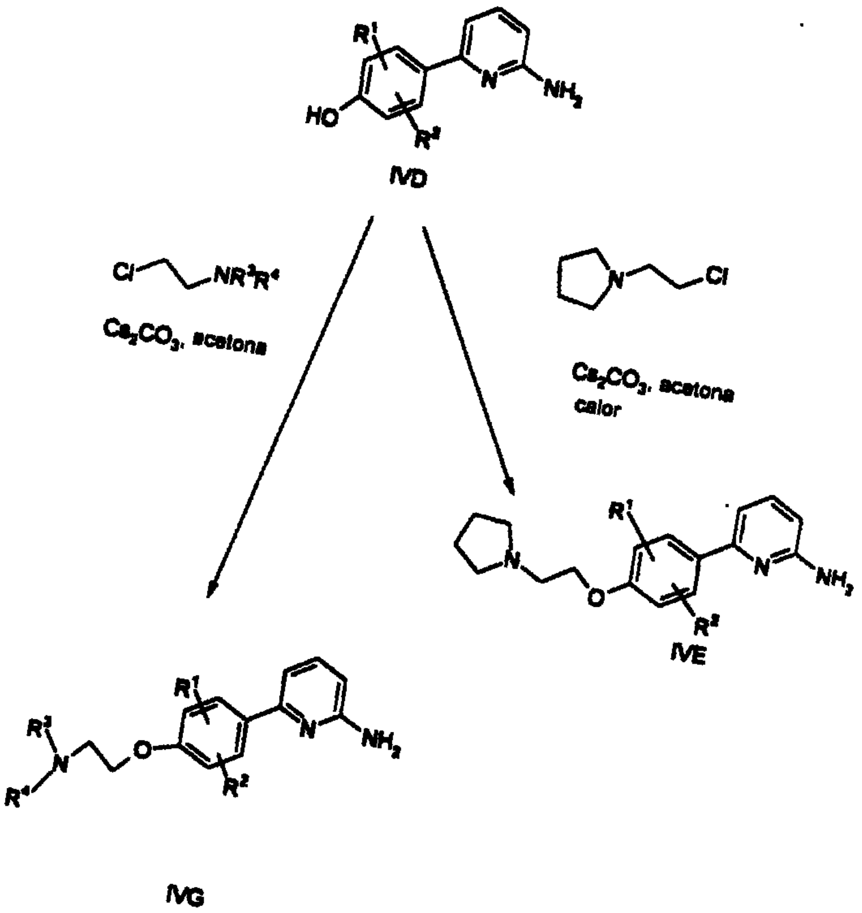
PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS
RID

ESQUEMA 9



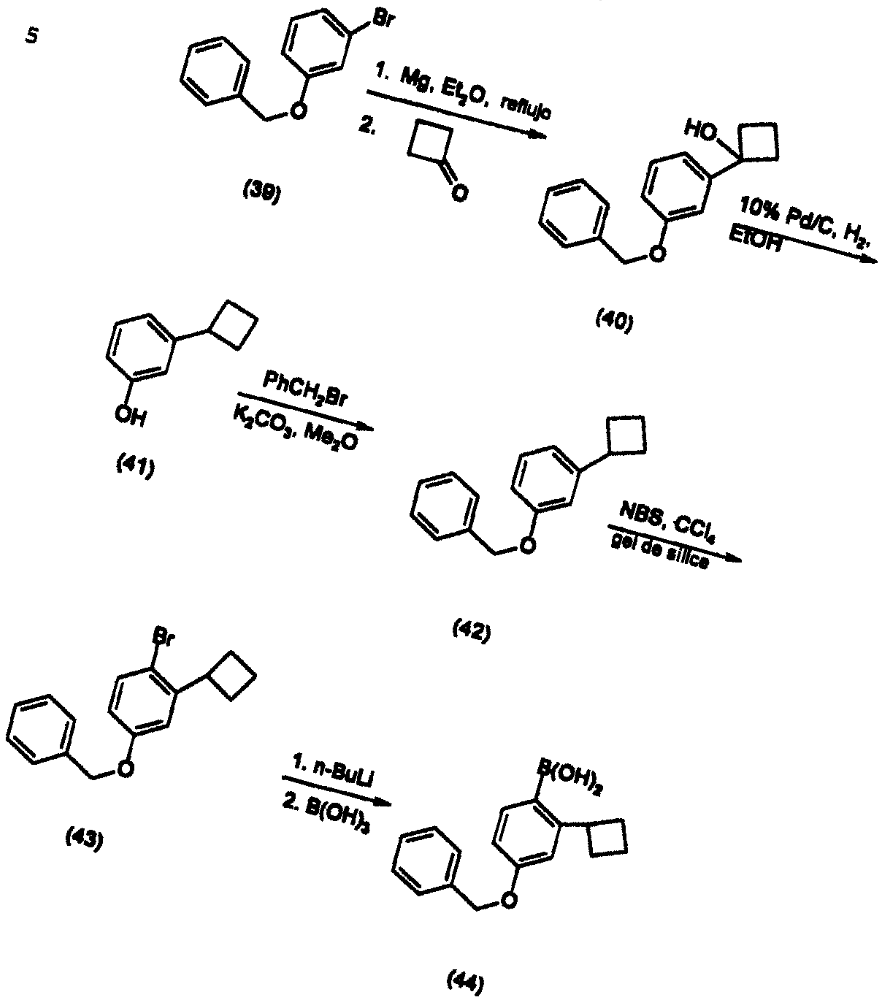
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ... ...
c. 113
Teléf. 51... ... MADRID

ESQUEMA 10



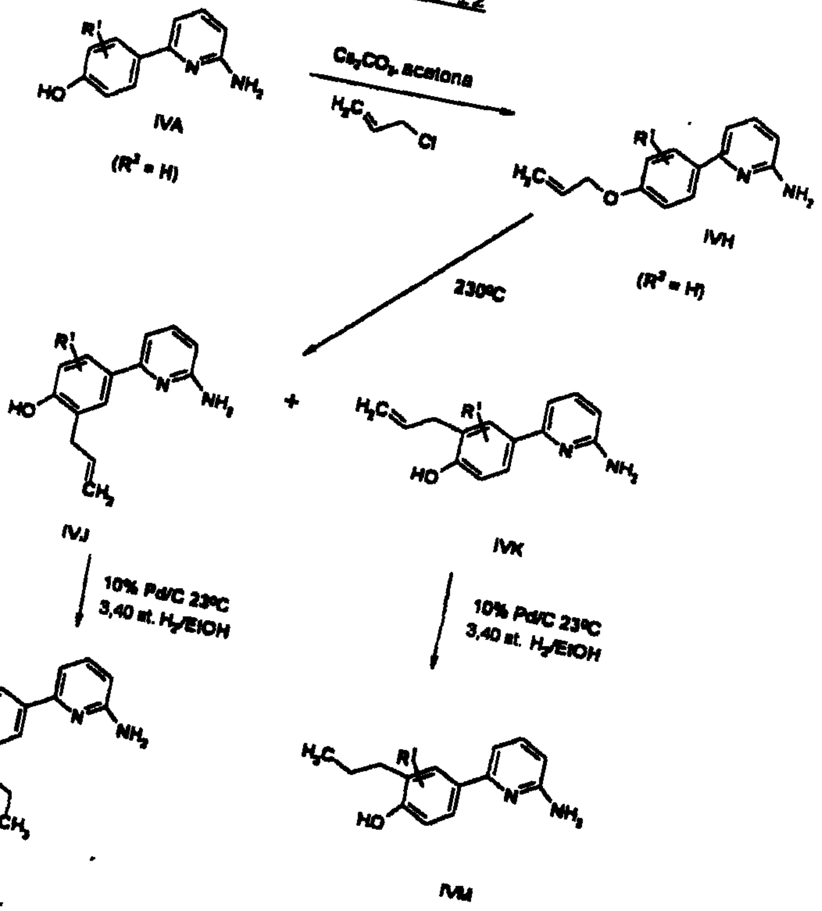
PATRICIA KOCH MORENO
Teléf. ... MADRID

ESQUEMA 11



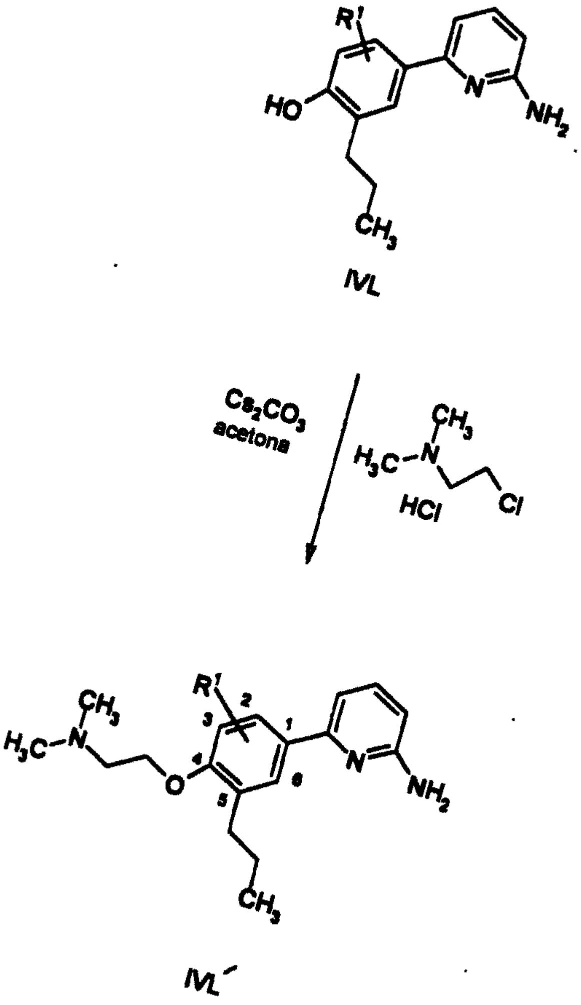
PATRICIA KOCH MORENO
... MADRID

ESQUEMA 12

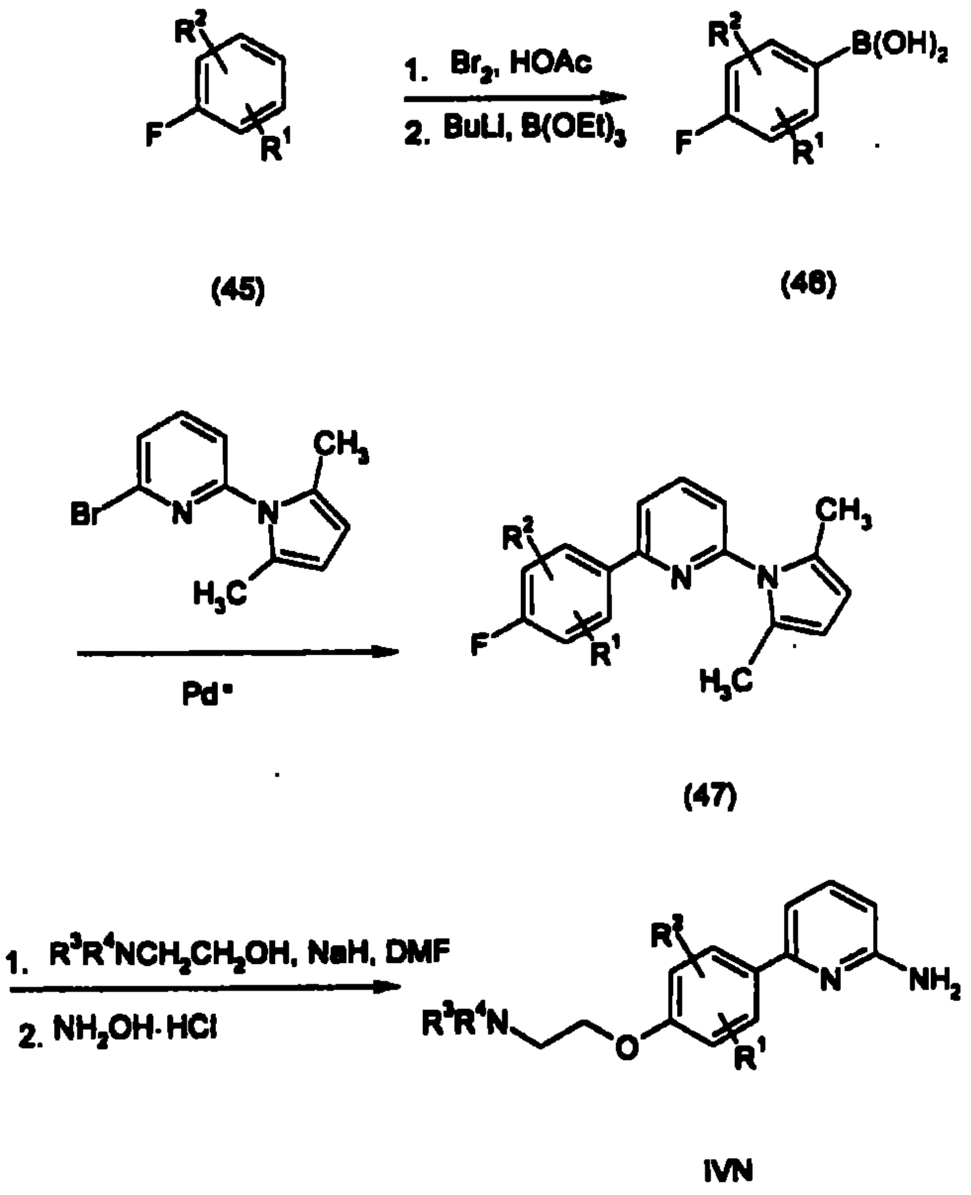


PA[illegible] [illegible]CH MORENO
[illegible] AN
[illegible] 113
Tel [illegible] ADRID

ESQUEMA 12 CONTINUACIÓN

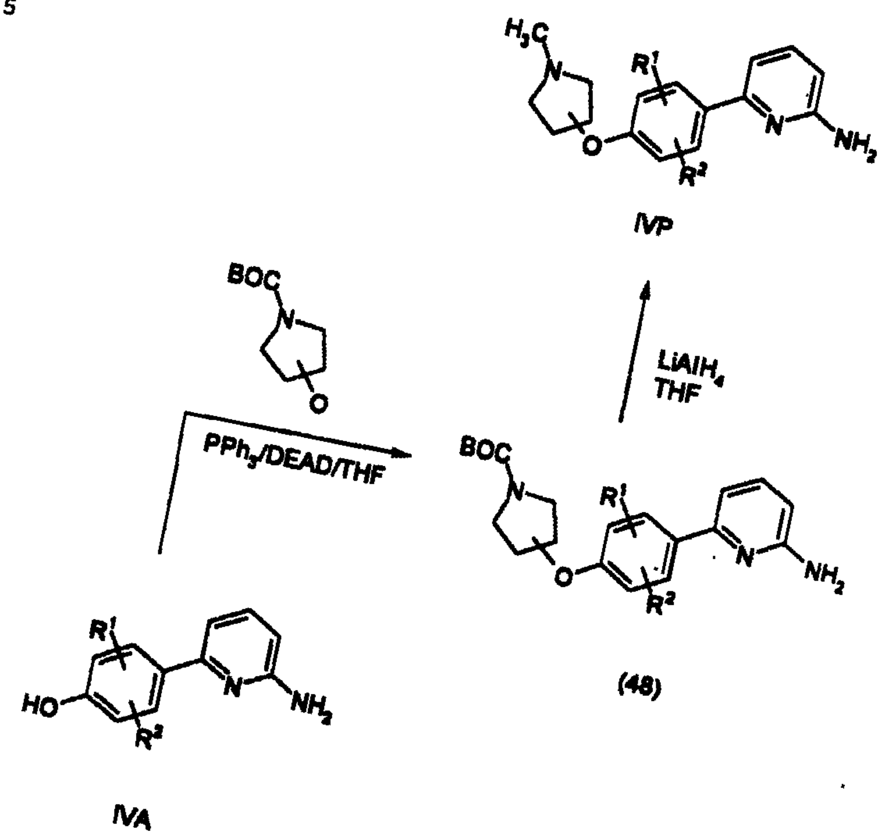


ESQUEMA 13


R2
F
R1
1. Br2, HOAc
2. BuLi, B(OEt)3
B(OH)2
(45)
(46)
Br
N
CH3
H3C
Pd°
(47)
1. R3R4NCH2CH2OH, NaH, DMF
2. NH2OH·HCl
R3R4N
O
NH2
IVN

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
[illegible], 113
Tel. [illegible] - MADRID

ESQUEMA 14



PATRICIA ... MORENO
... MADRID

El Esquema 6 ilustra un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I en la que G es hidrógeno, R^1 es -OR, siendo R alquilo (C_1-C_6) y R^2 hidrógeno. Estos compuestos se citan en el Esquema I como compuestos de fórmula "IA".

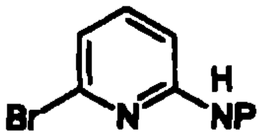
Haciendo referencia al Esquema 6, el compuesto de fórmula (28) se hace reaccionar con un exceso de carbonato potásico y un equivalente de cloruro de tosilo en acetona, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Después se añade un compuesto de fórmula RX en la que R es alquilo (C_1-C_6) y X es yodo, cloro o bromo, a la mezcla de reacción y la mezcla se deja reaccionar a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla. Esta reacción produce un compuesto de fórmula (29). El compuesto de fórmula (29) después se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (30) mediante su reacción con hidróxido potásico en etanol, usando agua como disolvente. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Preferiblemente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo y se deja reaccionar a esta temperatura.

El compuesto de fórmula (30) después se hace reaccionar con carbonato potásico y bromuro de bencilo en acetona, a una

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] RID

temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 80°C, para formar el correspondiente compuesto de fórmula (31). Preferiblemente, la reacción se realiza a aproximadamente la temperatura de reflujo. La reacción del compuesto resultante de fórmula (31) con butil-litio en tetrahidrofurano (THF) a aproximadamente -78°C, seguida de la adición de borato de trietilo, dejando que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente, produce el correspondiente derivado de ácido fenilborónico de fórmula (32).

La reacción del derivado de ácido fenilborónico de fórmula (32) con 2-bromo-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (33), carbonato sódico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en etanol/agua o THF/agua, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, produce el correspondiente compuesto de fórmula (34). Como alternativa, el reactivo de fórmula (33) puede reemplazarse con otro compuesto de fórmula



(33A)

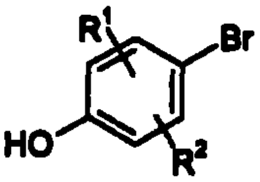
en la que P es un grupo protector de nitrógeno tal como tritilo, acetilo, bencilo, trimetilacetilo, t-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
MADRID

butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, tricloroetiloxicarbonilo u otro grupo protector de nitrógeno apropiado, y en la que el hidrógeno que se enlaza con el nitrógeno protegido está ausente cuando P es un grupo protector que forma un anillo con el nitrógeno protegido, como ocurre en el caso de P = 2,5-dimetilpirrolilo. Tales grupos protectores son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos anteriores de fórmula (33A) están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía científica o se pueden obtener fácilmente usando procedimientos y reactivos bien conocidos.

El sustituyente bencilo puede retirarse del compuesto de fórmula (34) mediante la reacción de tal compuesto con formiato amónico en agua o en un disolvente alcohólico inferior, o en una mezcla de uno o más de estos disolventes, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Esta reacción se realiza preferiblemente a la temperatura de reflujo en presencia de aproximadamente un 20% de hidróxido de paladio sobre carbono. El compuesto resultante de fórmula (35) después se convierte en el compuesto deseado de fórmula IVA mediante su reacción con hidroxilamina en un disolvente seleccionado entre agua, alcoholes inferiores y mezclas de estos disolventes, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

El procedimiento del Esquema 6 también puede usarse para obtener compuestos de fórmula IV en la que R^1 y R^2 son distintos de como se ha especificado y de como se han representado anteriormente en el esquema. Esto puede conseguirse usando un compuesto de fórmula



(30)

como material de partida y después realizando la series de reacciones, como se ha descrito anteriormente, que se representan en el Esquema 6 como reacciones (30)→(31)→(32)→(33)→(34)→(35)→(IVA).

El Esquema 7 ilustra un procedimiento para transformar compuestos de fórmula IV en la que G es hidrógeno, en los compuestos correspondientes de fórmula IV en la que G es distinto de hidrógeno.

Haciendo referencia al Esquema 7, un compuesto de fórmula IVA puede convertirse en el correspondiente compuesto de fórmula IVC mediante su reacción con el compuesto de fórmula GX en la que X es yodo, cloro o bromo y G es $CH_2CH_2NR^3R^4$, y carbonato potásico en dimetilformamida (DMF) o

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

acetona, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo. Los compuestos de fórmula IVC también pueden formarse, como se ilustra en el Esquema 7, preparando primero los correspondientes compuestos de fórmula IVB y después convirtiéndolos, si se desea, en los correspondientes compuestos de fórmula IVC. Los compuestos de fórmula IVB pueden formarse mediante la reacción de los correspondientes compuestos de fórmula IVA con un compuesto de fórmula GX, en la que X se define como se ha indicado anteriormente y G es $CH_2C(=O)NR^3R^4$, y carbonato potásico, en DMF o acetona, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Esta reacción también se realiza preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Los compuestos resultantes de fórmula IVB pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmula IVC haciéndolos reaccionar con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio en THF como disolvente, o con borano en THF. También pueden usarse otros agentes reductores de hidruro de aluminio tales como hidruro de diisobutilaluminio. También puede usarse diborano. Esta reacción generalmente se realiza a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

reflujo de la mezcla de reacción, y preferiblemente se realiza a la temperatura de reflujo. Otros disolventes apropiados incluyen otros éteres orgánicos tales como éter etílico, dioxano y glime, aunque se prefiere el THF como disolvente.

El Esquema 8 ilustra cómo pueden prepararse ciertos compuestos de fórmula IV que tienen diferentes sustituyentes R^1 y R^2 que los representados en el procedimiento del Esquema 6. Tales compuestos se preparan mediante un procedimiento similar al representado en el Esquema 6, con la excepción de que el procedimiento del Esquema 6 implicado en la síntesis del compuesto (32) se reemplaza con los representados en el Esquema 8. Específicamente, haciendo referencia al Esquema 8, cuando R^2 es hidrógeno y R^1 es fluoro en la posición orto, el compuesto de fórmula (36) se convierte en el correspondiente ácido fenilborónico de una forma análoga a la conversión de los compuestos de fórmula (31) en los de fórmula (32) del Esquema (6). El derivado de ácido fenilborónico resultante se cita en el Esquema 8 como compuesto (32A). De forma análoga, como se muestra en el Esquema 8, los compuestos de fórmula IV en la que tanto R^1 como R^2 son metilo y están en la posición orto con respecto al anillo de piridina, pueden prepararse mediante la conversión del compuesto de fórmula (37), como se muestra en el Esquema 8, en el correspondiente derivado de ácido

PATRICIA KOCH MORENO
ING. [illegible] MAN
c. [illegible], 113
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

139

fenilborónico denominado compuesto (32B), de una forma análoga a la conversión de los compuestos de fórmula (31) en los de fórmula (32) del Esquema (6). Los compuestos de fórmulas (32A) y (32B) después pueden transformarse en los correspondientes compuestos deseados de fórmula IV usando procedimientos análogos a los mostrados en el Esquema 6.

El Esquema 9 ejemplifica procedimientos para preparar compuestos de fórmula IV en la que G es NR^3R^4 y NR^3R^4 forma un anillo de N-metilpirrolidin-2-ilo. Los compuestos de fórmula IV en la que G es NR^3R^4 y NR^3R^4 forma otros anillos que contienen nitrógeno, pueden prepararse de una forma análoga. Haciendo referencia al Esquema 9, el compuesto de fórmula IVD se deja reaccionar con éster terc-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxílico para formar el compuesto de fórmula (38). Pueden usarse otros grupos protectores de nitrógeno tales como $-C(=O)OCH_2C_6H_5$ y COOR (siendo R bencilo, fenilo, t-butilo o un grupo similar) para proteger el nitrógeno de la pirrolidina. Además, el grupo saliente mesilato puede reemplazarse con otro grupo saliente apropiado. Preferiblemente, se añade una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) a la mezcla de reacción. Esta reacción de alquilación se realiza típicamente en presencia de un alcóxido de metal alcalino, preferiblemente terc-butóxido potásico, en un disolvente orgánico polar de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido (DMSO) o

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

DMF, preferiblemente DMSO. La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, y preferiblemente es de aproximadamente 100°C.

La reducción del compuesto de fórmula XII produce el compuesto de fórmula IVF. Esta reducción se realiza preferiblemente usando hidruro de litio y aluminio como agente reductor y tetrahidrofurano (THF) u otro éter orgánico (por ejemplo, éter etílico o glime) como disolvente. También pueden usarse otros agentes reductores de hidruro de aluminio, tales como hidruro de diisobutilaluminio. También puede usarse diborano. La reacción anterior se realiza generalmente a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Como se ilustra en el Esquema 10, la alquilación del compuesto de fórmula IVD con 1-(2-cloroetil)-pirrolidina produce el compuesto de fórmula IVE. Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato potásico o carbonato sódico, preferiblemente carbonato de cesio, en un disolvente tal como acetona, DMSO o acetonitrilo, preferiblemente acetona, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

PATRICIA KOCH MORENO
...RID
Tel...

Los compuestos de fórmula IV en la que NR^3R^4 no forma un anillo también pueden prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 10 y descrito anteriormente para la formación del compuesto de fórmula IVE. La fórmula estructural IVG, representada en el Esquema 5, incluye tales compuestos.

El Esquema 11 ilustra un procedimiento para preparar los intermedios del ácido bencenoborónico usados en la síntesis descrita anteriormente en los Esquemas 6 y 8, en los que el anillo de benceno del ácido bencenoborónico contiene un sustituyente cicloalquilo. Tales intermedios pueden usarse en los procedimientos de los Esquemas 6 y 8 para formar compuestos de fórmula IV en la que uno o los dos grupos R^1 y R^2 son grupos cicloalquilo. Haciendo referencia al Esquema 11, el compuesto de fórmula (39) se deja a reflujo, en presencia de magnesio metálico, en THF o éter etílico durante aproximadamente 8 horas, después de lo cual se añade ciclobutanona a la mezcla de reacción. Esta reacción produce el compuesto de fórmula (40). La reducción del compuesto de fórmula (40) usando, por ejemplo, gas hidrógeno y paladio al 10% sobre carbono, en un disolvente de alcohol inferior tal como etanol, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, produce el correspondiente compuesto de fórmula (41).

La reacción del compuesto de fórmula (41) con bromuro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato potásico, de cesio o sódico, en un disolvente tal como acetona, dicloroetano, cloroformo o cloruro de metileno, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, produce el correspondiente compuesto de fórmula (42).

El compuesto de fórmula (42) formado en la etapa anterior, después se broma mediante la reacción con N-bromosuccinimida (NBS) y gel de sílice en un disolvente hidrocarburo clorado tal como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno o cloroformo. Esta reacción típicamente se realiza a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (43) que se produce en esta reacción después puede convertirse en el derivado de ácido bencenoborónico de fórmula (44) de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (43), en un disolvente tal como THF, se enfría a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente -70°C, después de lo cual se añade n-butil-litio. Después de agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora, se añade borato de trietilo y la mezcla se deja en agitación durante 1-3 horas más. El intermedio de ácido bencenoborónico después puede aislarse por procedimientos bien conocidos por los especialistas en

PATRICIA KOCH MORENO
RID

NP3

la técnica (por ejemplo, mediante la inactivación con cloruro amónico, adición de agua seguida de ácido clorhídrico concentrado y después extracción con acetato de etilo).

El Esquema 12 ejemplifica un procedimiento para preparar compuestos de fórmula IV en la que G es alquenilo, así como compuestos de fórmula IV en la que G es hidrógeno y R^2 es un grupo alquilo o alquenilo. Haciendo referencia al Esquema 12, el compuesto de fórmula IVA se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula IVH usando una reacción de alquilación análoga a la usada para convertir el compuesto de fórmula IVD en el de fórmula IVG en el Esquema 11. El calentamiento del compuesto resultante de fórmula IVH a aproximadamente 230°C, produce los correspondientes compuestos de fórmulas IVJ y IVK. La hidrogenación de los compuestos de fórmulas IVJ y IKV, usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, usando gas hidrógeno en etanol a una presión de aproximadamente 3,40 at., en presencia de paladio al 10% sobre carbono a aproximadamente la temperatura ambiente), produce los correspondientes derivados de alquilo de fórmulas IVL y IVM respectivamente. La alquilación de los compuestos de fórmulas IVL y IVM (en las que G es hidrógeno), usando cualquiera de los procedimientos de alquilación descritos en los Esquemas 7, 9 y 10 y el agente alquilante apropiado, produce los correspondientes compuestos deseados en los que

PATRICIO ... MORENO
... AN
... 113
... RID

G es distinto de hidrógeno.

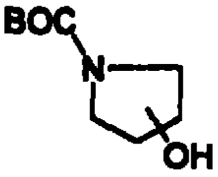
El Esquema 13 ilustra un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula IV en la que G es NR^{3}R^4-alquilo (C$_0$-C$_4$). Haciendo referencia al Esquema 13, un compuesto de fórmula (45) se hace reaccionar con bromo en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Esta reacción produce el correspondiente compuesto que tiene un sustituyente bromo en posición para con respecto al sustituyente fluoro, que después puede convertirse en el correspondiente derivado de ácido borónico de fórmula (46) como se ha descrito anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmula (32) (en el Esquema 6) y (44) (en el Esquema 11).

La adición del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo como se ha descrito anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmula (34) (en el Esquema 6) produce el correspondiente compuesto de fórmula (47). El compuesto de fórmula (47) después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^{3}R^{4}NOH y un hidruro de metal alcalino, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente orgánico polar tal como DMF o DMSO, preferiblemente DMF, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 110°C, preferiblemente a aproximadamente 100°C, para formar un compuesto que es idéntico al

PATENTE MORENO
AN
R.D

correspondiente compuesto deseado de fórmula IVN, excepto por la presencia del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo. La eliminación del grupo protector, como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula IVA (en el Esquema 6), produce el compuesto deseado de fórmula IVN.

El Esquema 14 ilustra un procedimiento para sintetizar compuestos de fórmula I en la que G es un grupo pirrolidin-2-ilo o pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido. Haciendo referencia al Esquema 14, un compuesto de fórmula IVA se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



(48)

,

trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo u otro azodicarboxilato soluble en agua, en THF, en condiciones de reacción habituales de Mitsunobo. Típicamente, los reactivos se combinan a aproximadamente 0°C y después se dejan calentar a temperatura ambiente. (Si se desea un sustituyente alquilo sobre el nitrógeno de pirrolidina distinto de metilo en el producto final de fórmula IVP, puede conseguirse reemplazando el grupo BOC de la fórmula (46) con un grupo de fórmula -C(=O)R, en la que R es el grupo alquilo deseado).

El compuesto de fórmula (48) que se forma en la reacción

[illegible] MORENO
[illegible] RID

anterior (o el correspondiente compuesto protegido con -C(=O)R) puede convertirse en el producto deseado de fórmula IVP (o un compuesto similar en el que el sustituyente metilo representado en la estructura IVP se reemplaza con otro grupo alquilo) mediante reducción. Esta reducción puede realizarse mediante la reacción del producto de la reacción anterior con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio en THF, o con borano en THF, como se ha descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmula IVC.

El correspondiente compuesto de fórmula IV en la que el sustituyente alquilo sobre el nitrógeno de pirrolidina de fórmula IVP se reemplaza con hidrógeno, puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de fórmula (48), o un análogo de alquilo de (48), como se ha mencionado anteriormente, con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano, o éter, preferiblemente dioxano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 6-14, cuyas síntesis no se han descrito anteriormente, están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que serán

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. [illegible] MADRID
Telf. 512 [illegible]

evidentes para los especialistas en la técnica.

La preparación de otros compuestos de fórmula IV no descritos específicamente en la sección experimental anterior, puede conseguirse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

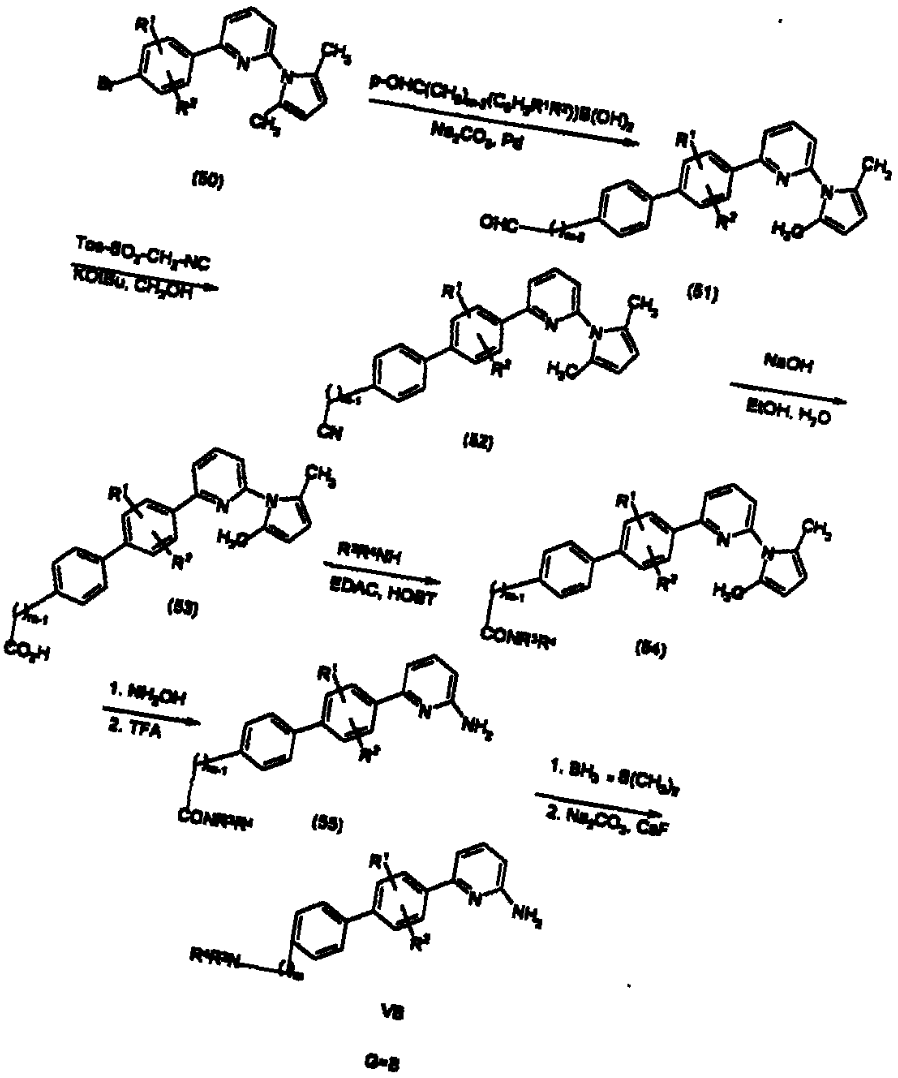
En cada una de las reacciones discutidas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente, son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas y se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmula V y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe en la Solicitud de Patente PCT PCT/IB97/01446, titulada "Derivados de 6-Fenilpiridil-2-amina", que designa a los Estados Unidos y que se publicó el 17 de Noviembre de 1997. La solicitud anterior se incorporan en su totalidad en este documento como referencia.

Los Esquemas 15-19 mostrados a continuación ilustran procedimientos para preparar los compuestos de fórmula V.

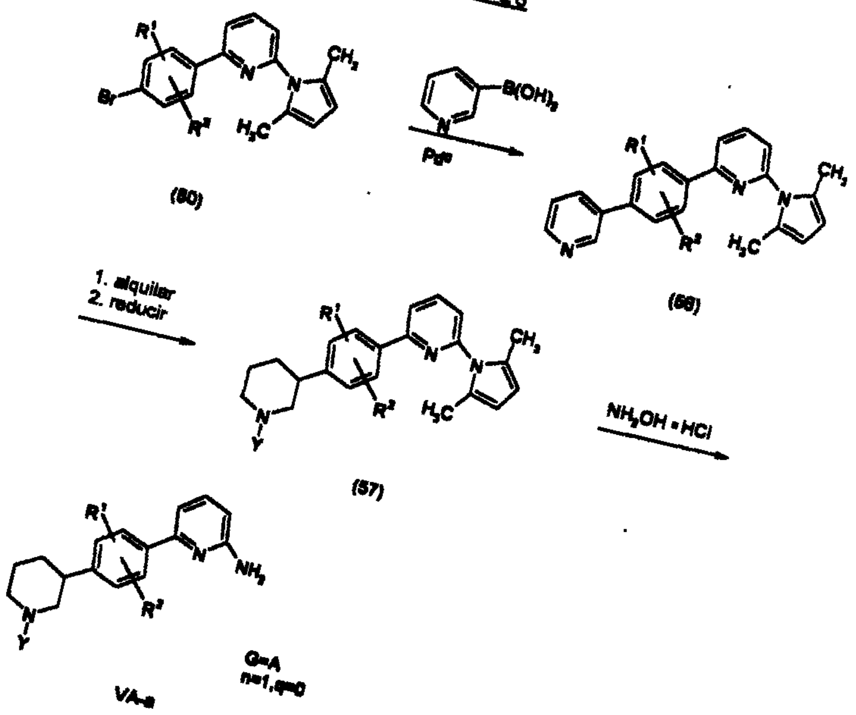
PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

ESQUEMA 15



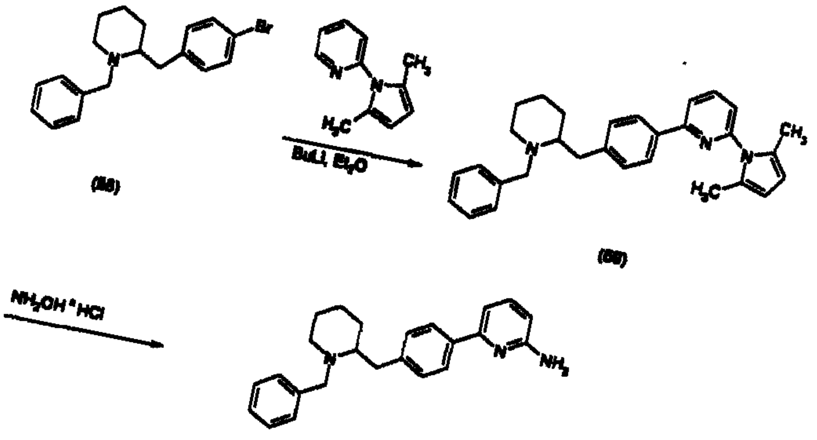
PATRICIA KOCH MORENO
INGENIEROS Y ABOGADOS
c/ ... nm. 113
Teléf. ... - MADRID

ESQUEMA 16



PATRICIA NOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C [illegible] no, 113
Teléf. [illegible] MADRID

ESQUEMA 17



(88)

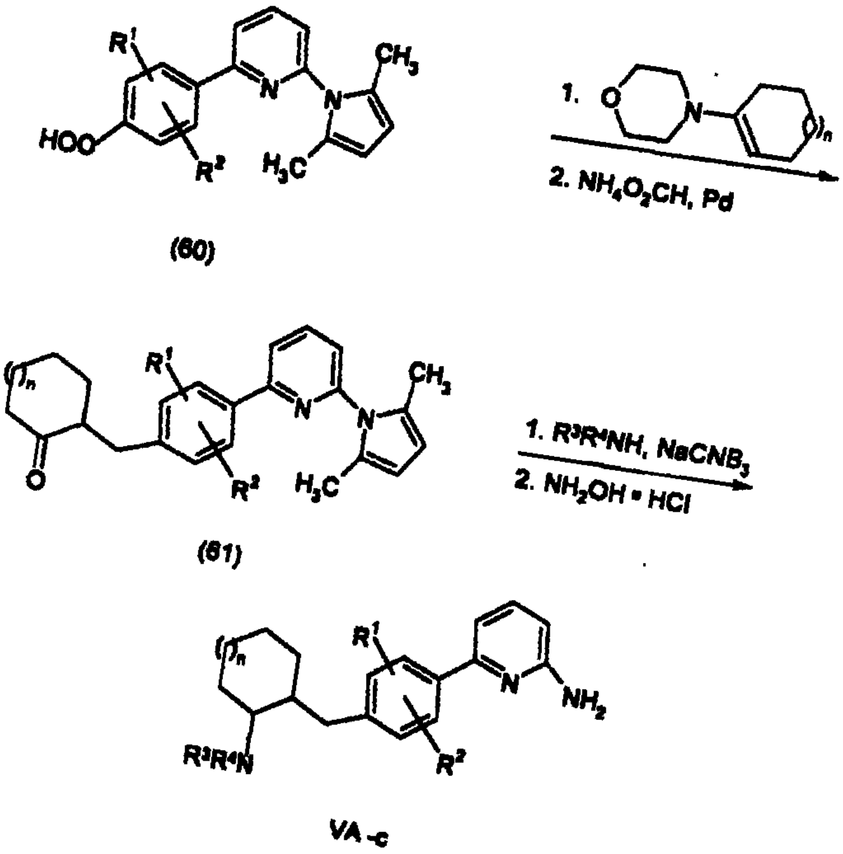
(89)

VA-b

G=A, X=N
n=1, q=1, Y es bencilo

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ [illegible] nº. 113
Teléf. [illegible] MADRID

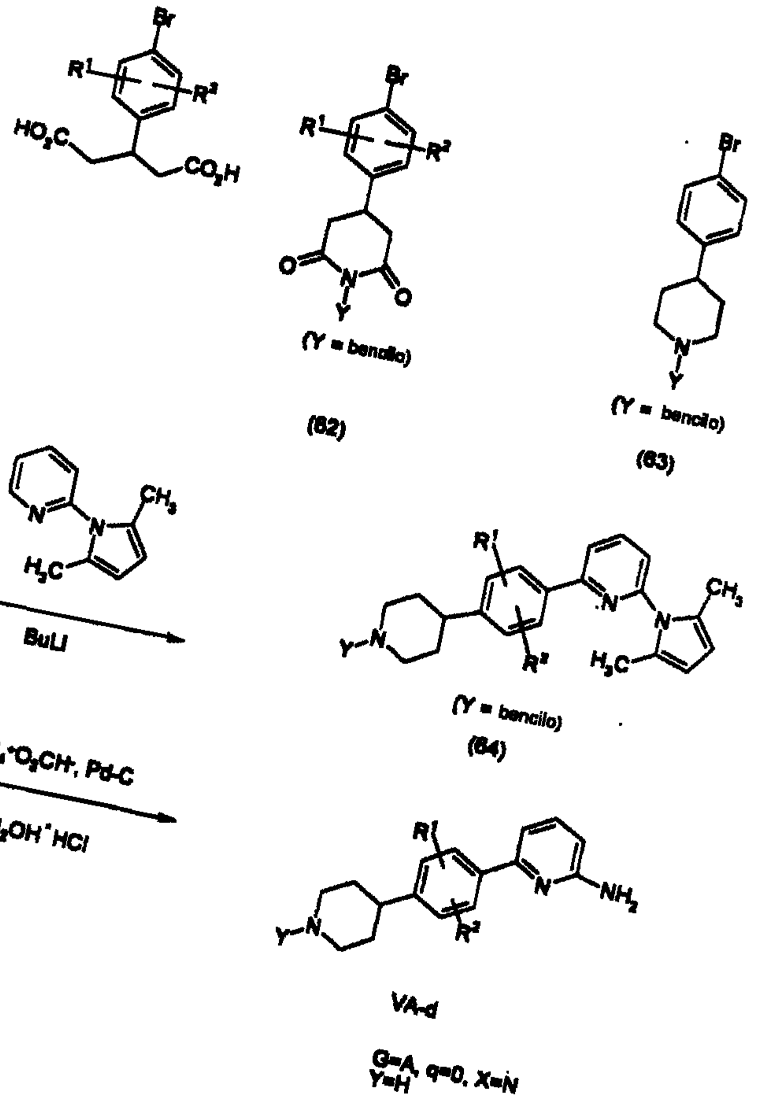
ESQUEMA 18



G=A, q=1
X=CH, Y=NR³R⁴

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. [illegible] 113
Telef. [illegible] MADRID

ESQUEMA 19



PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 23 93 - MADRID

Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 15-19 están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

Haciendo referencia al Esquema 15, el compuesto (50) se prepara mediante la reacción de 1,4-dibromobenceno con un reactivo de organolitio, preferiblemente butil-litio, a una temperatura de -100°C a aproximadamente 0°C, seguido de la adición a 2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C en un disolvente etéreo, preferiblemente éter dietílico, durante aproximadamente 1 a 24 horas. El compuesto (51) se prepara mediante la reacción de (50) con un derivado de ácido borónico de fórmula $p\text{-}OHC(CH_2)_{m-2}(C_6H_3R^1R^2)B(OH)_2$ en un disolvente que consta de un alcohol, preferiblemente etanol, opcionalmente mezclado con agua y un hidrocarburo halogenado, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas, usando un catalizador basado en paladio, paladio en estado de oxidación cero o en estado de oxidación dos, típicamente con ligandos de fosfina, preferiblemente tetraquis-trifenilfosfina paladio.

El compuesto (52) se prepara mediante la reacción de (51) con isocianuro de tosilmetilo en presencia de t-butóxido

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C [illegible] 113
Telef. [illegible] MADRID

potásico y etanol, en un disolvente etéreo tal como 1,2-dimetoxietano, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas. El compuesto (53) se prepara a partir de (52) mediante hidrólisis básica del nitrilo usando un hidróxido de metal alcalino en un disolvente acuoso basado en alcohol, tal como etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto (54) se prepara a partir de (53) mediante acoplamiento deshidratante con amoniaco o con una amina primaria o secundaria de fórmula R^3R^4NH obtenida por un agente deshidratante tal como una carbodiimida, por ejemplo, N-etil-N-(dimetilaminopropil)-carbodiimida, en un disolvente que es un hidrocarburo halogenado o una N,N-dialquilamida, tal como dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un período de 1 a 48 horas. El compuesto (55) se prepara a partir de (54) mediante desbloqueo usando clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente acuoso o alcohólico, preferiblemente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, durante un período de 1 a 48 horas, y puede incluir el desbloqueo de un grupo protector tal como el grupo t-butoxicarbonilo mediante la reacción con ácido trifluoroacético, con un ácido acético polihalogenado

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLES Y [illegible] MAN
[illegible] 113
Telé. [illegible] ADRID

relacionado o con un haluro de hidrógeno gaseoso tal como HCl, en un hidrocarburo halogenado, un disolvente etéreo o acetato de etilo, a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

El compuesto final en el Esquema 15, VB, en el que G=B, se prepara mediante reducción de (55) con borano, un trialquil-borano, alano o hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo, tal como éter etílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas y, opcionalmente, usando fluoruro de cesio y un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo en un disolvente acuoso alcohólico, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C durante un período de 1 a 72 horas.

Haciendo referencia al Esquema 16, el compuesto (56) se prepara a partir de (50) mediante la reacción con ácido 3-piridil-borónico y un catalizador de paladio, en estado de oxidación cero o en estado de oxidación dos, con ligandos compuestos típicamente de trialquil- o triaril-fosfinas, tales como tetraquis-trifenilfosfina paladio, en un disolvente alcohólico acuoso a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. El compuesto (57) se prepara a partir de (56) mediante alquilación con un

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID

haluro o un sulfonato de alquilo o aralquilo, en un disolvente etéreo, alcohólico, alcohólico acuoso o basado en dialquilamina, tal como dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 30 minutos a 72 horas, seguida de reducción con un reactivo basado en borohidruro o en hidruro de aluminio, tal como borohidruro sódico, en un disolvente etéreo, alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente metanol, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas. El compuesto final del Esquema 16, Compuesto VA-a, en el que G=A, n=1 y q=0 se prepara a partir de (57) mediante desbloqueo con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas.

En el procedimiento del Esquema 16, el valor preferido de Y en las fórmulas (57) y VA-a es bencilo. Los compuestos de fórmula VA-a en la que Y es bencilo, pueden convertirse en los correspondientes compuestos en los que Y es distinto de bencilo mediante desbencilación, usando hidrógeno o formiato amónico en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de 0°C a 100°C durante un período de 30

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible] 113
C. [illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

157

minutos a 24 horas, seguido de una aminación reductora con un alquil- o aralquil-aldehído en presencia de un reactivo basado en borohidruro tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de 0°C a 100°C, durante un período de tiempo de 1 a 72 horas.

Haciendo referencia al Esquema 17, el compuesto (58) se prepara mediante aminación reductora de 2-(4-bromofenilmetil)-piperidina con benzaldehído y un reactivo basado en borohidruro, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas. El compuesto (59) se prepara a partir del compuesto (58) mediante reacción del compuesto (58) con un reactivo de organolitio, típicamente butil-litio, seguido de la adición del reactivo de organolitio resultante a 2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina, en un disolvente etéreo tal como éter etílico, a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto final del Esquema 17, IA-b, en el que G=A, n=1, q=1 e Y es bencilo, se prepara a partir del compuesto (59) mediante desbloqueo con clorhidrato

PATRICIA KOCH MORENO
...RID
Telé...

de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas.

Los compuestos de fórmula IA-b pueden convertirse en los correspondientes compuestos en los que Y es distinto de bencilo, usando el procedimiento descrito anteriormente para convertir los compuestos de fórmula IA-a en compuestos análogos en los que Y es distinto de bencilo.

Haciendo referencia al Esquema 18, el compuesto (60) se prepara a partir de 6-bromo-2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina y ácido 4-formilfenilborónico en presencia de un catalizador de paladio, en estado de oxidación cero o en estado de oxidación dos, con ligandos compuestos típicamente de trialquil- o triaril-fosfinas tales como tetraquis-trifenilfosfina paladio, en un disolvente alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. El compuesto (61) después se prepara a partir de (60) mediante la reacción de (60) con la enamina de una cetona o un aldehído, típicamente la enamina de morfolina o pirrolidina, en un disolvente hidrocarburo aromático, hidrocarburo o hidrocarburo halogenado, preferiblemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C durante un período de aproximadamente

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
113
MADRID
Telé

1 a 72 horas, seguido de una etapa de hidrólisis acuosa, típicamente con ácido clorhídrico acuoso, y después reducción con hidrógeno o formiato amónico en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. El compuesto final del Esquema 18, VA, en el que G=A, q=1, X=CH e $Y=NR^3R^4$, se prepara mediante aminación reductora del compuesto (61) con amoniaco, una amina primaria o una amina secundaria en presencia de un reactivo basado en borohidruro, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas, seguido de desbloqueo con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas.

Haciendo referencia al Esquema 19, el compuesto (62) se prepara a partir de ácido 3-(4-bromofenil)-glutárico mediante deshidratación con anhídrido acético o un reactivo deshidratante similar, seguido de la reacción con bencilamina

PATENTES Mª EH MORENO
MADRID

en un disolvente hidrocarburo, hidrocarburo aromático o hidrocarburo halogenado, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas, seguido de deshidratación con anhídrido acético, o un reactivo deshidratante similar, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. El compuesto (63) se prepara mediante reducción de (64) con borano, borano sulfuro de metilo, alano o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente etéreo o hidrocarburo, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto (64) se prepara a partir del compuesto (63) mediante reacción del compuesto (63) con un reactivo de organolitio, típicamente butil-litio, seguido de la adición del reactivo de organolitio resultante a 2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina, en un disolvente etéreo, tal como éter etílico, a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto final del Esquema 19, VA-d, en el que G=A, Y=H, q=0 y X=N, se prepara mediante desbencilación del compuesto (64) usando hidrógeno o formiato amónico en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura

PATRICIA KOCH MORENO
Telé.

de 0°C a 100°C durante un período de tiempo de 30 minutos a 24 horas, seguido de desbloqueo con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de 1 a 72 horas.

Los compuestos de fórmula VA-d, que se preparan usando los procedimientos del Esquema 19, pueden convertirse en los compuestos análogos en los que Y es alquilo o aralquilo mediante aminación reductora con un alquil- o aralquil-aldehído en presencia de un reactivo basado en borohidruro, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de 0°C a 100°C durante un período de tiempo de 1 a 72 horas.

La preparación de otros compuestos de fórmula V no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede conseguirse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

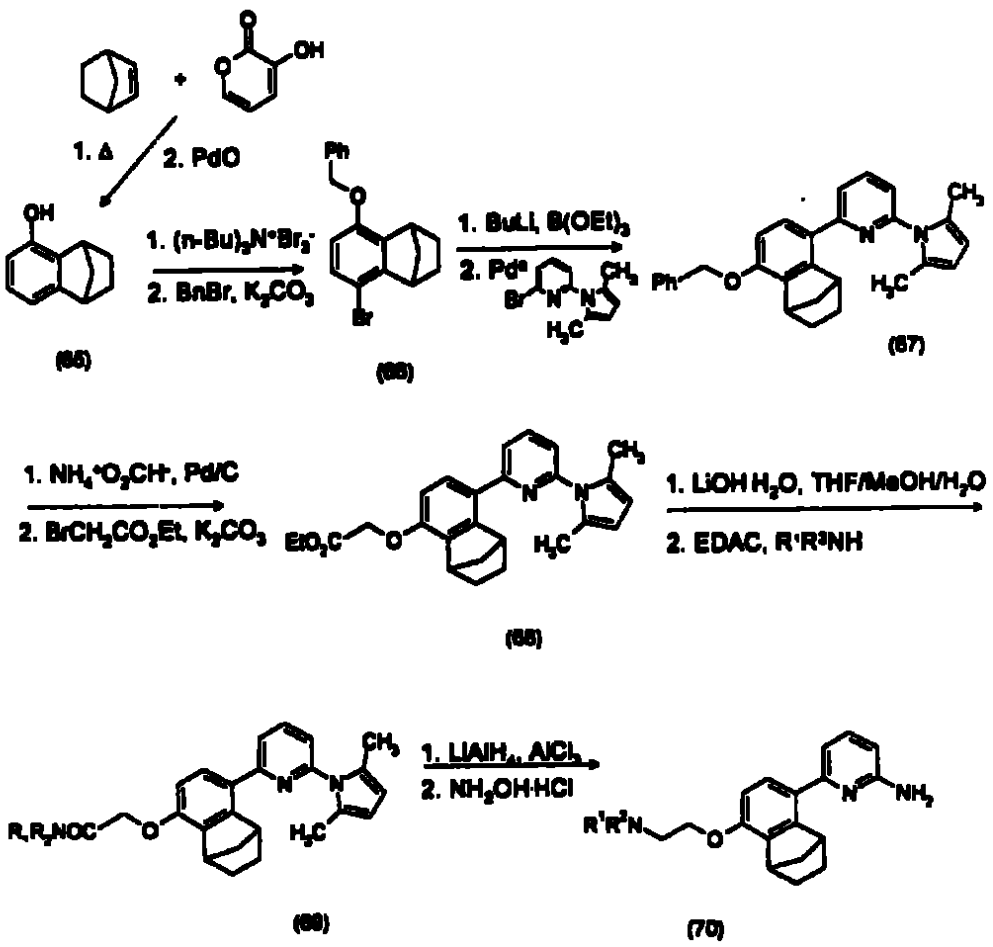
En cada una de las reacciones descritas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, pero se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse como se describe más adelante y en la solicitud provisional de Estados Unidos de John A. Lowe, III que se presentó el 3 de junio de 1998, titulada "2-Aminopiridinas que Contienen Sustituyentes de Anillos Condensados". La solicitud anterior se incorpora en su totalidad a este documento como referencia.

El esquema 20, mostrado a continuación, ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula VI.

PATRICIA KOCH MORENO
RID

Esquema 20



PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C [illegible] nº. 113
Telf. [illegible] - MADRID

Haciendo referencia al Esquema 20, el compuesto de fórmula (65) se prepara mediante la reacción de norbornileno y 2-hidroxipirona, seguido de aromatización con óxido de paladio, de acuerdo con el procedimiento descrito en Syn. Commun., 5, 461, (1975). Después, este compuesto se hace reaccionar con tribromuro de tetrabutilamonio en 1,2-dicloroetano a aproximadamente la temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas. El producto de esta reacción después se trata con bromuro de bencilo y carbonato potásico en un disolvente tal como acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas, para formar el compuesto de fórmula (66).

El compuesto de fórmula (66) después se convierte en ácido5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftaleno-8-borónico mediante refrigeración del compuesto de fórmula III a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF), y adición de una solución de n-butil-litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas para formar ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftaleno-8-borónico. La reacción del ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftaleno-8-borónico con 6-bromo-2-(2,5-

[illegible] MORENO [illegible] ADRID

dimetilpirrolil)piridina en un disolvente de etanol, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas, produce el compuesto de fórmula (67).

El compuesto de fórmula (67) puede convertirse en el compuesto de fórmula V usando el siguiente procedimiento de dos etapas. El compuesto de fórmula (67) se hace reaccionar con formiato amónico y paladio al 10% sobre carbono, en etanol como disolvente, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas, produciendo un compuesto análogo al de fórmula (67) en el que el grupo benciloxi de fórmula (67) se reemplaza con un grupo hidroxi. El compuesto de fórmula (68) después se forma mediante la reacción del derivado de hidroxi anterior con acetato de 2-bromoetilo y carbonato potásico en acetonitrilo a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas.

La hidrólisis básica del compuesto de fórmula (68), seguida de la reacción con N-etil-N-3-dimetilaminopropil-carbodiimida (EDAC) y el compuesto apropiado de fórmula R^1R^2NH produce el compuesto deseado de fórmula (69). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en una mezcla de THF,

PATRICIA [illegible] MORENO
.RID

metanol y agua a aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. La reacción con el compuesto apropiado de fórmula R^1R^2NH y N-etil-N-dimetilaminopropil-carbodiimida (EDAC) se realiza en presencia de una base. Son ejemplos de bases adecuadas las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinamida o hidroxibenzotriazol.

El compuesto de fórmula (69) puede convertirse en el compuesto deseado de fórmula I como se indica a continuación. El compuesto de fórmula (69) se reduce para formar el correspondiente compuesto en el que el grupo carbonilo se reemplaza con un grupo metileno, después de lo cual se retira el grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo. La reducción puede realizarse usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente de aproximadamente -70°C a aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas.

La eliminación del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo puede realizarse mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina. Esta reacción se realiza generalmente en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso (preferiblemente, usando etanol como alcohol), a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 72 horas.

Los compuestos de fórmula VI en la que hay un heteroátomo en uno de los anillos de unión en puente, pueden prepararse de una forma análoga, partiendo del compuesto apropiado que es análogo al de fórmula (65), en la que el anillo de unión en puente no sustituido de fórmula (65) se reemplaza por un anillo de unión que comprende un heteroátomo.

La preparación de otros compuestos de fórmula VI no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede conseguirse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los

MORENO
RID
Tel.

especialistas en la técnica.

En cada una de las reacciones descritas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, pero se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmulas I-VI que son de naturaleza básica pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a los animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos activos de esta invención se preparan fácilmente mediante tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del

MORENO
MADRID

disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada.

Los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V y VI y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como inhibidores de la NOS, es decir, poseen la capacidad de inhibir la enzima NOS en mamíferos y, por lo tanto, son útiles para funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades mencionados anteriormente en un animal afectado.

La capacidad de los compuestos de fórmulas I-IV para inhibir la NOS puede determinarse usando procedimientos descritos en la bibliografía. La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir la NOS endotelial puede determinarse usando los procedimientos descritos por Schmidt y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **88**, págs. 365-369 (1991) y por Pollock y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **88**, págs. 10480-10484 (1991). La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir la NOS inducible puede determinarse usando los procedimientos descritos por Schmidt y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **88**, págs. 365-369 (1991) y por Garvey y col., en J. Biol. Chem., 269, págs. 26669-26676 (1994). La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir la NOS neuronal puede determinarse usando el procedimiento descrito por Bredt y Snyder en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **87**, 682-685 (1990).

Los compuestos de fórmulas I-VI y sus sales

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

farmacéuticamente aceptables puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica. En general, es más deseable administrar estos compuestos, cuando se usan como único agente activo para el tratamiento de trastornos o afecciones que pueden tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos, en dosificaciones que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg al día, en dosis únicas o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis al día), aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la especie, el peso peso y la afección del sujeto a tratar, y de la vía de administración particular elegida. Sin embargo, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 21 mg por kg de peso corporal y por día. No obstante, pueden producirse variaciones dependiendo de la especie de animal a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo durante el que se realiza tal administración. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible]
MADRID

Los compuestos de fórmulas I-VI pueden administrase solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las tres vías indicadas previamente, y tal administración puede realizarse en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, tales agentes terapéuticos pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse o aromatizarse convenientemente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes

PATRICIA KOCH MORENO
ING.
MADRID
Telf.

tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato sódico y el talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, con agentes colorantes o tintes y, si se desea, con agentes emulsionantes y/o de suspensión, así como con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH superior a 8) si es necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas

PATRICIA KOCH MORENO
ING... L MAN
... 113
... MADRID
Telf. ...

soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones aceitosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Además, también es posible administrar tópicamente los compuestos de fórmulas I-VI cuando se tratan trastornos inflamatorios de la piel, y esto puede realizarse por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Esta invención se refiere tanto a procedimientos para tratar trastornos o afecciones que pueden tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos, en los que se administran conjuntamente el compuesto inhibidor de la NOS, el SSRI y/o el antagonista del receptor NK-1 como parte de la misma composición farmacéutica, y a procedimientos en los que estos agentes activos se administran por separado como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los efectos beneficiosos de la terapia de combinación. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos específicos entre las dosis de cada agente activo dependerán

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C. [illegible] nº 113
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

del sujeto a tratar y de la fuente y gravedad de la afección. Generalmente, cuando se realicen los procedimientos de esta invención, el compuesto inhibidor de la NOS se administrará a un ser humano adulto con un peso medio de 70 kg en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal del sujeto a tratar y por día, en dosis únicas o divididas, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/kg, el SSRI se administrará en una cantidad que varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal del sujeto a tratar y por día, en una sola dosis o en dosis divididas, y el antagonista del receptor NK-1 se administrará en una cantidad que varía de aproximadamente 0,16 a aproximadamente 500 mg al día, en una sola dosis o en dosis divididas. Sin embargo, pueden existir variaciones dependiendo de la especie de animal a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período e intervalo de tiempo durante el que se realiza tal administración. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores primero se dividan en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

PATRICIA KOCH MORENO
[illegible]
Telé. [illegible]

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero de:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

2. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tales composiciones en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal

[illegible] MORENO
[illegible] RID

trastorno.

3. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a", "b" y "c" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

4. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a", "b" y "c" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

5. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

PATRICIA KOCH MORENO
Y ALEMAN
113
Teléf. - MADRID

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tales composiciones en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

7. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

8. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el

PATRICIA KOCH MORENO
... MADRID

trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

11. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño,

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Telef.

narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de la memoria, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

12. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Telf. [illegible]

con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de la memoria, en un mamífero, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

13. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] AN
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

182

tales como demencias y trastornos de la memoria, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI) o una sal farmacéuticámente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a", "b" y "c" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

14. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de la memoria, en un mamífero, que

MORENO
MADRID

comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a", "b" y "c" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

15. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de la memoria, en un

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] RID

184

mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

16. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de la memoria, en un mamífero, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID
Teléf.

mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar tal trastorno o afección.

17. Un procedimeinto de acuerdo con la reivindicación 3, 5, 13 ó 15, en el que el SSRI empleado en dicho procedimiento es sertralina, fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 11 ó 13, en el que el antagonista del receptor NK-1 que se emplea en dicho procedimiento se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibencil)-amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-etoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

PAT. [illegible] MORENO
[illegible] AN
[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

2-(difenilmetil)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-3-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-difluorometoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

cis-3-(2-clorobencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-trifluorometilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metoxifenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-clorofenil)-piperidina;

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(4-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilazaciclo-heptano;

3-(2-metoxibencilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-carboetoxipent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(6-hidroxi-hex-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-hidroxi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-fluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-[4-(fluorofenil)-4-hidroxibut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-1-(5-N-metilcarboxamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-cianobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(3,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(4,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-2-fenilpiperidina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGL... MADRID
Telf...

cis-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-2-fenil-3-[2(prop-2-iloxi)bencilamino]piperidina;

clorhidrato de cis-3-(2,5-dimetoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-cloro-fenil)piperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-2,4-difenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpirrolidina;

(2S,3S)-3-(5-etil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-n-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-n-propilbencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-isopropil-2-metoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-s-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenilbencil)-amino-2-fenilpiperidina;

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLÉS Y [illegible]
[illegible] MADRID
Telé. [illegible]

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-N-[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metanosulfonamida;

{5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

{5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilamina;

metil-[3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-trifluorometoxifenil]-amida del ácido 4,5-dimetiltiazol-2-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-

PATRICIA MACH MORENO
113

dimetiltiazol-5-sulfónico;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-metil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-sec-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-2-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-

PATRICIA KOCH MORENO
RID
Tel.

difenil-metil-1-azabiciclo-[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxil-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-

MOCH MORENO
MADRID

6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

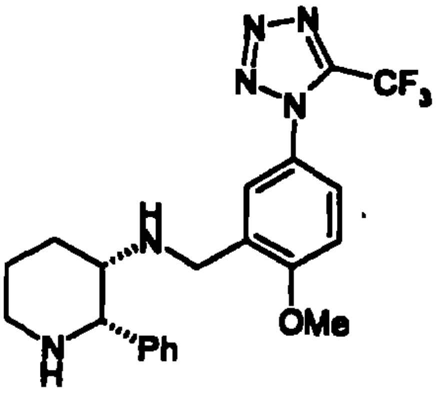
ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxibencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

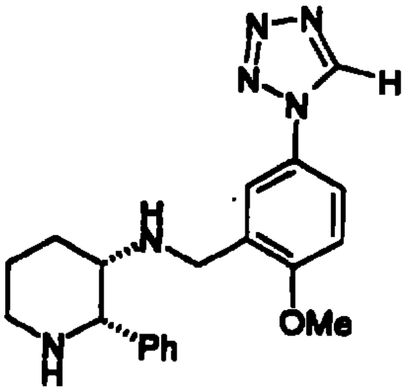
Ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

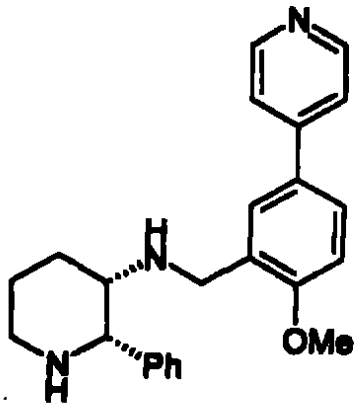
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico; y

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;





y



19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección se selecciona entre hipersomnias, parasomnias, síndrome de las piernas inquietas, trastornos del ciclo de sueño-vigilia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación

PATRICIA K°CH MORENO
...RID

195

11, en el que el trastorno o afección se selecciona entre hipersomnias, parasomnias, síndrome de las piernas inquietas, trastornos del ciclo de sueño-vigilia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno o afección se selecciona entre hipersomnias, parasomnias, síndrome de las piernas inquietas, trastornos del ciclo de sueño-vigilia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

22. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno o afección se selecciona entre hipersomnias, parasomnias, síndrome de las piernas inquietas, trastornos del ciclo de sueño-vigilia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

23. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 15 ó 17 a 22, en el que el compuesto inhibidor de la NOS que se emplea en tal procedimiento se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-

PATRICIA K[illegible]CH MORENO
ING [illegible] AN
Telf. [illegible] DRID

ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-Piperidin-3-ilmetoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidinil-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
ING. S Y I. MAN
Telé.

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-etoxi}-naftalen-1-il)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-naftalen-1-iloxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID

198

il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
Telé 51

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenil-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
C [illegible] 113
Teléf. [illegible] MADRID

piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Dimetilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(Bencil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Diisopropilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
RID
Teléf.

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

[illegible] KOCH MORENO
[illegible] AN
[illegible] 113
[illegible] ADRID
Telef. [illegible]

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoxi)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-2-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenoxi-etanona;

(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-

PATRICIA KOCH MORENO
MADRID

1-il)-ciclopentil-metanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

(3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-dimetil-amina;

6-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(8-Aza-espiro[4.5]dec-8-il)-etil]-fenil}-

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
MADRID
Telé.

piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

p-Tolil-amida del ácido 4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazina-1-carboxílico;

6-(4-{2-[4-(3-Fenil-propil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-bencil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilamina;

2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona;

6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
MADRID

6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Metoxi-4-(fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
MADRID

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-

PATRICIA [illegible] MORENO
INGLES Y [illegible]
[illegible] RID
Telf. [illegible]

piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-fenil-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-tolil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-metoxifenil)-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-ciclohexil-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-tolil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-metoxifenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-clorofenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-etanona;

PATRICIA [illegible] MORENO
ING [illegible]
Telf [illegible]

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-ciclohexil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil}-

212

210

piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dietil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibencil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-fluoro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-cloro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metil)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metoxi)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-[2-Isopropoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopropoxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclohexiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-(N-(2-metil)propil-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-(N-2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isobutoxi-fenil]-2-(4-

PATRICIA KOCH MORENO
ING
RID
Telé

fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(6,7-dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(dimetilamino)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-ciclopentiloxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(6,7-Dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-lamina; y

6-[8-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina.

24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación

10, en el que el trastorno o afección a tratar es insomnio.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es parasomnia.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es narcolepsia.

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno de los ritmos circadianos del sueño.

28. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es hipersomnia.

29. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del sueño REM.

30. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del sueño asociado con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

31. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es insomnio.

32. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es enuresis nocturna.

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación

PATRICIA KOCH MORENO
MAN
ADRID

214

10, en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del ciclos de sueño-vigilia.

34. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es el síndrome de las piernas inquietas.

35. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno afectivo estacional.

36. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es la privación de sueño.

37. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno bipolar.

38. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es el desfase horario.

39. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el trastorno o afección a tratar es la ceguera o la obesidad.

PATRICIA KOCH MORENO
...AN
...RID
Telé.

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos usos farmacéuticos para compuestos que presentan actividad como inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS). Específicamente, se refiere al uso de inhibidores de la NOS, particularmente de inhibidores selectivos de la NOS neuronal (nNOS), solos o en combinación con otro agente activo, para el tratamiento de trastornos o afecciones cuyo tratamiento puede realizarse o facilitarse mediante la alteración de los ritmos circadianos. Son ejemplos de tales trastornos y afecciones la ceguera, la obesidad, el trastorno afectivo estacional, el trastorno bipolar, el desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, parasomnias, trastornos del sueño REM, hipersomnia, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas.

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y [illegible]
c [illegible] 113
Teléf. 519 [illegible] - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 27 MAR 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c Cartagena, 113
Teléf. 519 [illegible] 90 - MADRID

217

SA 181690

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 06, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/135,520***
FILING DATE: ***May 21, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

Aprov

218

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

05/21/99

-	Docket Number	PC10469	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Saltarelli	Mario	D.	Mystic, Connecticut
Lowe III	John	A.	Stonington, Connecticut

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

NEW PHARMACUETICAL COMBINATIONS FOR NOS INHIBITORS

jc541 U.S. PTO 60/135526

CORRESPONDENCE ADDRESS

Dr. Peter C. Richardson
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Fl.
New York, NY 10017-5755

STATE	New York	ZIP CODE	10017-5755	COUNTRY	U.S.A.

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☑	Specification	Number of Pages	92	☑	Claim(s)	Number of Pages	18
☐	Drawing(s)	Number of Sheets		☑	Abstract	Number of Pages	1

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$ 150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☑ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE Karen DeBenedictis DATE MAY 21 1999

TYPED or PRINTED NAME Karen DeBenedictis REGISTRATION NO. 32,977
(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

LA21988 / [illegible] DOC / [illegible] PROVISIONAL APPLN

EXPRESS MAIL NO. EE645345612

22

219

NEW PHARMACEUTICAL COMBINATIONS FOR NOS INHIBITORS

Background Of The Invention

The present invention relates to new pharmaceutical uses for compounds that exhibit activity as nitric oxide synthase (NOS) inhibitors. Specifically, it relates to the use of NOS inhibitors, particularly selective neuronal NOS (nNOS) inhibitors, alone or in combination with another active agent, for the treatment of disorders or conditions the treatment which can be effected or facilitated by altering circadian rhythms. Examples of such disorders and conditions are blindness, obesity, seasonal affective disorder, bipolar disorder; jet lag, circadian sleep rhythms disorder, sleep deprivation, REM sleep disorders, hypersomnia, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, narcolepsy and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, and restless legs syndrome.

This invention also relates to the use of a NOS inhibitor in combination with an NK-1 receptor antagonist (e.g., a substance P receptor antagonist), alone or in combination with one or more additional active agents, for the treatment of any of the foregoing disorders. This invention also relates to the use of a NOS inhibitor in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), optionally in combination with one or more additional active agents, for the treatment of any of the foregoing disorders. This invention also relates to the use of a NOS inhibitor in combination with both an NK-1 receptor antagonist and an SSRI, alone or in combination with one or more additional active agents, for the treatment of any of the foregoing disorders.

There are three known isoforms of NOS - an inducible form (iNOS) and two constitutive forms referred to as, respectively, neuronal NOS (nNOS) and endothelial NOS (eNOS). Each of these enzymes carries out the conversion of arginine to citrulline while producing a molecule of nitric oxide (NO) in response to various stimuli. It is believed that excess nitric oxide (NO) production by NOS plays a role in the pathology of a number of disorders and conditions in mammals. For example, NO produced by iNOS is thought to play a role in diseases that involve systemic hypotension such as toxic shock and therapy with certain cytokines. It has been shown that cancer patients treated with cytokines such as interleukin 1 (IL-1), interleukin 2 (IL-2) or tumor necrosis factor (TNF) suffer cytokine-induced shock and hypotension due to NO produced from macrophages. (See Chemical & Engineering News, Dec. 20, p. 33, (1993)). iNOS inhibitors can reverse this. It is also believed that iNOS plays a role in the pathology of diseases of the central nervous system such as ischemia. For example, inhibition of iNOS has been shown to ameliorate cerebral ischemic damage in rats, see Am. J. Physiol., 268, p. R286 (1995)). Suppression of adjuvant induced arthritis by selective inhibition of iNOS is reported in Eur. J. Pharmacol., 273, p. 15-24 (1995).

NO produced by nNOS is thought to play a role in diseases such as cerebral ischemia, pain, and opiate tolerance. For example, inhibition of nNOS decreases infarct volume after

EXPRESS MAIL NO. EE645345642

220

proximal middle cerebral artery occlusion in the rat, see J. Cerebr. Blood Flow Metab., 14, p. 924-929 (1994): nNOS inhibition has also been shown to be effective in antinociception, as evidenced by activity in the late phase of the formalin-induced hindpaw licking and acetic acid-induced abdominal constriction assays, see Br. J. Pharmacol., 110, p. 219-224 (1993). In addition, subcutaneous injection of Freund's adjuvant in the rat induces an increase in NOS-positive neurons in the spinal cord that is manifested in increased sensitivity to pain, which can be treated with NOS inhibitors, see Japanese Journal of Pharmacology, 75, p. 327-335 (1997). Finally, opioid withdrawal in rodents has been reported to be reduced by nNOS inhibition. (See Neuropsychopharmacol., 13, p. 269-293 (1995)).

Summary of the Invention

This invention relates to a method of treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" above are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) a NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder.

This invention also relates to a method of treating a condition or disorder that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a", "b" and "c" above are administered in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising:

- (a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) an NK-1 receptor antagonist or pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (c) an SSRI or pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (d) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a", "b" and "c" are present in such composition in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal:

- (a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising:

- (a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such disorder or condition.

60135520.052199

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, including a human, comprising an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such disorder condition, and a pharmaceutically acceptable carrier;

The term "treating" as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting or slowing the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from blindness, obesity, seasonal affective disorder, bipolar disorder; jet lag, circadian sleep rhythms disorder, sleep deprivation, REM sleep disorders, hypersomnia, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, narcolepsy and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, and restless legs syndrome in a mammal,

222

including a human, comprising an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from blindness, obesity, seasonal affective disorder, bipolar disorder; jet lag, circadian sleep rhythms disorder, sleep deprivation, REM sleep disorders, hypersomnia, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, narcolepsy and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, and restless legs syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating or preventing such condition or disorder.

A more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is blindness.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is restless-legs syndrome.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is jet lag.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is a parasomnia.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is nocturnal enuresis.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is a sleep-wake cycle disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is hypersomnia.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is seasonal affective disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is a sleep disorder associated with shift work or irregular work schedules.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is circadium sleep rhythms disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is a REM sleep disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is bipolar disorder.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is sleep deprivation.

09135520.052109

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is narcolepsy.

Another more specific embodiment of this invention relates to the above method wherein the disorder or condition being treated is obesity.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias (e.g., age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" above are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias (e.g., age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) a NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder.

This invention also relates to a method of treating a disorders or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias (e.g., age related dementia and senile dementia of the

60135520.052199

Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a", "b" and "c" above are administered in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias (e.g., age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human,

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an NK-1 receptor antagonist or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(c) an SSRI or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(d) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a", "b" and "c" are present in such composition in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a method for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, sleep apnea, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias (e.g., age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, sleep apnea, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias (e.g., age related dementia and senile dementia of the Alzheimer's type) and memory disorders in a mammal, including a human, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

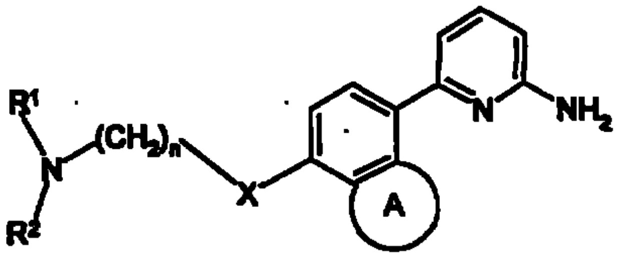
(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

This invention also relates to any of the above methods and pharmaceutical compositions wherein the disorder or condition is selected from hypersomnias, parasomnias, restless legs syndrome, sleep-wake cycle disorders and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules.

This invention also relates to any of the above methods and pharmaceutical compositions wherein the NOS inhibiting compound is a compound of the formula I, II, III, IV, V or VI, as defined below.

Examples of NOS inhibiting compounds that can be used in the methods and pharmaceutical compositions of the present invention are compounds of the formula



I

wherein ring A is a fused 5-7 membered saturated or unsaturated ring wherein from zero to two of the ring members are heteroatoms selected, independently, from nitrogen, oxygen and sulfur, with the proviso that no two adjacent ring members can both be heteroatoms;

X is oxygen or a bond;

n is an integer from two to six; and

R^1 and R^2 are selected, independently, from (C_1-C_6) alkyl, aryl, tetrahydronaphthalene and aralkyl, wherein said aryl and the aryl moiety of said aralkyl is phenyl or naphthyl and the alkyl moiety is straight or branched and contains from 1 to 6 carbon atoms, and wherein said (C_1-C_6) alkyl, said aryl, said tetrahydronaphthalene and the aryl moiety of said aralkyl may optionally be substituted with from one to three substituents, preferably from zero to two substituents, that are

60135520 . 052199

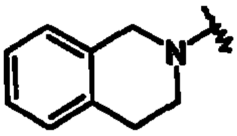
226

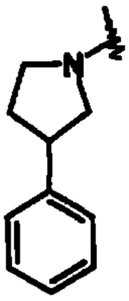
selected, independently, from halo (e.g., chloro, fluoro, bromo, iodo), nitro, hydroxy, cyano, amino, (C_1-C_4) alkoxy, and (C_1-C_4) alkylamino;

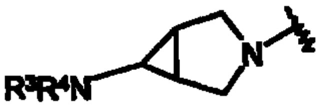
or R^1 and R^2 form, together with the nitrogen to which they are attached, a piperazine, azetidine, piperidine or pyrrolidine ring or an azabicyclic ring containing from 6 to 14 ring members, from 1 to 3 of which are nitrogen and the rest of which are carbon, wherein examples of said azabicyclic rings are the following

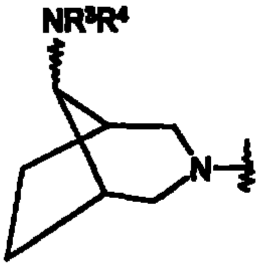
09135520 . 052199

227

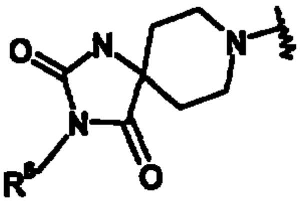








and



also R^1 or R^2 may be connected onto the $(CH_2)_n$ group to form a ring of from 4 to 7 members;

09135520.052101

228

wherein R^3 and R^4 are selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, phenyl, naphthyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl-C(=O)-, HC(=O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-(C=O)-, phenyl-C(=O)-, naphthyl-C(=O)-, and R^6R^7NC(=O)- wherein R^6 and R^7 are selected, independently, from hydrogen and $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

R^5 is selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl- and naphthyl$(C_1\text{-}C_6)$alkyl-;

and wherein said piperazine, azetidine, piperidine and pyrrolidine rings may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents that are selected, independently, from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, amino, $(C_1\text{-}C_6)$ alkylamino, [di-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]amino, phenyl substituted 5 to 6 membered heterocyclic rings containing from 1 to 4 rings nitrogen atoms, benzoyl, benzoylmethyl, benzylcarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenylethyl and phenoxycarbonyl, and wherein the phenyl moieties of any of the foregoing substituents may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, nitro, amino, cyano, CF_3 and OCF_3;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

The *following* compounds are *preferred* NOS *inhibitors of the formula I*:

6-[4-(3-Amino-cyclohexyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclopentyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclobutyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(4-Amino-cyclohexyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopentyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclobutyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopropyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclohexyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclopentyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclobutyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(4-Amino-cyclohexyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-Piperidin-3-ylmethoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Pyrrolidinyl-ethoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclohexyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-(4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-naphthalen-1-yl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

60135520.052199

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yloxy]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Isobutyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Isobutyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine

6-{4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclohexyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-3-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Isobutyl-azetidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-azetidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Azetidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Azetidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[7-(2-Dimethylamino-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

09135250.052199

230

6-[7-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(Benzyl-methyl-amino)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[7-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[7-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Dimethylamino-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Isobutyl-piperidin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

60135520.052199

231

6-{4-[2-(2-Diethylamino-ethoxy)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclohexyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Pyrrolidin-2-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine; and

6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

and the pharmaceutically acceptable salts of the foregoing compounds.

The following are additional examples of NOS inhibiting compounds of the formula I.

6-[4-(2-Amino-cyclopentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclobutyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopropyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclohexyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclopentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclobutyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(4-Amino-cyclohexyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopentyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

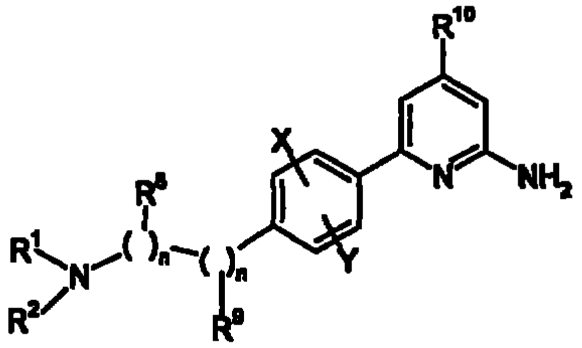
6-[4-(2-Amino-cyclobutyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopropyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy))-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine; and

6-[4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy))-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine.

Other examples of NOS inhibiting compounds that can be used in the methods and pharmaceutical compositions of this invention are compounds of the formula



(II)

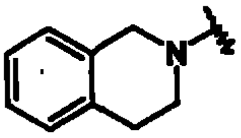
and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

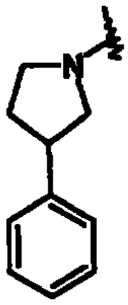
each ( )$_n$ represents $(CH_2)_n$;

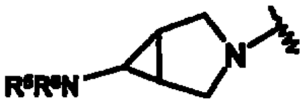
R^1 and R^2 are selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, tetrahydronaphthalene and aralkyl, wherein the aryl moiety of said aralkyl is phenyl or naphthyl and the alkyl moiety is straight or branched and contains from 1 to 6 carbon atoms, and wherein said (C_1-C_6) alkyl and said tetrahydronaphthalene and the aryl moiety of said aralkyl may optionally be substituted with from one to three substituents, preferably from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo (e.g., chloro, fluoro, bromo, iodo), nitro, hydroxy, cyano, amino, (C_1-C_4) alkoxy, and (C_1-C_4) alkylamino;

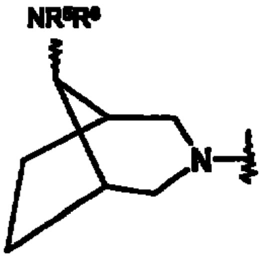
or R^1 and R^2 form, together with the nitrogen to which they are attached, a piperazine, piperidine or pyrrolidine ring or an azabicyclo ring containing from 6 to 14 ring members, from 1 to 3 of which are nitrogen and the rest of which are carbon, wherein examples of said azabicyclo rings are the following

233

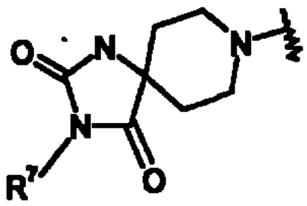








and



234

wherein R^3 and R^4 are selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, phenyl, naphthyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl-C(=O)-, HC(=O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-(C=O)-, phenyl-C(=O)-, naphthyl-C(=O)-, and $R^7R^8NC(=O)$- wherein R^7 and R^8 are selected, independently, from hydrogen and $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

R^5 is selected from hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl- and naphthyl$(C_1\text{-}C_6)$alkyl-;

and wherein said piperazine, piperidine and pyrrolidine rings may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents that are selected, independently, from $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, amino, $(C_1\text{-}C_6)$ alkylamino, [di-$(C_1\text{-}C_6)$alkyl]amino, cyclohexyl, methanesulfonyl, phenoxyacetyl, furanylcarbonyl, trifluoromethylphenyl, phenoxyacetyl, benzenesulfonyl, isoquinolinyl, quinolinyl, hydroxyphenylethyl, aminophenylethyl, phenyl substituted 5 to 6 membered heterocyclic rings containing from 1 to 4 rings nitrogen atoms, benzoyl, aminoethyl, aminophenylpropionyl, cyclohexylaminocarbonyl, benzylaminocarbonylamino, morpholinocarbonyl, pyrrolidinocarbonyl, phenylthiazolyl, ethoxycarbonylmethyl, benzoylmethyl, benzylcarbonyl, benzylcarbonylamino, phenylaminocarbonyl, phenylethyl, phenylpropyl, benzhydryl, methylcarbonyl, methoxymethylcarbonyl, phenylaminopropanonyl, phenoxymethylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl and phenoxycarbonyl, and wherein the phenyl moieties of any of the foregoing substituents may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, nitro, amino, cyano, CF_3 and OCF_3;

n is 0,1 or 2;

m is 0,1, or 2;

each R^8 and each R^9 is selected, independently, from $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, aryl-$(C_1\text{-}C_4)$alkyl wherein said aryl is selected *from phenyl and naphthyl*; allyl and phenallyl;

X and Y are selected, independently, from methyl, methoxy, hydroxy and hydrogen; and

R^{10} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_6)$ alkyl;

with the proviso that R^8 is absent when N is zero and R^9 is absent when m is zero.

Examples of preferred compounds of the formula II are those wherein NR^1R^2 is:

4-phenoxycarbonylpiperazin-1-yl;

4-(4-fluorophenylacetyl)piperazin-1-yl;

4-phenylethylpiperazin-1-yl;

4-phenoxymethylcarbonylpiperazin-1-yl;

4-phenylaminocarbonylpiperazin-1-yl;

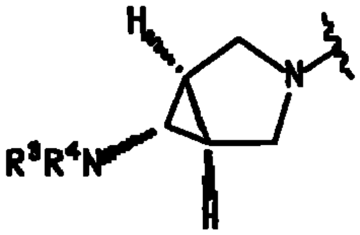
4-benzoylmethylpiperazin-1-yl; or

4-benzylcarbonylpiperazin-1-yl.

Other preferred compounds of the formula II are those wherein NR^1R^2 is a group of the formula

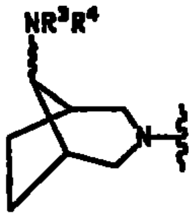
60135520.0521 9

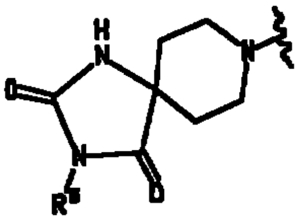
235



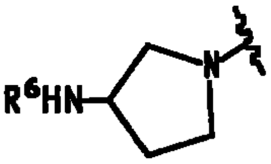
wherein NR^3R^4 is NH_2.

Other preferred compounds of the formula II are those wherein NR^1R^2 is a group of the formula





or



wherein R^5 is aralkyl, e.g., benzyl, and R^6 is (4-fluoro)phenylacetyl.

Specific preferred compounds of the formula II include:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-methoxy-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenoxy-ethanone;

(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-cyclopentyl-methanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

236

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanol;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

(3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-dimethyl-amine;

6-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(8-Aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid p-tolyl-amide;

6-(4-{2-[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-chloro-phenyl)-ethanone;

8-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-benzyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-2,4-dione;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide;

8-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylamine;

2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-3-phenyl-propan-1-one;

6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine; 6-{4-[2-(4-Benzhydryl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[(Cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[(Cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-2-methoxy-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Phenethylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Methoxy-4-(phenethylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[(Cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

Other compounds of the formula II include:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-methoxy-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

60135520.052199

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-methoxy-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-methyl-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-methyl-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanol;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-methyl-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-2-methyl-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-phenyl-acetamide;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(3-trifluoromethylphenyl)-acetamide;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(4-tolyl)-acetamide;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-acetamide;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-cyclohexyl-acetamide;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-tolyl)-ethanone;

60135520.052199

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-ethanone;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chlorophenyl)-ethanone;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-ethanone;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-cyclohexyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanol;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-2-fluoro-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2-fluoro-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-2-fluoro-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-diethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibenzyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-fluoro)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

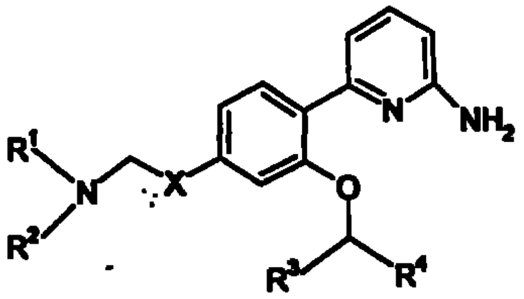
{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-chloro)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-methyl)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine; and

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-methoxy)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine.

Other examples of NOS inhibiting compounds that can be used in the methods and pharmaceutical compositions of this invention are compounds of the formula

60135520.052199



III

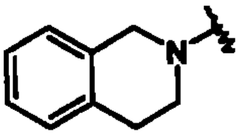
wherein X is CHOH, CH_2, or CHR^{10} wherein R^{10}, together with X, the CH_2 group adjacent to X and the nitrogen of NR^1R^2, forms a five or six membered saturated ring;

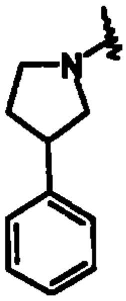
R^1, R^2, R^3 and R^4 are selected, independently, from hydrogen (C_1-C_6) alkyl, tetrahydronaphthalene, aryl and aralkyl, wherein said aryl and the aryl moiety of said aralkyl is phenyl or naphthyl and the alkyl moiety is straight or branched and contains from 1 to 6 carbon atoms, and wherein said (C_1-C_6) alkyl and said tetrahydronaphthalene and the aryl moiety of said aralkyl may optionally be substituted with from one to three substituents, preferably from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo (e.g., chloro, fluoro, bromo, iodo), nitro, hydroxy, cyano, amino, (C_1-C_4) alkoxy, and (C_1-C_4) alkylamino;

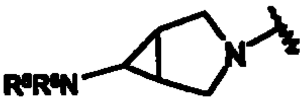
or R^1 and R^2, together with the nitrogen to which they are attached, form a piperazine, piperidine or pyrrolidine ring or an azabicyclic ring containing from 6 to 14 ring members, from 1 to 3 of which are nitrogen and the rest of which are carbon, wherein examples of said azabicyclic rings are the following

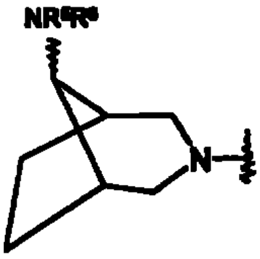
09013552.052199

1X22
240

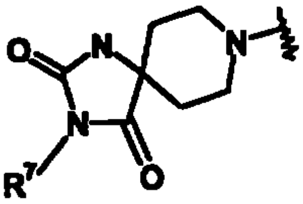








and



09135520.052219

wherein R^6 and R^8 are selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, phenyl, naphthyl, (C_1-C_6)alkyl-C(=O)-, HC(=O)-, (C_1-C_6)alkoxy-(C=O)-, phenyl-C(=O)-, naphthyl-C(=O)-, and R^8R^9NC(=O)- wherein R^8 and R^9 are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_6)alkyl;

R^7 is selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-(C_1-C_6)alkyl- and naphthyl(C_1-C_6)alkyl-;

and wherein said piperazine, piperidine and pyrrolidine rings may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents that are selected, independently, from (C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6) alkylamino, [di-(C_1-C_6)alkyl]amino, phenyl substituted 5 to 6 membered heterocyclic rings containing from 1 to 4 rings nitrogen atoms, benzoyl, benzoylmethyl, benzylcarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenylethyl and phenoxycarbonyl, and wherein the phenyl moieties of any of the foregoing substituents may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, nitro, amino, cyano, CF_3 and OCF_3;

and wherein R^3 and R^4, together with the carbon to which they are attached, form an optionally substituted carbocyclic ring of from 3 to 8 members;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

More specific embodiments of compounds of the formula III include:

(a) compounds of the formula III wherein R^1, R^2, R^3 and R^4 are selected, independently, from (C_1-C_6)alkyl;

(b) compounds of the formula III wherein R^3 and R^4 are selected, independently, from (C_1-C_6)alkyl, and R^1 and R^2, together with the nitrogen to which they are attached, form a ring;

(c) compounds of the formula III wherein one of R^1 and R^2 is selected from (C_1-C_6)alkyl, and the other is selected from phenyl or phenyl-(C_1-C_6)alkyl;

(d) compounds of the formula III wherein R^1 and R^2, together with the nitrogen to which they are attached, form a piperazine, piperidine or pyrrolidine ring; and

(e) compounds of the formula III wherein R^1 and R^2 are selected, independently from (C_1-C_6)alkyl, and R^3 and R^4, together with the carbon to which they are attached, form a ring.

Examples of preferred compounds of the formula III are:

6-[2-Isopropoxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;
6-[2-Isobutoxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;
6-[2-Isobutoxy-4-((4-dimethylaminoethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;
6-[2-Isopropoxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;
1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-ethanol;
6-[2-Cyclopentyloxy-4-((4-dimethylaminoethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;
6-[2-Cyclopentyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;
and the pharamaceutically acceptable salts of the foregoing compounds.

09135520.052199

Other examples of specific compounds of the formula III are:

6-[2-Cyclohexyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclobutyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclopropyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isopentyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isohexyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclopentyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclohexyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclobutyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclopropyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2- Isopentyloxy -(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isohexyloxy -(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isobutoxy-phenyl]-2-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-ethanol;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(6,7-dimethoxy-tetrahydroisoquinol-2-yl)-ethanol;

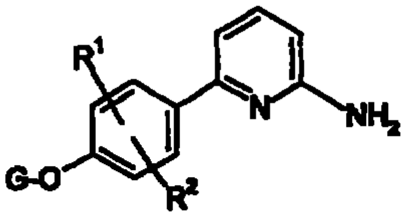
1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethanol;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(dimethylamino)-ethanol; and

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-cyclopenyloxy-phenyl]-2-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-ethanol;

and the pharmaceutically acceptable salts of the foregoing compounds.

Other examples of NOS inhibiting compounds that can be used in the methods and pharmaceutical compositions of this invention are compounds of the formula



IV

wherein R^1 and R^2 are selected, independently, from hydrogen, halo, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_7)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, and (C_2 - C_{10})alkoxyalkyl; and

G is selected from hydrogen, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy-(C_1-C_3)alkyl, aminocarbonyl-(C_1-C_3)alkyl-, (C_1-C_3) alkylaminocarbonyl -(C_1-C_3) alkyl-, di-[(C_1-C_3)alkyl]aminocarbonyl-(C_1-C_3)alkyl-, and $N(R^3)(R^4)$(C_0-C_4)alkyl-, wherein R^3 and R^4 are selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, tetrahydronaphthalene and aralkyl, wherein the aryl moiety of said aralkyl is phenyl or naphthyl and the alkyl moiety is straight or branched and contains from 1 to 6 carbon atoms, and wherein said (C_1-C_7) alkyl and said tetrahydronaphthalene and the aryl moiety of said aralkyl may

60135520.05219

243

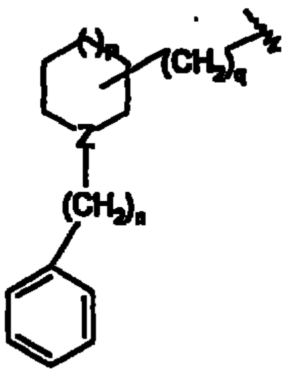
optionally be substituted with from one to three substituents, preferably from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, nitro, hydroxy, cyano, amino, (C_1-C_4) alkoxy, and (C_1-C_4) alkylamino;

or R^3 and R^4 form, together with the nitrogen to which they are attached, a piperazine, piperidine, azetidine or pyrrolidine ring or a saturated or unsaturated azabicyclic ring system containing from 6 to 14 ring members, from 1 to 3 of which are nitrogen, from zero to two of which are oxygen, and the rest of which are carbon;

and wherein said piperazine, piperidine, azetidine and pyrrolidine rings and said azabicyclic ring systems may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from (C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6) alkylamino, [di-(C_1-C_6)alkyl]amino, phenyl substituted 5 to 6 membered heterocyclic rings containing from 1 to 4 ring nitrogen atoms, benzoyl, benzoylmethyl, benzylcarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenylethyl and phenoxycarbonyl, and wherein the phenyl moieties of any of the foregoing substituents may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, nitro, amino, cyano, CF_3 and OCF_3;

and wherein said piperazine, piperidine, azetidine and pyrrolidine rings and said azabicyclic ring systems may be attached to $-(C_0-C_4)$alkyl-O- (wherein the oxygen of said $-(C_0-C_4)$alkyl-O- is the oxygen atom depicted in structural formula I) at a nitrogen atom of the NR^3R^4 ring or at any other atom of such ring having an available bonding site;

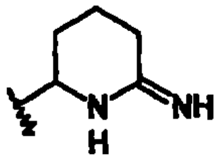
or G is a group of the formula A



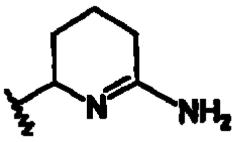
(A)

wherein Z is nitrogen or CH, n is zero or one, q is zero, one, two or three and p is zero, one or two;

and wherein the 2-amino piperidine ring depicted in structure I above may optionally be replaced with



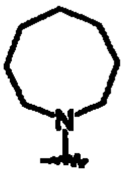
or

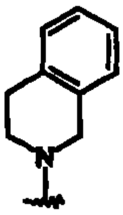


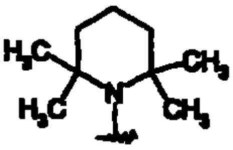
;

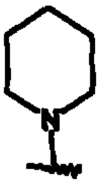
and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

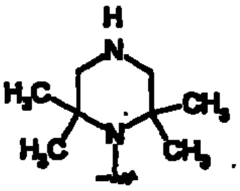
Examples of compounds of the formula IV are those wherein G is $N(R^3)(R^4)(C_0-C_4)$ alkyl and $N(R^3)(R^4)$ is amino, dimethylamino, methylbenzylamino, (C_1-C_4)alkylamino, di-[(C_1-C_4)alkyl]amino or one of the following groups:

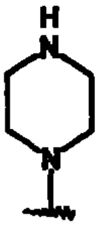


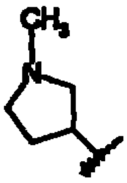


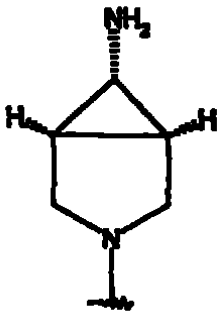


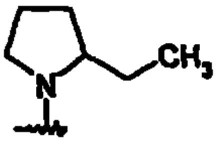


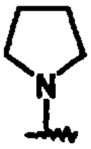


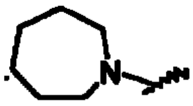




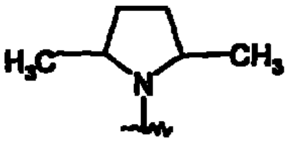


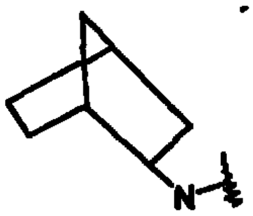


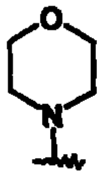




:







Preferred compounds of the formula IV include those wherein R^2 is hydrogen and R^1 is $(C_1 - C_3)$alkoxy and is in the ortho position relative to the pyridine ring of formula IV.

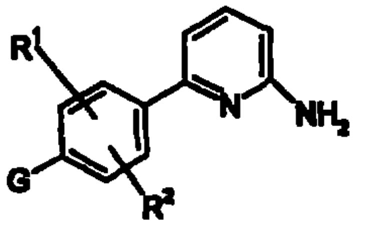
Other compounds of the formula IV are those wherein G is a group of the formula A, as defined above, wherein Z is nitrogen.

Other compounds of the formula IV are those wherein R^1 and R^2 are selected, independently, from $(C_1$-$C_3)$alkoxy.

Other compounds of the formula IV are those wherein G is a group of the formula A, as defined above, wherein Z is nitrogen, each of p and n is one and q is two.

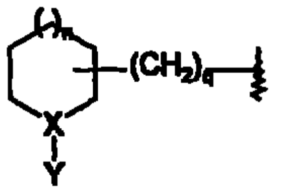
Other compounds of the formula IV are those wherein the 2-aminopyridine ring depicted in formula IV above is present.

Other examples of NOS inhibitors that can be used in the methods and pharmaceutical compositions of this invention are compounds of the formula

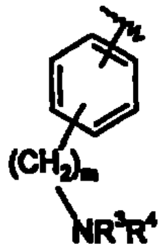


(V)

wherein R^1 and R^2 are selected, independently, from hydrogen, hydroxy, methyl and methoxy; and G is a group of the formula



(A)



(B)

wherein n is zero or one;

Y is NR^3R^4, (C_1-C_6)alkyl or aralkyl, wherein the aryl moiety of said aralkyl is phenyl or naphthyl and the alkyl moiety is straight or branched and contains from 1 to 6 carbon atoms, and wherein said (C_1-C_6)alkyl and the aryl moiety of said aralkyl may be substituted with from one to three substituents, preferably from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo (e.g., chloro, fluoro, bromo or iodo), nitro, hydroxy, cyano, amino, (C_1-C_4)alkoxy and (C_1-C_4) alkylamino;

X is N when Y is (C_1-C_6) alkyl, aralkyl, or substituted (C_1-C_6)alkyl, and X is CH when Y is NR^3R^4;

q is zero, one or two;

m is zero, one or two; and

R^3 and R^4 are selected, independently, from (C_1-C_6) alkyl, tetrahydronaphthalene and aralkyl, wherein the aryl moiety of said aralkyl is phenyl or naphthyl and the alkyl moiety is straight or branched and contains from 1 to 6 carbon atoms, and wherein said (C_1-C_6) alkyl and said tetrahydronaphthalene and the aryl moiety of said aralkyl may optionally be substituted with from one to three substituents, preferably from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo (e.g., chloro, fluoro, bromo or iodo), nitro, hydroxy, cyano, amino, (C_1-C_4) alkoxy, and (C_1-C_4) alkylamino;

or R^3 and R^4 form, together with the nitrogen to which they are attached, a piperazine, piperidine or pyrrolidine ring or an azabicyclic ring containing from 6 to 14 ring members, from 1 to 3 of which are nitrogen and the rest of which are carbon, wherein an example of said azabicyclic rings is the 3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine ring;

and wherein said piperazine, piperidine and pyrrolidine rings may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from amino, (C_1-C_6) alkylamino, [di-(C_1-C_6)alkyl]amino, phenyl substituted 5 to 6 membered heterocyclic rings containing from 1 to 4 rings nitrogen atoms, benzoyl, benzoylmethyl, benzylcarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenylethyl and phenoxycarbonyl, and wherein the phenyl moieties of any of the foregoing substituents may optionally be substituted with one or more

09135520.052199

247

substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, nitro, amino, cyano, CF_3 and OCF_3;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Examples of preferred compounds of the formula V are those wherein NR^3R^4 is:

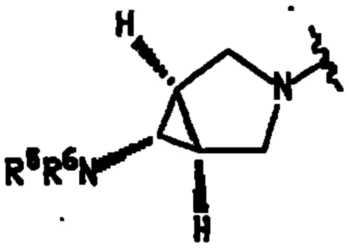
4-phenylethylpiperazin-1-yl;

4-methylpiperazin-1-yl;

phenethylamino; or

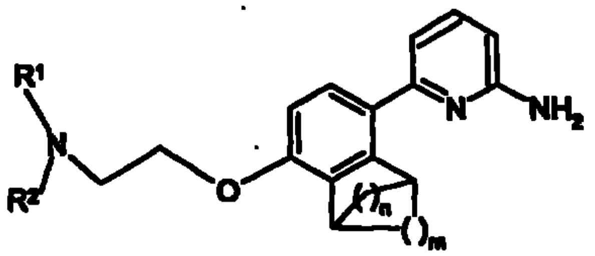
3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine.

Other preferred compounds of the formula V are those wherein NR^3R^4 is a group of the formula



wherein NR^5R^6 is NH_2.

Other examples of NOS inhibitors that can be employed in the methods and pharmaceutical composition of this invention are compounds of the formula



VI

wherein n and m in the bridging rings are independently 1, 2 or 3, and a carbon in one of said bridging rings may be substituted by a heteroatom selected from O, S and N, with the proviso that a bridgehead carbon can only be substituted by nitrogen, and R^1 and R^2 are independently selected from C_1 to C_6 alkyl, which may be linear, branched or cyclic or contain both linear and cyclic or branched and cyclic moieties, wherein each of R^1 and R^2 may be independently optionally substituted with from one to three substituents, preferably from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo (e.g., chloro, fluoro, bromo, iodo), nitro, hydroxy, cyano, amino, (C_1-C_4) alkoxy, and (C_1-C_4) alkylamino;

or R^1 and R^2 form, together with the nitrogen to which they are attached, a piperazine, azetidine, piperidine or pyrrolidine ring or an azabicyclic ring containing from 6 to 14 ring members, from 1 to 3 of which are nitrogen and the rest of which are carbon, wherein the distal nitrogen on said piperazine or azabicyclic ring is optionally substituted with groups R^3 and R^4 wherein R^3 and R^4 are selected from hydrogen, C_1 to C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, C_1 to C_6 alkyl-C(=O)-, HC(=O)-, C_1 to C_6 alkoxy-(C=O)-, phenyl-C(=O)-, naphthyl-C(=O)-, and $R^6R^7NC(=O)$- wherein R^6 and R^7 are selected, independently, from hydrogen and C_1 to C_6 alkyl, with the proviso that when said azabicyclic ring is a spirocyclic ring, the distal nitrogen on said spirocyclic ring is optionally substituted with R^5 wherein R^5 is selected from hydrogen, C_1 to C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C_1 to C_6 alkyl- and naphthyl C_1 to C_6 alkyl-;

and wherein said piperazine, azetidine, piperidine and pyrrolidine rings may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents that are selected, independently, from C_1 to C_6 alkyl, amino, C_1 to C_6 alkylamino, [di-C_1-C_6 alkyl]amino, phenyl substituted 5 to 6 membered heterocyclic rings containing from 1 to 4 rings nitrogen atoms, benzoyl, benzoylmethyl, benzylcarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenylethyl and phenoxycarbonyl, and wherein the phenyl moieties of any of the foregoing substituents may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, nitro, amino, cyano, CF_3 and OCF_3;

with the proviso that no carbon atom is substituted with more than one substituent selected from hydroxy, amino, alkoxy, alkylamino and dialkylamino;

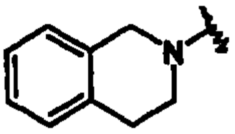
and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

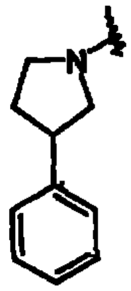
Examples of the azabicyclic rings that may be formed by NR^1R^2 in the above compounds of formula VI are

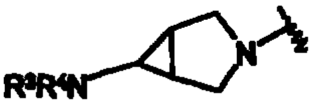
60135520.052199

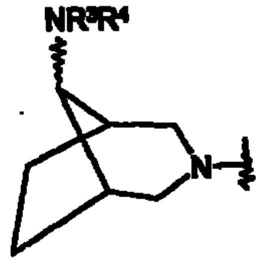
249

60135520.052199

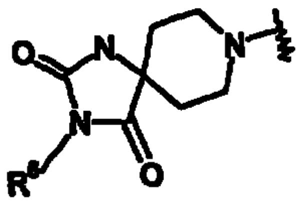








and



wherein R^3 and R^4 are selected from hydrogen, C_1 to C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, C_1 to C_6 alkyl-C(=O)-, HC(=O)-, C_1 to C_6 alkoxy-(C=O)-, phenyl-C(=O)-, naphthyl-C(=O)-, and $R^6R^7NC(=O)$- wherein R^6 and R^7 are selected, independently, from hydrogen and C_1 to C_6 alkyl; and

R^5 is selected from hydrogen, C_1 to C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C_1 to C_6 alkyl- and naphthyl C_1 to C_6 alkyl-.

250

Preferred compounds of the formula IV include those wherein NR^1R^2 is an optionally substituted piperidine, azetidine, piperazine or pyrrolidine ring or a 3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine ring;

and wherein said piperazine, azetidine, piperidine, pyrrolidine and 3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine rings may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents that are selected, independently, from C_1 to C_6 alkyl, amino, C_1 to C_6 alkylamino, [di-C_1 to C_6 alkyl]amino, phenyl, substituted 5 to 6 membered heterocyclic rings containing from 1 to 4 rings nitrogen atoms, benzoyl, benzoylmethyl, benzylcarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenylethyl and phenoxycarbonyl, and wherein the phenyl moieties of any of the foregoing substituents may optionally be substituted with one or more substituents, preferably with from zero to two substituents, that are selected, independently, from halo, C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, nitro, amino, cyano, CF_3 and OCF_3;

and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

The following compounds are preferred compounds of the formula VI:

6-[8-(2-Dimethylamino-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine; and

6-[8-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine.

Other compounds of the formula VI are the following:

6-[8-(2-Dimethylamino-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-ethano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-ethano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-(6,7-Dimethoxy-tayrahydroisoquinol-2-yl)-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine; and

6-[8-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine.

Compounds of formulas I - VI may contain chiral centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to the above methods of *treatment using and the above pharmaceutical* compositions comprising all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formulas I - V and mixtures thereof.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof.

09135520.052199

251

The term "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites.

The terms "halo" and "halogen", as used herein, unless otherwise indicated, include chloro, fluoro, bromo and iodo.

Formulas I - VI above include compounds identical to those depicted but for the fact that one or more hydrogen, carbon or other atoms are replaced by isotopes thereof. Such compounds may be useful as research and diagnostic tools in metabolism pharmacokinetic studies and in binding assays.

Examples of SSRI's that can be used in the methods and pharmaceutical compositions of this invention are sertraline, fluoxetine, paroxetine and fluvoxamine.

Examples of NK-1 receptor antagonists that can be used in the methods and pharmaceutical compositions of this invention are the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)piperidine;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3(-5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzyl]amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)-aminopiperidine;

(2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)]aminopiperidine;

cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;

cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)-piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)-piperidine;

60135520.0521 9

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylazacyclo-heptane;
3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-6-methyl-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-carboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(6-hydroxy-hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-oxo-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-fluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-[4-fluorophenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxynaphth-1-ylmethylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methyl-carboxamidopent-1-yl)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-cyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-(2-naphthamido)but-1-yl]-3-(2-methoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(3,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(4,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-phenylpiperidine;
cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-2-phenyl-3-[-2(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidine;
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine hydrochloride;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine dihydrochloride;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chloro-phenyl)piperidine dihydrochloride;
3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-diphenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpyrrolidine;

253

(2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-s-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-phenylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;
N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-N-[4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl-aminomethyl)phenyl]-methanesulfonamide;
{5-[(4,5-dimethylthiazol-2-yl)methylamino]-2-methoxybenzyl}-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl)amine;
{5-(4,5-dimethylthiazol-2-ylamino)-2-methoxybenzyl}-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl)amine;
4,5-dimethylthiazole-2-sulfonic acid methyl-[3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)-4-trifluoromethoxyphenyl]-amide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;
(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

60135520.052199

254

(2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine,

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxy-benzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenyl-methyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxyl-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxy-benzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

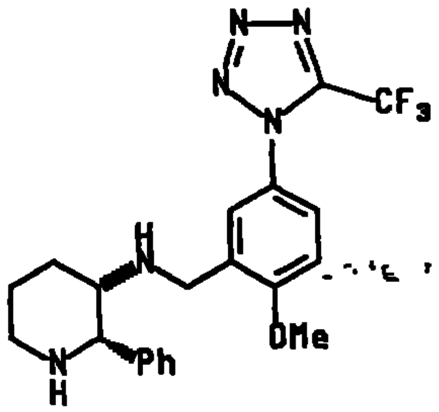
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

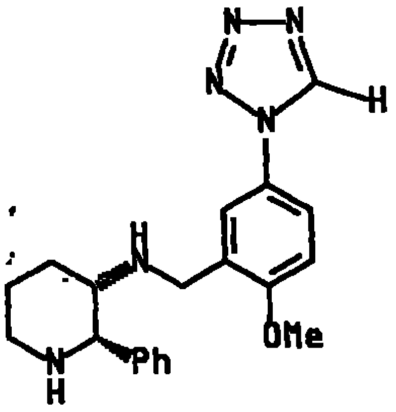
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and

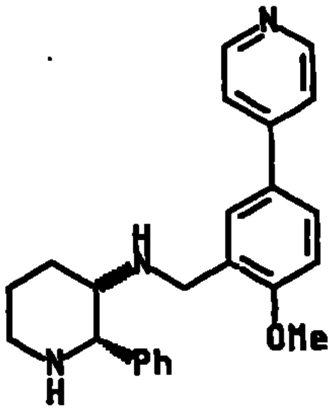
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

256





and



These compounds can be prepared as described in PCT Patent Application WO 95/08549, which published in March 30, 1995.

Other examples of NK-1 receptor antagonists that can be used in the methods and pharmaceutical composition of this invention are those referred to in the following references, all of which are incorporated herein by reference in their entireties: United States Patent 5,162,339, which issued on November 11, 1992; United States Patent 5,232,929, which issued on August 3, 1993; World Patent Application WO 92/20676, published November 26, 1992; World Patent Application WO 93/00331, published January 7, 1993; World Patent Application WO 92/21677, published December 10, 1992; World Patent Application WO 93/00330, published January 7, 1993; World Patent Application WO 93/06099, published April 1, 1993; World Patent Application WO 93/10073, published May 27, 1993; World Patent Application WO 92/06079, published April 16, 1992; World Patent Application WO 92/12151, published July 23, 1992; World Patent Application WO 92/15585, published September 17, 1992; World Patent Application WO

09135520.052199

257

93/10073, published May 27, 1993; World Patent Application WO 93/19064, published September 30, 1993; World Patent Application WO 94/08997, published April 28, 1994; World Patent Application WO 94/04496, published March 3, 1994; United States Patent Application 988,653, filed December 10, 1992; United States Patent Application 026,382, filed March 4, 1993; United States Patent Application 123,306, filed September 17, 1993, and United States Patent Application 072,629, filed June 4, 1993. All of the foregoing World Patent Applications designate the United States and were filed in the U.S. Receiving Office of the PCT. : European Patent Application EP 499,313, published August 19, 1992; European Patent Application EP 520,555, published December 30, 1992; European Patent Application EP 522,808, published January 13, 1993; European Patent Application EP 528,495, published February 24, 1993; PCT Patent Application WO 93/14084, published July 22, 1993; PCT Patent Application WO 93/01169, published January 21, 1993; PCT Patent Application WO 93/01165, published January 21, 1993; PCT Patent Application WO 93/01159, published January 21, 1993; PCT Patent Application WO 92/20661, published November 26, 1992; European Patent Application EP 517,589; published December 12, 1992; European Patent Application EP 428,434, published May 22, 1991; European Patent Application EP 360,390, published March 28, 1990; PCT Patent Application WO 95/19344, published July 20, 1995; PCT Patent Application WO 95/23810, published September 8, 1995; PCT Patent Application WO 95/20575, published August 3, 1995; and PCT Patent Application WO 95/28418, published October 26, 1995.

Preferred embodiments of this invention relate to the above methods and pharmaceutical compositions that employ an SSRI wherein said SSRI is sertraline. Other preferred embodiments of this invention are the method and pharmaceutically compositions referred to above that employ sertraline in combination with a NOS inhibiting composition of the formula I, II, III, IV, V or VI.

Other preferred embodiments of this invention are the pharmaceutical compositions and methods referred to above that employ sertraline in combination with an NK-1 receptor antagonist, wherein said NK-1 receptor antagonist is selected from one of the following compounds in the pharmaceutically acceptable salts:

(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)piperidine;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3(-5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzyl]amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

09135520.052199

258

(2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)-aminopiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)]aminopiperidine;
cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylazacyclo-heptane;
3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-6-methyl-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-carboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(6-hydroxy-hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-oxo-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-fluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-[4-fluorophenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxynaphth-1-ylmethylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methyl-carboxamidopent-1-yl)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-cyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-(2-naphthamido)but-1-yl]-3-(2-methoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;

259

60135520.052199

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(3,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(4,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-phenylpiperidine;
cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-2-phenyl-3-[-2(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidine;
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine hydrochloride;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine dihydrochloride;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chloro-phenyl)piperidine dihydrochloride;
3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-diphenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpyrrolidine;
(2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-s-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-phenylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;

N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-N-[4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl-aminomethyl)phenyl]-methanesulfonamide;

(5-[(4,5-dimethylthiazol-2-yl)methylamino]-2-methoxybenzyl)-((2S,2S)-2-phenylpiperidin-3-yl)amine;

(5-(4,5-dimethylthiazol-2-ylamino)-2-methoxybenzyl)-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylamine;

4,5-dimethylthiazole-2-sulfonic acid methyl-[3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)-4-trifluoromethoxyphenyl]-amide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine,

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxy-benzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenyl-methyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxy-benzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

0135520.052199

261

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

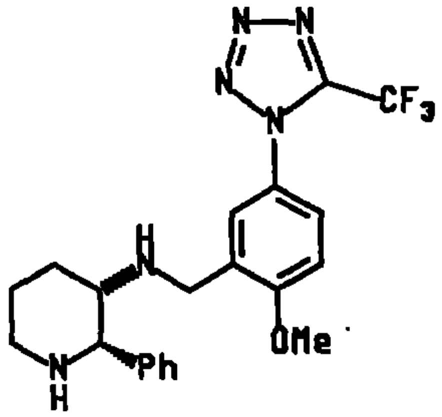
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

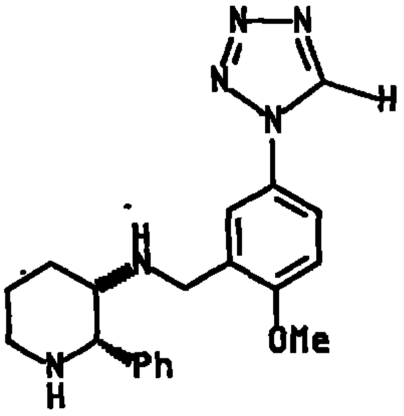
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

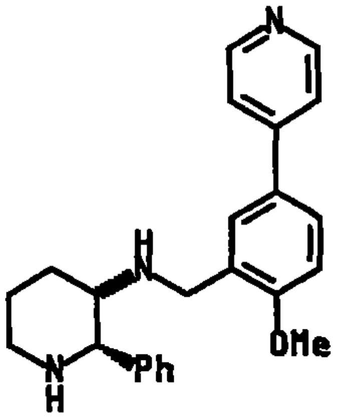
50135520.052199

262





and



09135520.052199

Detailed Description of the Invention

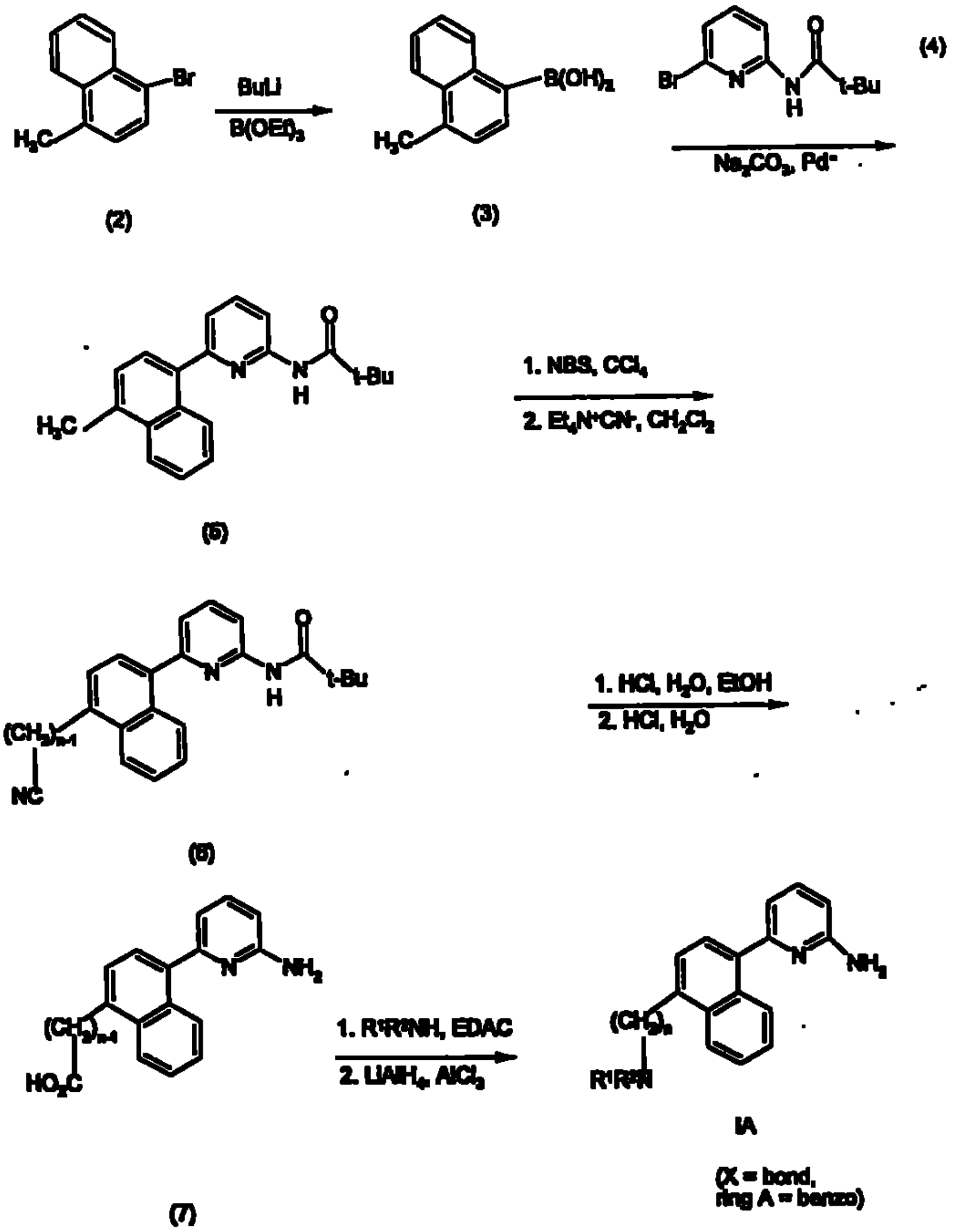
5 In the discussion that follows, formulas I, II, III, IV, V and VI are defined as set forth above in the Summary of the Invention.

Compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared as described below and in U.S. provisional application 60/057094, which was filed August 27, 1997 and is entitled "2-Aminopyridines Containing Fused Ring Substituents", and in the PCT application having the same title that was filed on May 5, 1998, which designates the United States and claims priority from provisional application 60/057094.

In Schemes 1-3 and the discussion of Schemes 1-3 that follow, all substituents are defined as they are defined above for compounds of the formula I.

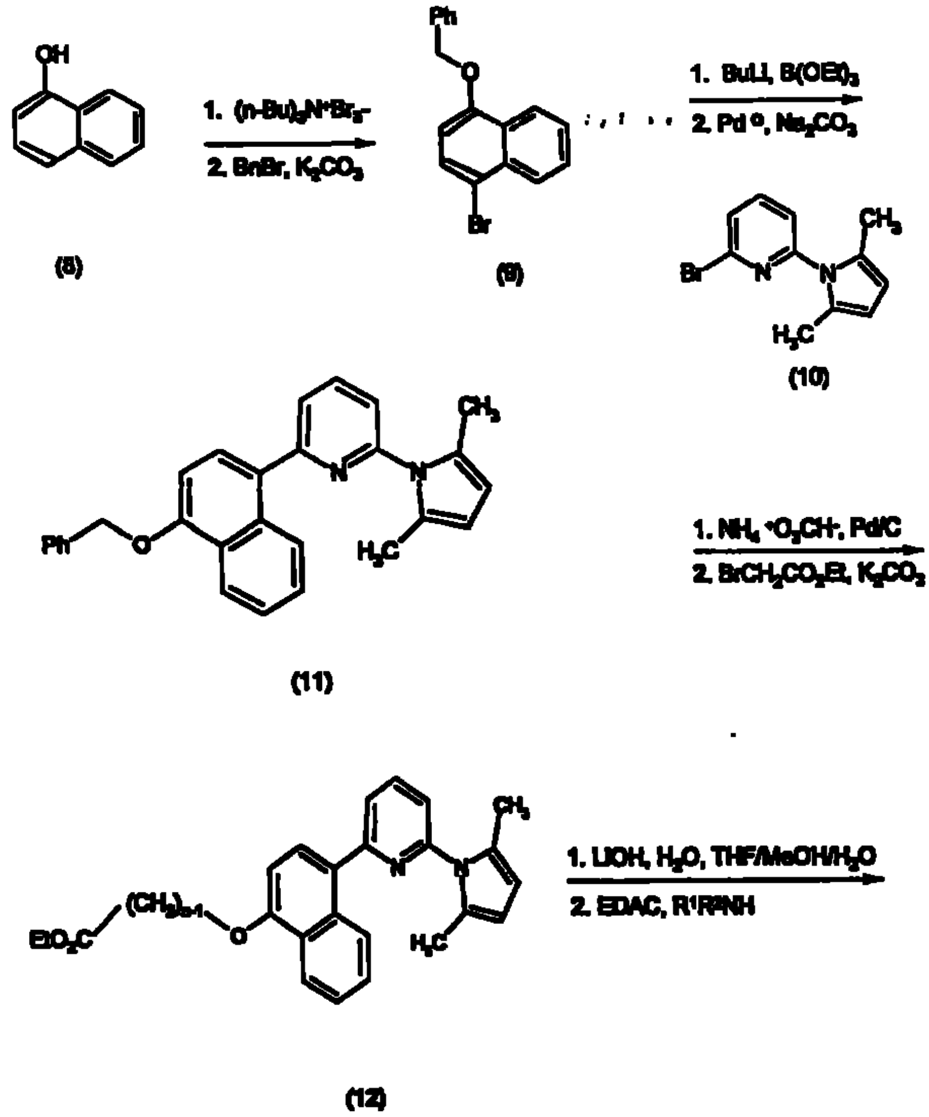
263

SCHEME 1



09135520.052199

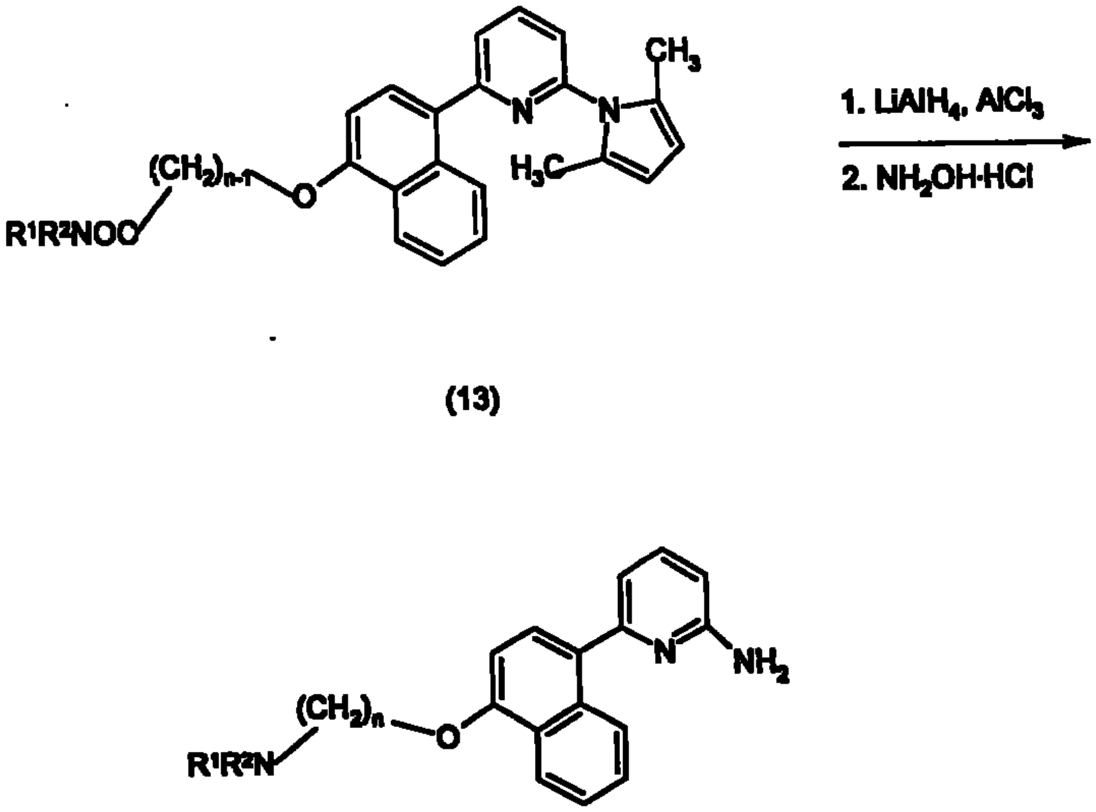
Scheme 2



60135520 . 521 6

265

Scheme 2 continued



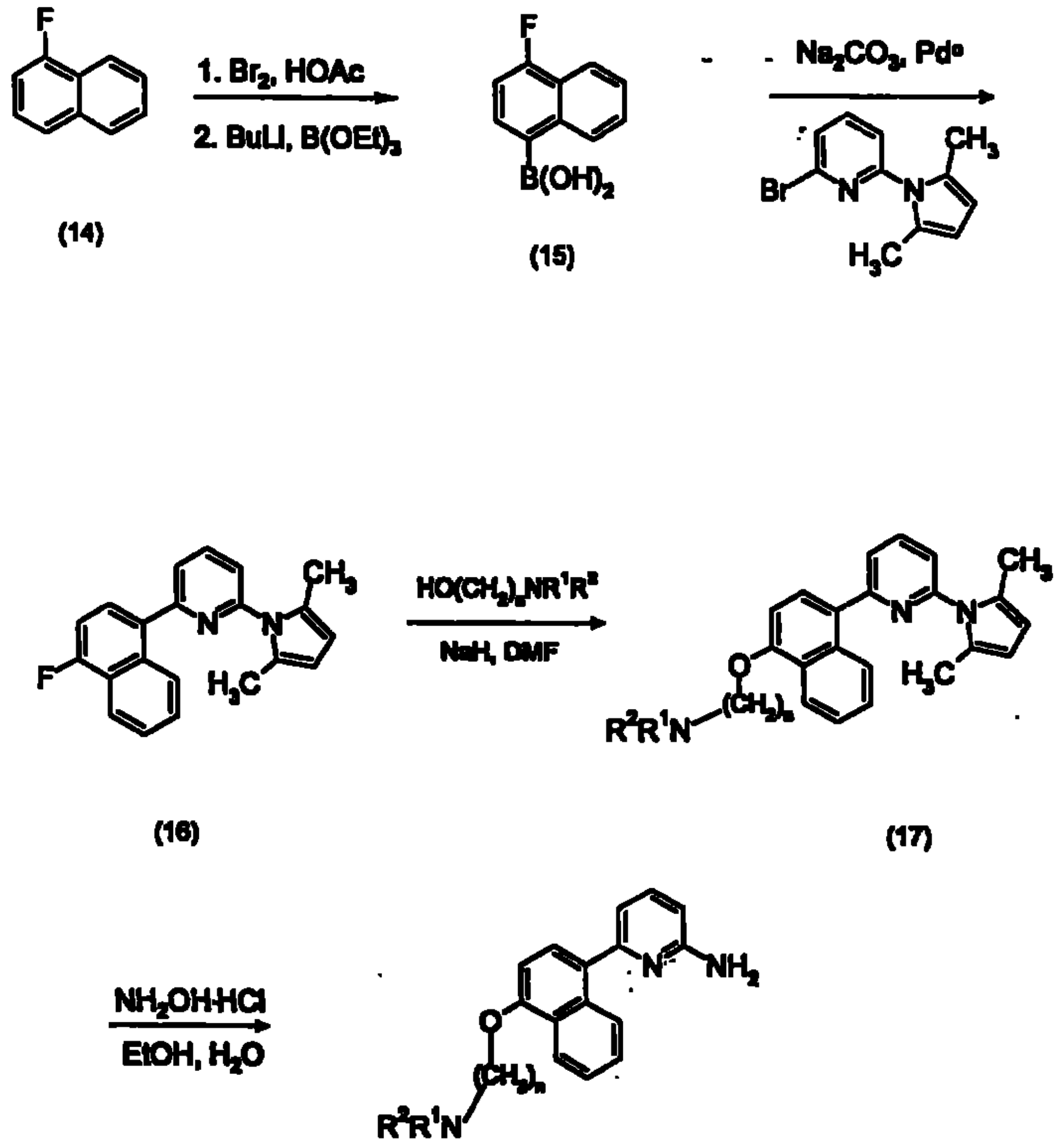
(13)

IB

(X = O, ring A = benzo)

266

Scheme 3



(14)

(15)

(16)

(17)

IB

(ring A = benzo,
X = O)

60135520.052199

Scheme 1 illustrates a method of preparing compounds of the formula I wherein X is a bond and ring A is benzo. Schemes 2 and 3 illustrate methods of preparing compounds of the formula I wherein X is oxygen and ring A is benzo. The starting materials used in the procedures of Schemes 1 and 2 are either commercially available, known in the art or readily obtainable from known compounds by methods that will be apparent to those skilled in the art.

Referring to Scheme 1, the compound of formula (2) is cooled to about -70°C in dry tetrahydrofuran (THF), and then a solution of n-butyl lithium is added to it. The resulting solution is then treated with triethyl borate and allowed to warm to room temperature to form the compound of formula (3).

The compound of formula (3) is reacted with the compound of formula (4) to form the compound of formula (5). This reaction is generally carried out in an aqueous ethanol solvent, in the presence of sodium carbonate and tetrakistriphenylphoshine palladium, at about the reflux temperature.

The compound of the formula (6) can be formed in the following manner. First, the compound of formula (5) is reacted with N-bromosuccinimide (NBS) and bis-(1-cyano-1-aza)-cyclohexane in carbon tetrachloride and refluxed for about 8 hours, with additional portions of the initiator being added at about 1, 2 and 4 hours. After evaporation of the solvent, the product of this reaction is reacted with triethylammonium cyanide in methylene chloride at about room temperature to form the compound of formula (6).

Saturation of a solution of the compound of formula (6) in ethanol with hydrogen chloride, followed by refluxing the mixture and then heating in aqueous hydrochloric acid, yields the compound of formula (7).

The compound of the formula (7) that is formed in the preceding step can be converted into the compound of formula IA in the following manner. First, the compound of formula (7) is reacted with the appropriate compound of the formula R^2R^1NH and N-ethyl-N-dimethylaminopropyl carbodiimide (EDAC) in the presence of a base. Examples of suitable bases are those selected from trialkylamines, alkali metal carbonates and alkaline earth metal carbonates. This reaction is typically conducted in a solvent such as acetonitrile, methylene chloride or N,N-dimethylformamide (DMF), at a temperature from about room temperature to about 100°C, preferably at about room temperature. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a catalytic additive such as N-hydroxysuccinamide or hydroxybenzotriazole.

The product of the foregoing reaction is then reduced using methods well known to those of skill in the art. For example, the reduction can be carried out using lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran, with or without aluminum chloride, or using borane methyl sulfide in tetrahydrofuran, at a temperature of about -78°C to about 0°C, preferably at about -70°C, to yield the desired compound of formula IA.

09135520.052199

Referring to scheme 2, the compound of formula (8) is reacted with tetrabutylammonium tribromide in 1,2-dichloroethane at about room temperature. The product of this reaction is then treated with benzyl bromide and potassium carbonate in a solvent such as acetonitrile, at about the reflux temperature of the reaction mixture, to form the compound of formula (9).

The compound of formula (9) is then converted into 1-benzyloxy-naphthalene-4-boronic acid by the procedure described above for preparing the boronic acid derivative of formula (3) in Scheme 1.

Reaction of 1-benzyoxy-napthalene-4-boronic acid with the compound of formula (10) in an ethanol solvent, in the presence of sodium carbonate and tetrakistriphenyl palladium, at about the reflux temperature of the reaction mixture, yields the compound of formula (11).

The compound of formula (11) can be converted into the compound of formula (13) using the following two step process. The compound of formula (11) is reacted with ammonium formate and ten percent palladium on carbon, in an ethanol solvent, at about the reflux temperature of the reaction mixture, to yield the analogous compound to that having formula (11), wherein the benzyloxy group of formula (11) is replaced with a hydroxy group. The compound of formula (12) is then formed by reacting the above hydroxy derivative with 2-bromoethylacetate and potassium carbonate in acetonitrile at about the reflux temperature of the reaction mixture.

Basic hydrolysis of the compound of formula (12), followed by reaction with N-ethyl-N-3-dimethylaminopropylcarbodiimide (EDAC) and the appropriate compound having the formula R^1R^2NH yields the desired compound of the formula (13). The base hydrolysis is typically carried out using an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide in a mixture of THF, methanol and water at about room temperature. The reaction with R^1R^2NH and EDAC is generally carried out using the procedure described above for the preparation of compounds of the formula IA from those of formula (7) in Scheme 1.

The compound of formula (13) can be converted into the desired compound of formula IB as follows. The compound of formula (13) is reduced to form the corresponding compound wherein the carbonyl group is replaced by a methylene group, after which the 2,5-dimethylpyrrolyl protecting group is removed. The reduction can be carried out using methods well known to those of skill in the art, for example, using lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran, with or without aluminum chloride, or using borane methyl sulfide in tetrahydrofuran, at a temperature of about -78°C to about 0°C, preferably at about -70°C.

Removal of the 2,5-dimethylpyrrolyl protecting group can be accomplished by reaction with hydroxylamine hydrochloride. This reaction is generally carried out in an alcoholic or aqueous alcoholic solvent, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature, for about 8 to about 72 hours.

Compounds of the formula I that are identical to those of formula IB but for the fact that ring A is other than benzo can be prepared in an analogous fashion, starting with the appropriate

60135520.05219

compound that is analogous to that of formula (8), wherein the unsubstituted benzo ring of formula (8) is replaced by a ring other than benzo that is within the definition of ring A.

Referring to Scheme 3, the known 1-fluoronaphthalene (14) is brominated with bromine in acetic acid at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture for about 1 to about 48 hours, and the bromide cooled to about -70°C in dry tetrahydrofuran (THF), and then a solution of n-butyl lithium is added to it. The resulting solution is then treated with triethyl borate and allowed to warm to room temperature to form the compound of formula (15). The compound of formula (15) is reacted with the compound of formula (4) to form the compound of formula (16). This reaction is generally carried out in an aqueous ethanol solvent, in the presence of sodium carbonate and tetrakistriphenylphoshine palladium, at about the reflux temperature. The compound of formula (16) is then treated with an alkali metal alkoxide prepared from a compound of the formula HO(CH$_2$)$_n$NR^{1}R^2 and sodium hydride in a polar solvent such as dimethylformamide, at a temperature from room temperature to 140°C for about 1 to about 48 hours. This reaction produces the corresponding compound of formula (17), which is then deblocked to remove the 2,5-dimethylpyrrolyl protecting group by reaction with hydroxylamine hydrochloride. This reaction is generally carried out in an alcoholic or aqueous alcoholic solvent, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature, for about 8 to about 72 hours.

Compounds of the formula I that are identical to those of formula IA and IB but for the fact that ring A is other than benzo can be prepared in an analogous fashion, starting with the appropriate starting materials that are analogous to those of formulas (2), (8) and (14), in Schemes 1, 2 and 3, respectively, wherein the unsubstituted benzo ring of such starting materials is replaced by a ring other than benzo that is within the definition of ring A.

The preparation of other compounds of the formula I not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

Compounds of the formula II and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared as described in published PCT patent application WO 97/36871, which designates the United States and was published on October 9, 1997. The foregoing application is incorporated herein by reference in its entirety.

Compounds of the formula III and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared as described below and in U.S. provisional patent application 60/057739 of John A. Lowe, III,

60135250.052199

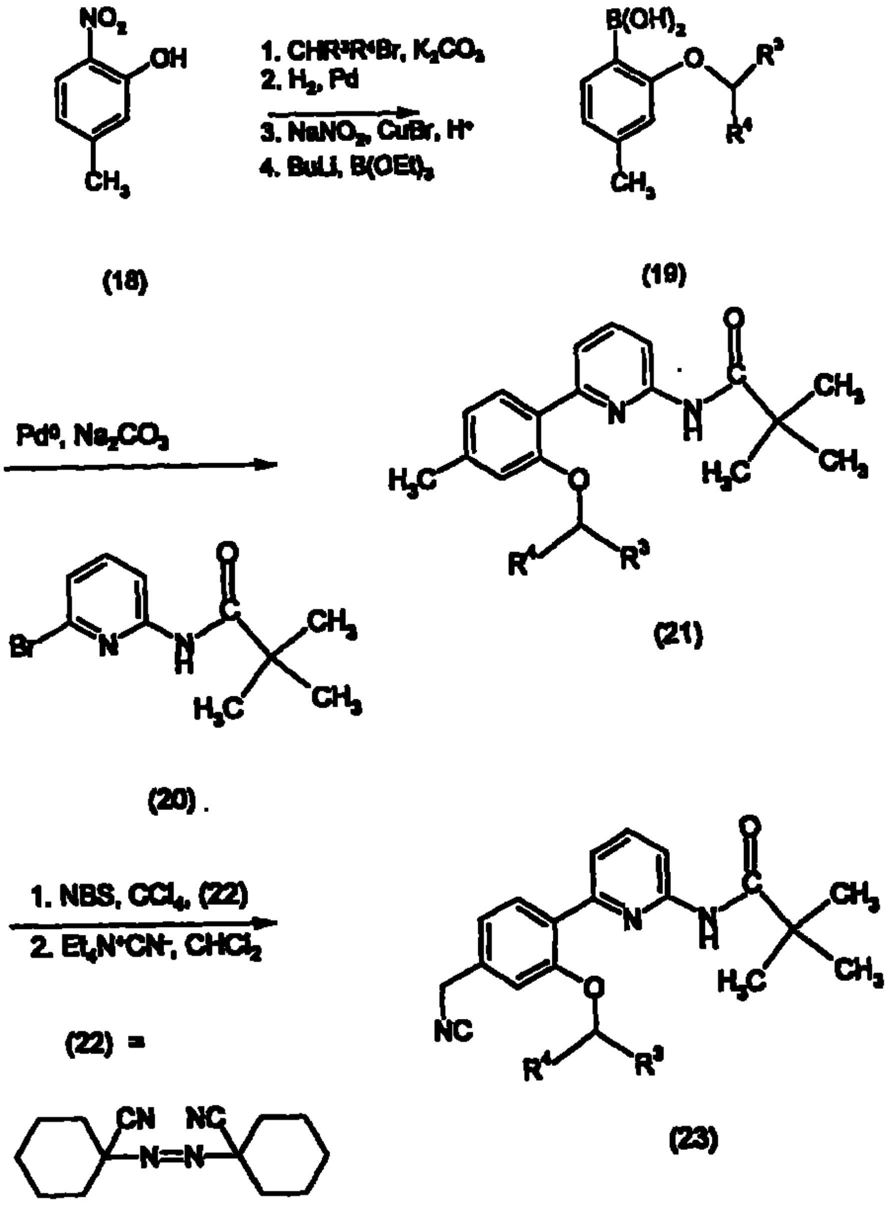
entitled "6-Phenylpyridin-2-yl-amine Derivatives", which was filed on August 28, 1997. The foregoing application is incorporated herein by reference in its entirety.

Schemes 4 and 5 below illustrate methods of preparing compounds of the formula III.

60135520.052199

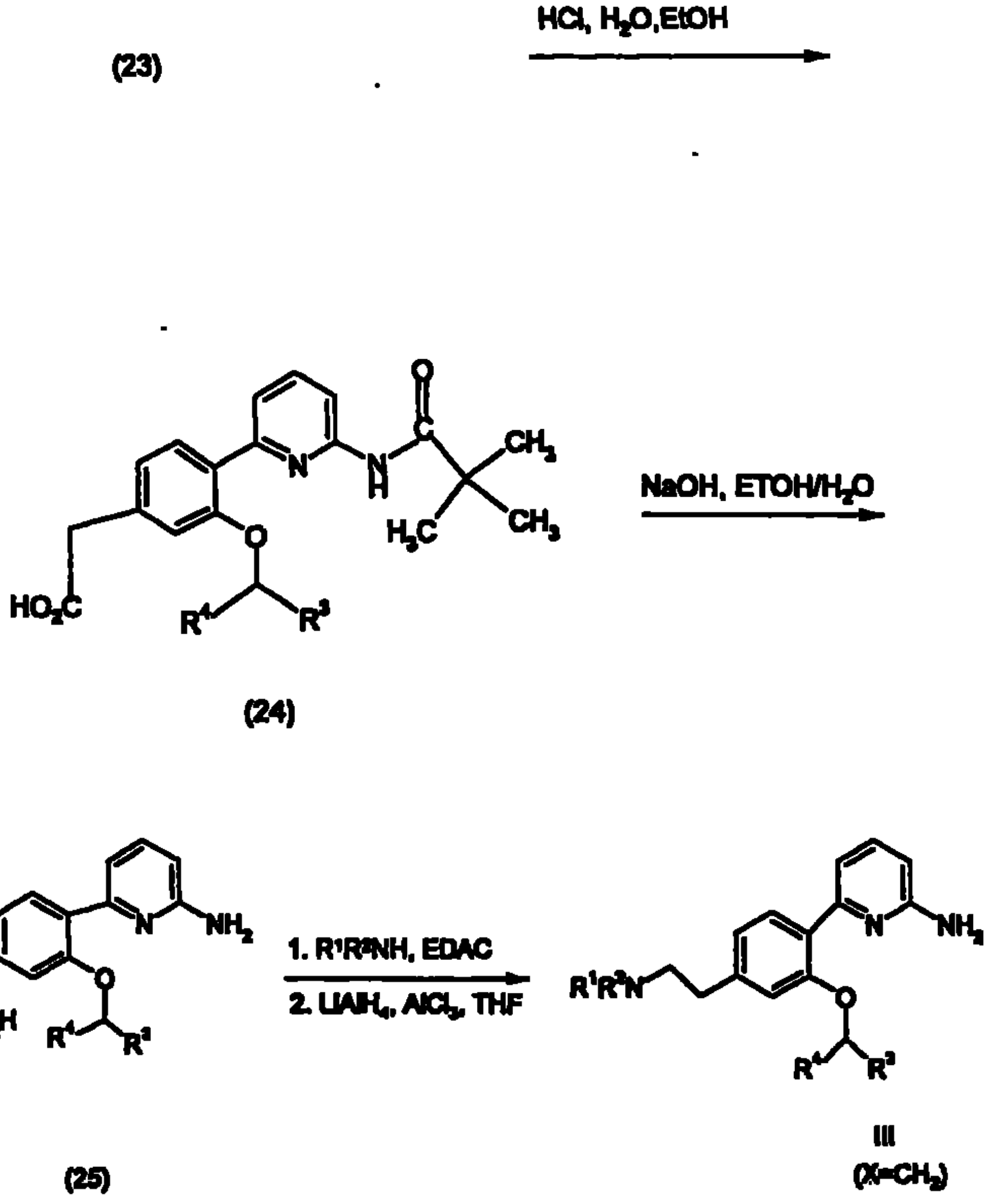
271

SCHEME 4



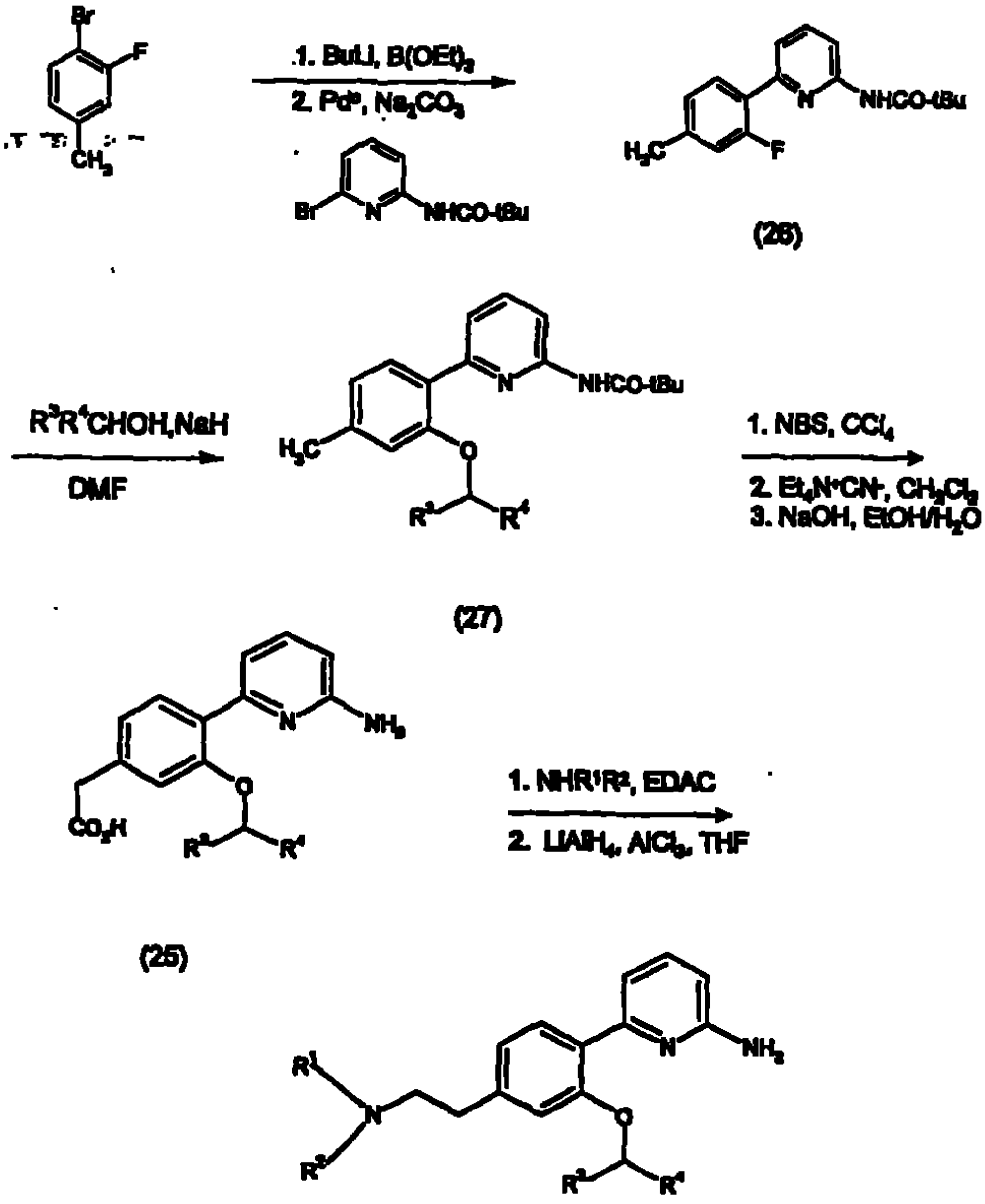
60135520.052199

SCHEME 4 (continued)



273

SCHEME 5



III

(X=CH$_2$)

09135520.052199

Referring to Scheme 4, the compound of formula (18) is reacted with a compound of the formula CHR^3R^4Br or CHR^3R^4I and potassium carbonate, in a solvent such as acetonitrile, at about the reflux temperature of the reaction mixture, to convert the hydroxy group of formula (18) into a group having the formula $-OCHR^3R^4$. The resulting compound is then reduced, at about room temperature, using hydrogen gas in the presence of 10% palladium on carbon, in an ethanol solvent, to form 3-$OCHR^3R^4$-4-aminotoluene, which is then reacted with sodium nitrite and cuprous bromide in concentrated sulfuric acid to form 3-$OCHR^3R^4$-4-bromotoluene.

The 3-$OCHR^3R^4$-4-bromotoluene produced in the foregoing reaction is then cooled to about -70°C in dry tetrahydrofuran (THF), and a solution of n-butyl lithium is added to it. The resulting solution is then treated with triethyl borate and allowed to warm to room temperature to form the compound of formula (19).

The compound of formula (19) is reacted with the compound of formula (20) to form the compound of formula (21). This reaction is generally carried out in an aqueous ethanol solvent, in the presence of sodium carbonate and tetrakistriphenylphosphine palladium, at about the reflux temperature of the reaction mixture.

The compound of the formula (23) can be formed in the following manner. First, the compound of formula (21) is reacted with N-bromosuccinimide (NBS) and bis-(1-cyano-1-aza)-cyclohexane (formula (22)) in carbon tetrachloride and refluxed for about 8 hours, with additional portions of the initiator being added at about 1, 2 and 4 hours. After evaporation of the solvent, the product of this reaction is reacted with triethylammonium cyanide in methylene chloride at about room temperature to form the compound of formula (23).

Saturation of a solution of the compound of formula (23) in ethanol with hydrogen chloride, followed by refluxing the mixture and then heating in aqueous hydrochloric acid, yields the compound of formula (24). Hydrolysis of the compound of formula VIII yields the corresponding compound of formula (25). The base hydrolysis is typically carried out using an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide in a mixture of ethanol and water at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent.

The compound of the formula (25) that is formed in the preceding step can be converted into the compound of formula III (wherein X is CH_2) in the following manner. First, the compound of formula (25) is reacted with the appropriate compound of the formula R^3R^4NH and N-ethyl-N-dimethylaminopropyl carbodiimide (EDAC) in the presence of a base. Examples of suitable bases are those selected from trialkylamines, alkali metal carbonates and alkaline earth metal carbonates. This reaction is typically conducted in a solvent such as acetonitrile, methylene chloride or N,N-dimethylformamide (DMF), at a temperature from about room temperature to about 100°C, preferably at about room temperature. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a catalytic additive such as N-hydroxysuccinamide or hydroxybenzotriazole.

The product of the foregoing reaction is then reduced using methods well known to those of skill in the art. For example, the reduction can be carried out using lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran, with or without aluminum chloride, or using borane methyl sulfide in tetrahydrofuran, at a temperature of about -78°C to about 0°C, preferably at about -70°C, to yield the desired compound of formula III (wherein X is CH_2).

Referring to Scheme 5, 4-bromo-3-fluorotoluene is first converted to the boronic acid derivative and then coupled to 6-bromo-2-(t-butylcarbonylamino)pyridine to form compound of the formula (26) in the following manner. A halogen-metal exchange reaction is carried out on 3-fluoro-4-bromotoluene in tetrahydrofuran, ether, dimethoxyethane, hexane or another suitable ethereal or hydrocarbon solvent, at a temperature from -100°C to about room temperature, using butyl lithium or another suitable alkyl lithium reagent, followed by reaction with a borate triester such as triethyl or triisopropyl borate, for about 1 to about 48 hours at a temperature from about -100°C to about the reflux temperature. The intermediate boronic acid derivative is then converted into the compound of formula (26) in an aqueous ethanol solvent, in the presence of sodium carbonate and tetrakistriphenylphosphine palladium, at about the reflux temperature of the reaction mixture, using 6-bromo-2-(t-buylcarbonylamino)pyridine as the coupling partner. The compound of formula (26) is then converted into a compound of the formula (27) by displacement of the fluoro group from the alcohol with a suitable alkoxide, which is formed in a solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran or dioxane, and a metal hydride such as sodium hydride, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature, for a period of about 5 minutes to about 5 hours. The reaction with the compound of formula (26) is carried out in this reaction system at a temperature from room temperature to about the reflux temperature for a period from about 1 to about 48 hours.

The compound of formula (27) is then converted into the corresponding compound of the formula (25) in the following manner. First, the compound of formula (27) is reacted with N-bromosuccinimide (NBS) and bis-(1-cyano-1-aza)-cyclohexane (formula (22) in Scheme 4) in carbon tetrachloride and refluxed for about 8 hours, with additional portions of the initiator being added after about 1, 2 and 4 hours, to brominate the methyl group of such compound. After evaporation of the solvent, the product of this reaction is reacted with triethylammonium cyanide in methylene chloride at about room temperature to form the corresponding compound wherein the bromo substituent is replaced by cyano. The resulting cyano derivative is then hydrolyzed to form the corresponding compound of formula (25). The base hydrolysis is typically carried out using an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide in a mixture of ethanol and water at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent.

The compound of the formula (25) that is formed in the preceding step can be converted into the compound of formula I in the following manner. First, the compound of formula (25) is reacted with the appropriate compound of the formula R^2R^1NH and N-ethyl-N-dimethylaminopropyl

09135520 .052199

carbodiimide (EDAC) in the presence of a base. Examples of suitable bases are those selected from trialkylamines, alkali metal carbonates and alkaline earth metal carbonates. This reaction is typically conducted in a solvent such as acetonitrile, methylene chloride or N,N-dimethylformamide (DMF), at a temperature from about room temperature to about 100°C, preferably at about room temperature. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a catalytic additive such as N-hydroxysuccinamide or hydroxybenzotriazole.

The product of the foregoing reaction is then reduced using methods well known to those of skill in the art to yield the desired compound of formula III (wherein X is CH_2). For example, the reduction can be carried out using lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran, with or without aluminum chloride, or using borane methyl sulfide in tetrahydrofuran, at a temperature of about -78°C to about 0°C, preferably at about -70°C.

Compounds of the formula III wherein X is CHOH can be prepared using a procedure analogous to that described in Example 1 of this application. Compounds of the formula I wherein X is part of a five or six membered saturated ring may be prepared using a procedure analogous to that described in Example 2.

The starting materials used in the procedures of Schemes 4 and 5 are either commercially available, known in the art or readily obtainable form known compounds by methods that will be apparent to those skilled in the art.

The preparation of other compounds of the formula III not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

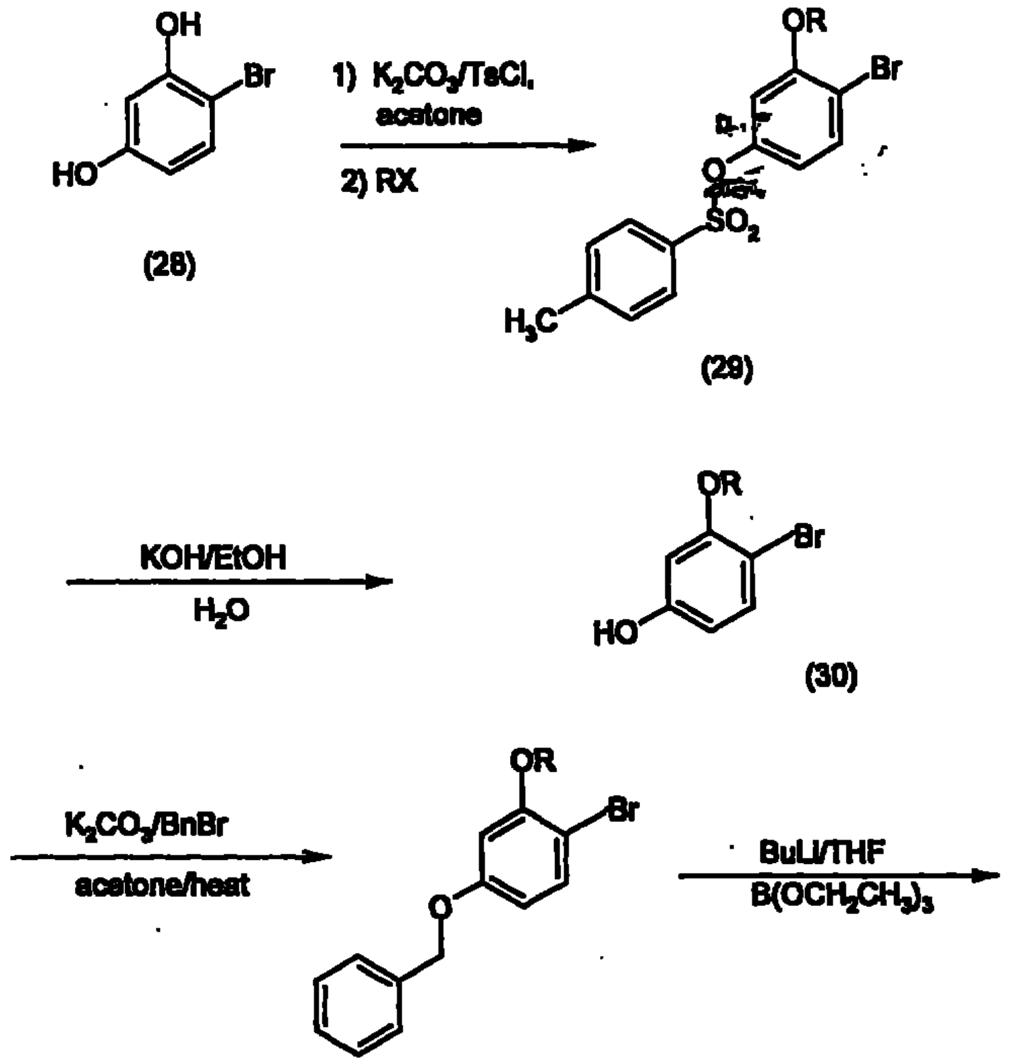
In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable; and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

Compounds of the formula IV and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared as described in PCT patent application PCT/IB98/00112, entitled "4-Amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substituted-pyridines", which designates the United States and was filed on January 29, 1998. The foregoing application is incorporated herein by reference in its entirety.

Schemes 6-14 below illustrate methods of preparing compounds of the formula IV.

09125520 . 052199

SCHEME 6



(28)

(29)

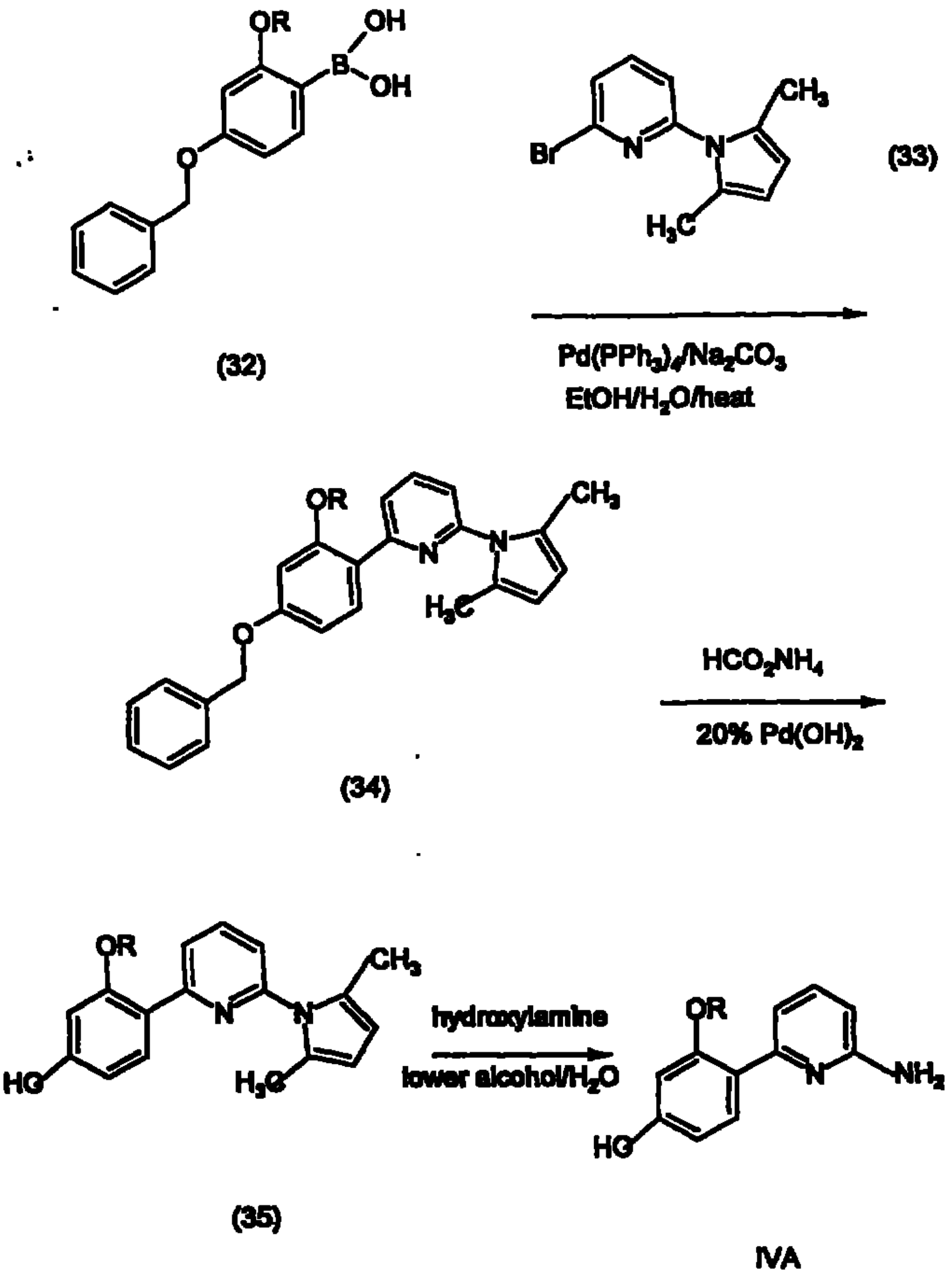
(30)

(31)

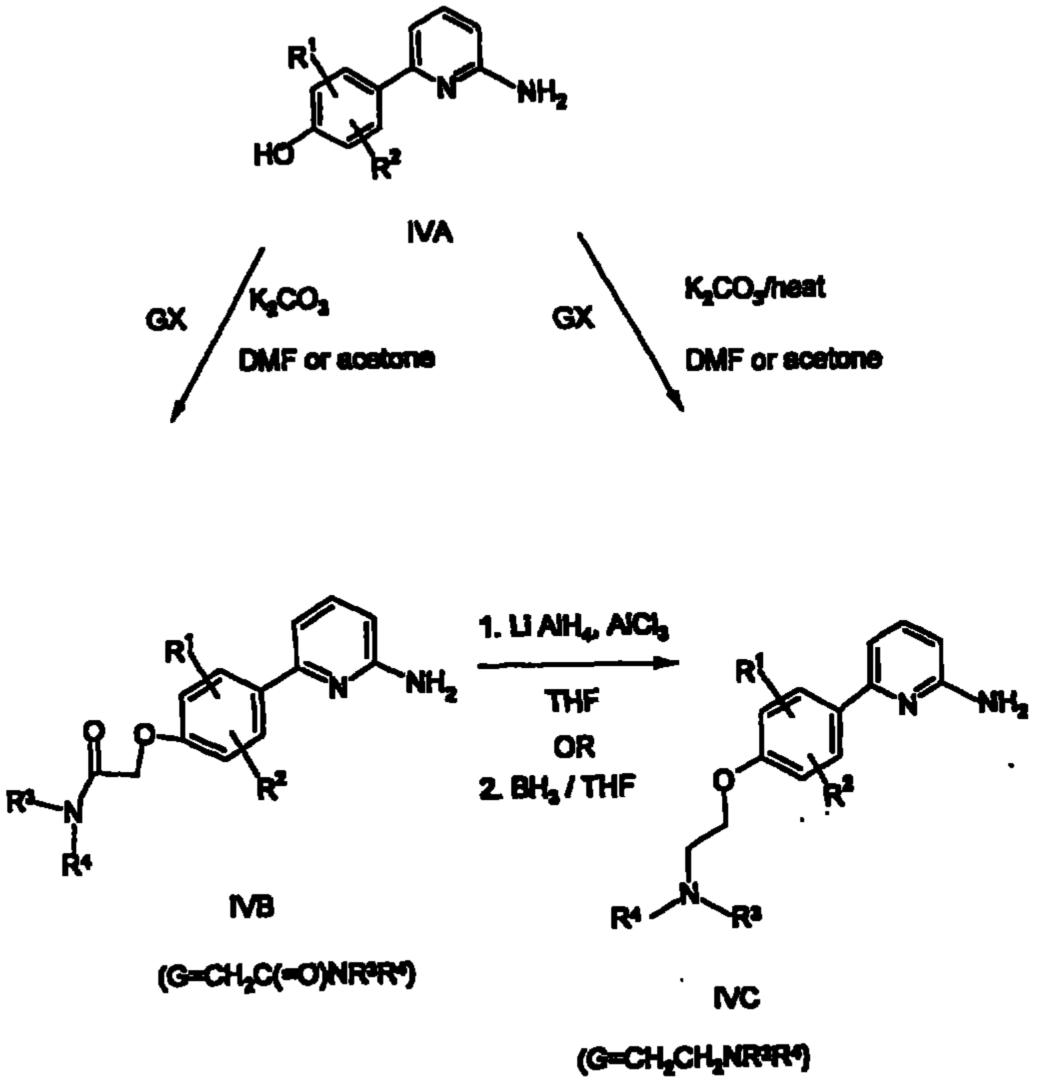
09135520.052199

278

SCHEME 6 CONTINUED

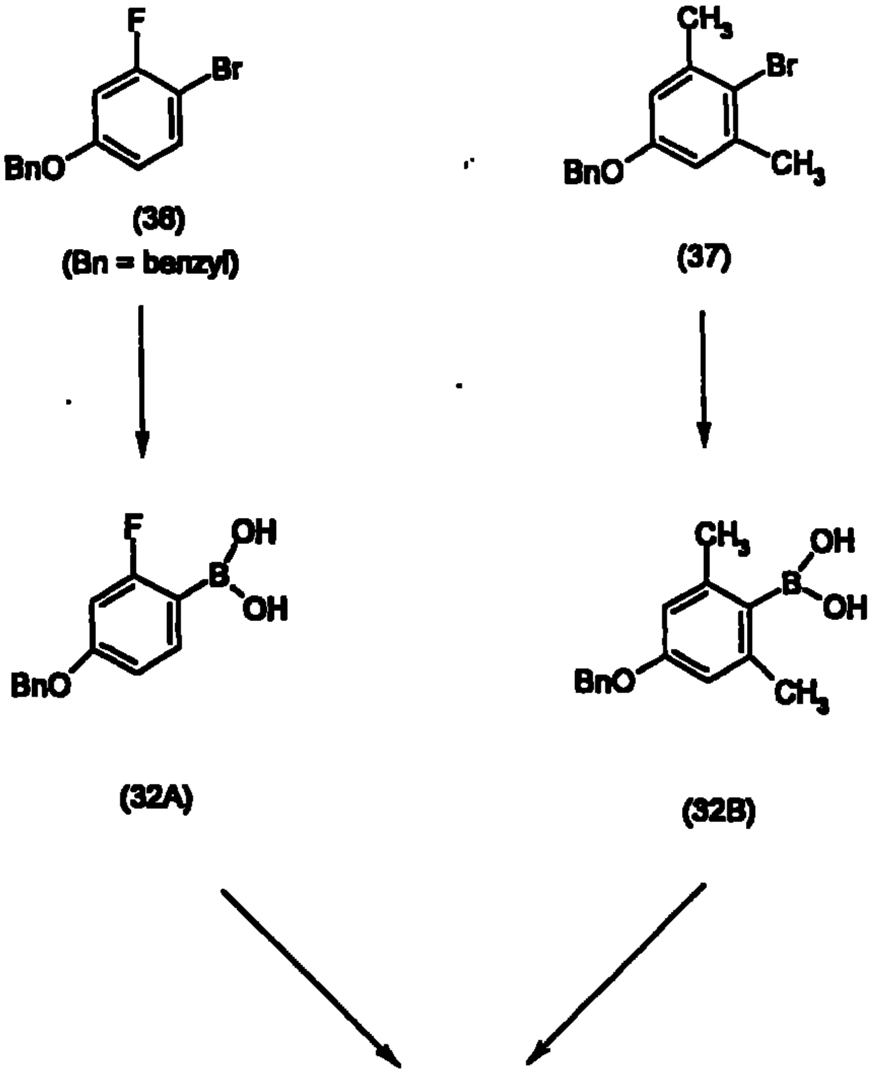


SCHEME 7


R1
HO
R2
N
NH2
IVA
GX
K2CO3
DMF or acetone
GX
K2CO3/heat
DMF or acetone
R1
O
R3
N
R4
R2
N
NH2
IVB
(G=CH2C(=O)NR3R4)
1. Li AlH4, AlCl3
THF
OR
2. BH3 / THF
R1
O
R2
N
NH2
N
R4
R3
IVC
(G=CH2CH2NR3R4)

280

SCHEME 8



(36)
(Bn = benzyl)

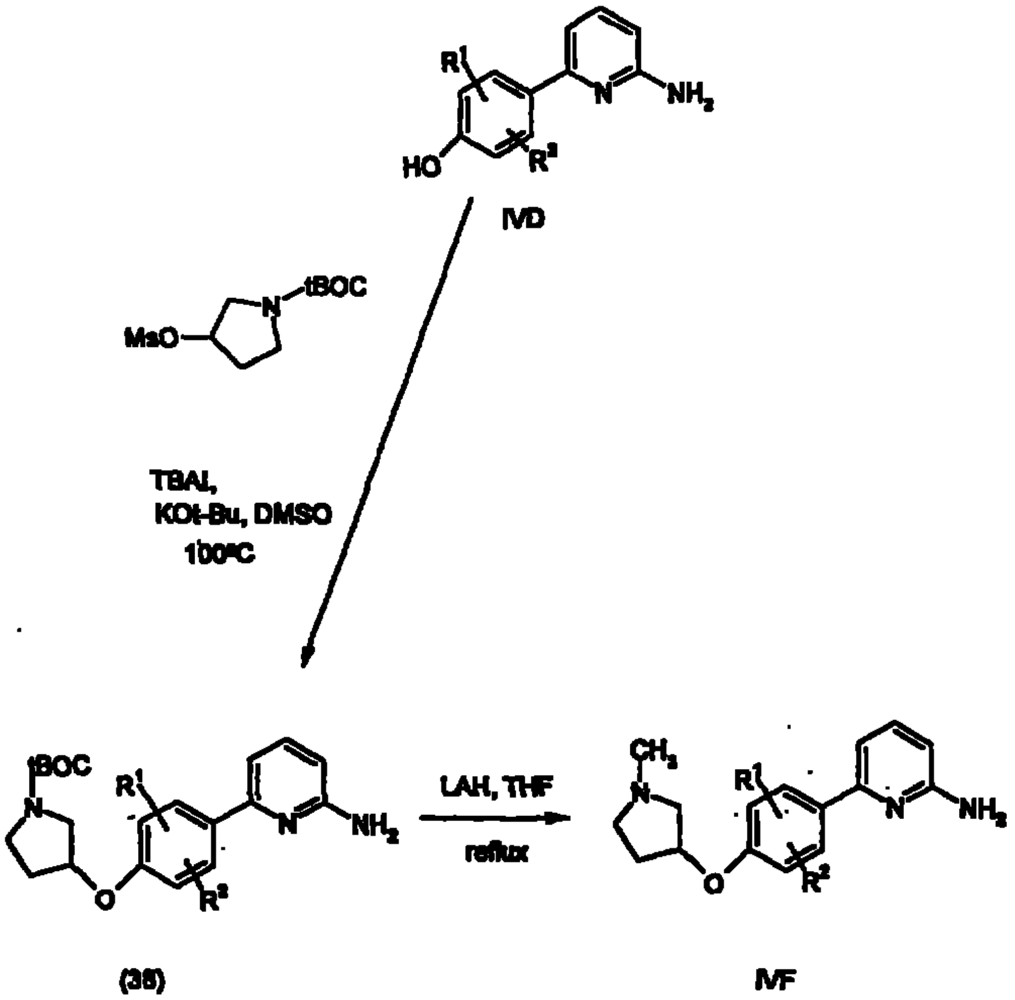
(37)

(32A)

(32B)

CONTINUE AS
WITH COMPOUND
(32) IN SCHEME 1

SCHEME 9

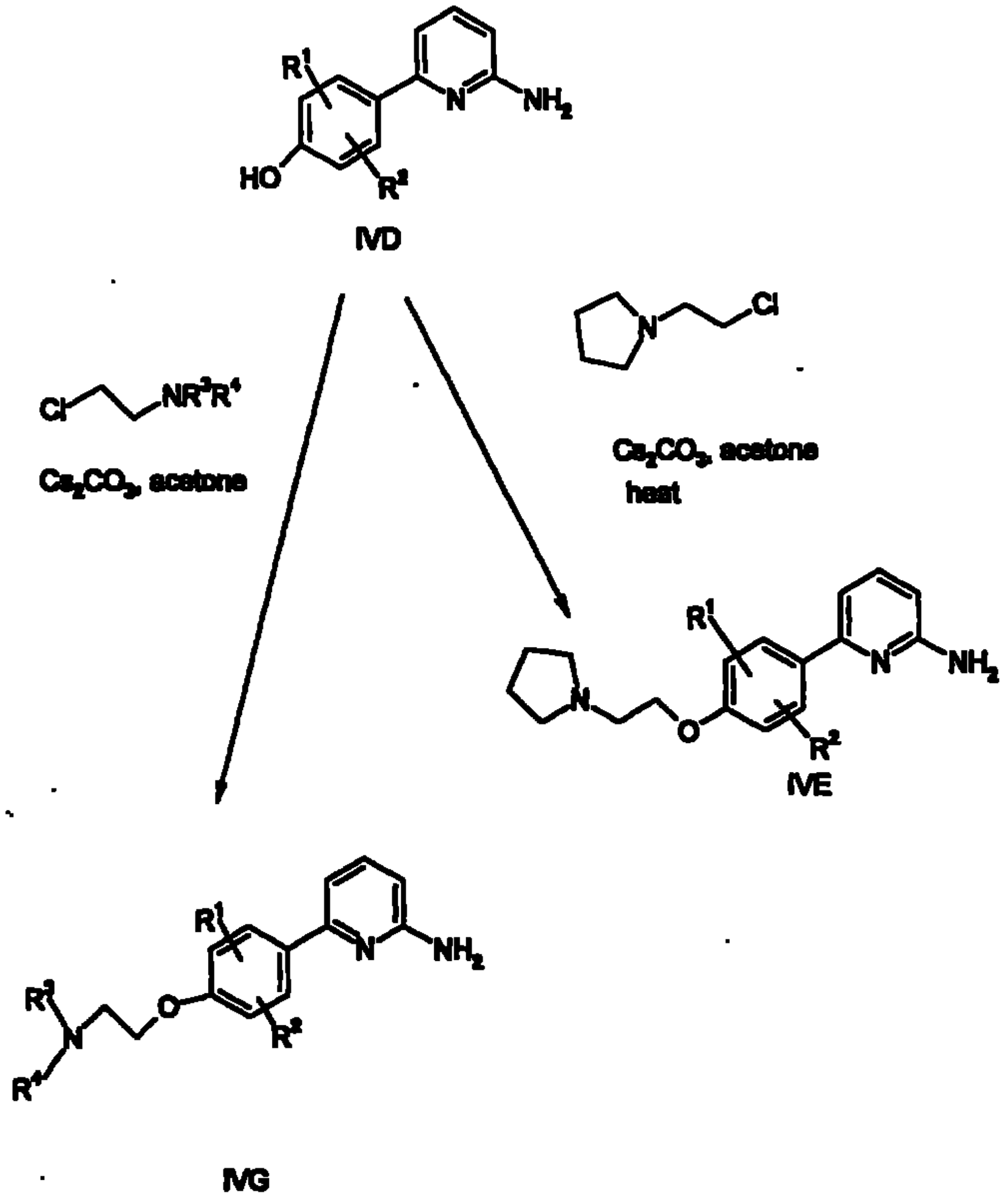


09135520 .052101

282

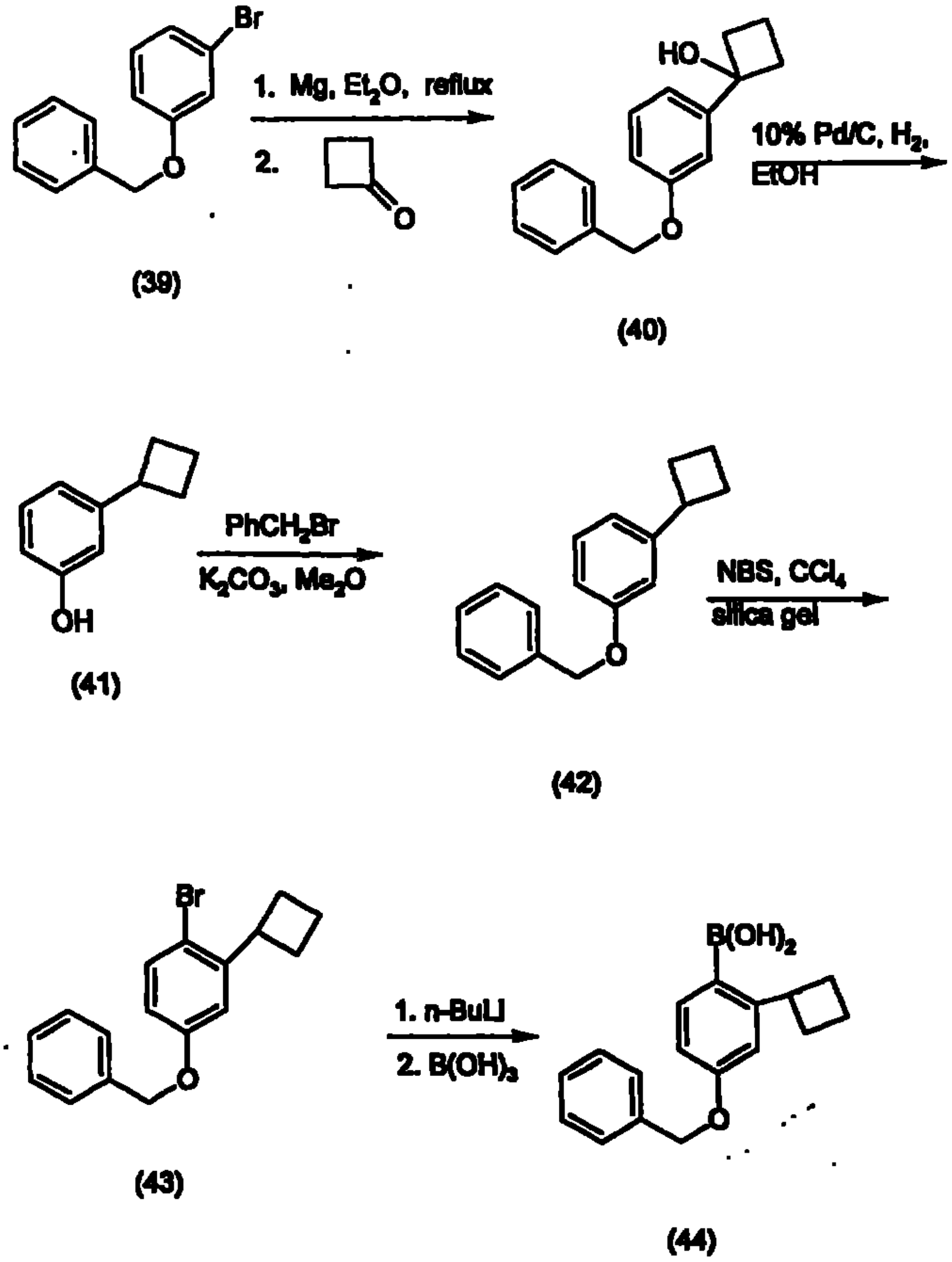
60135520.052199

SCHEME 10



283

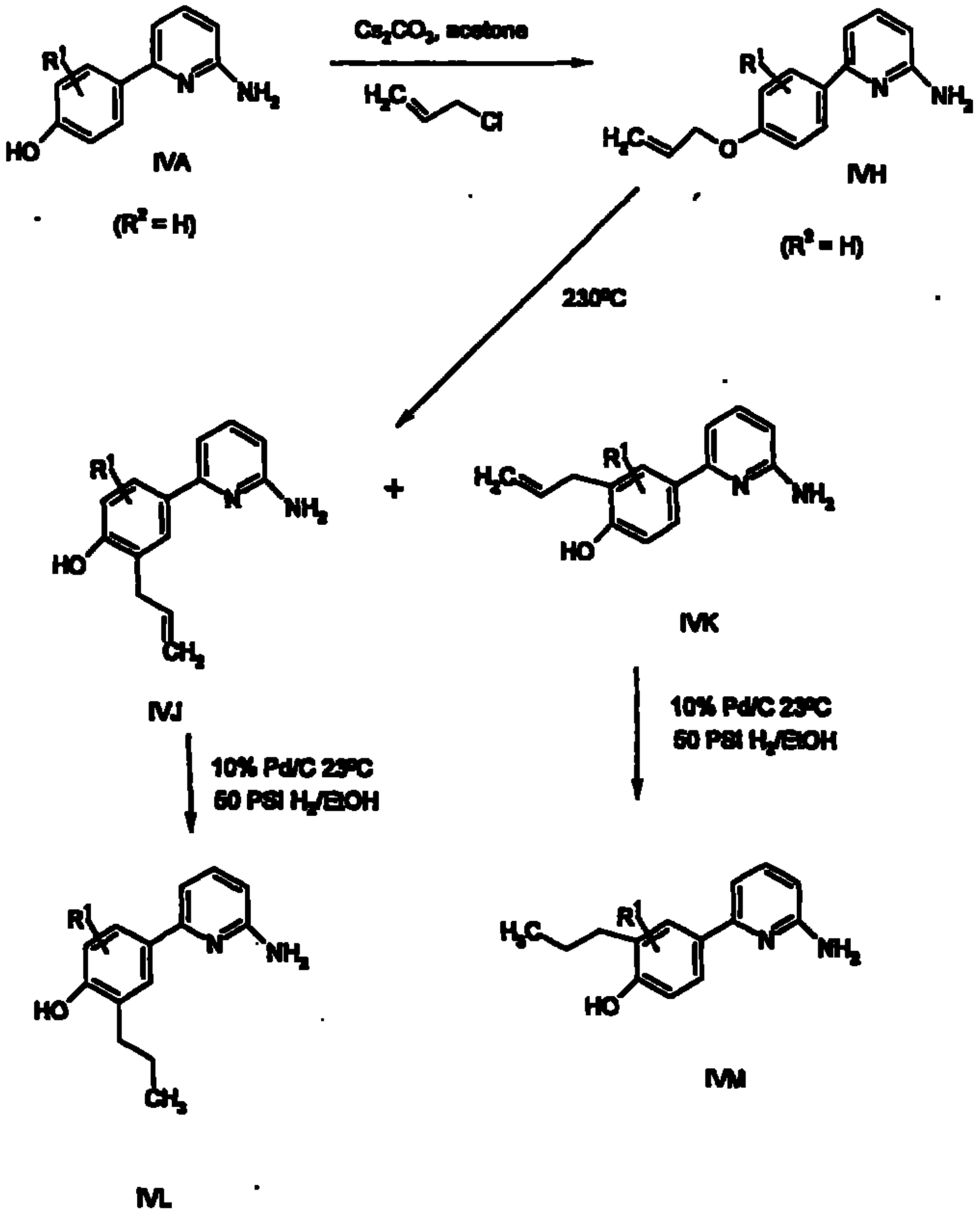
SCHEME 11



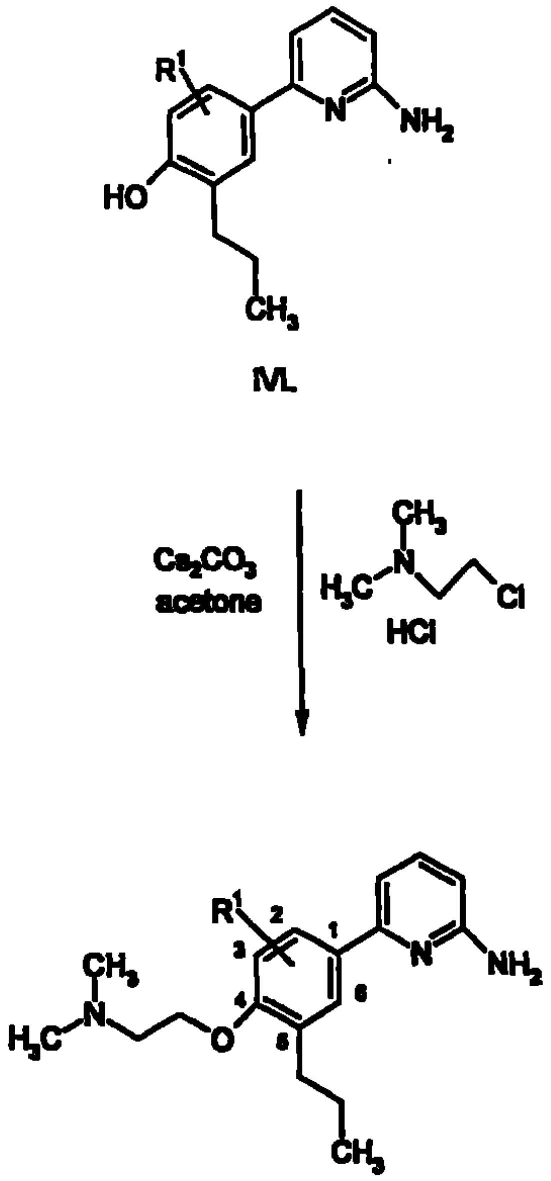
284

60135520 . 052199

SCHEME 12



SCHEME 12 CONTINUED



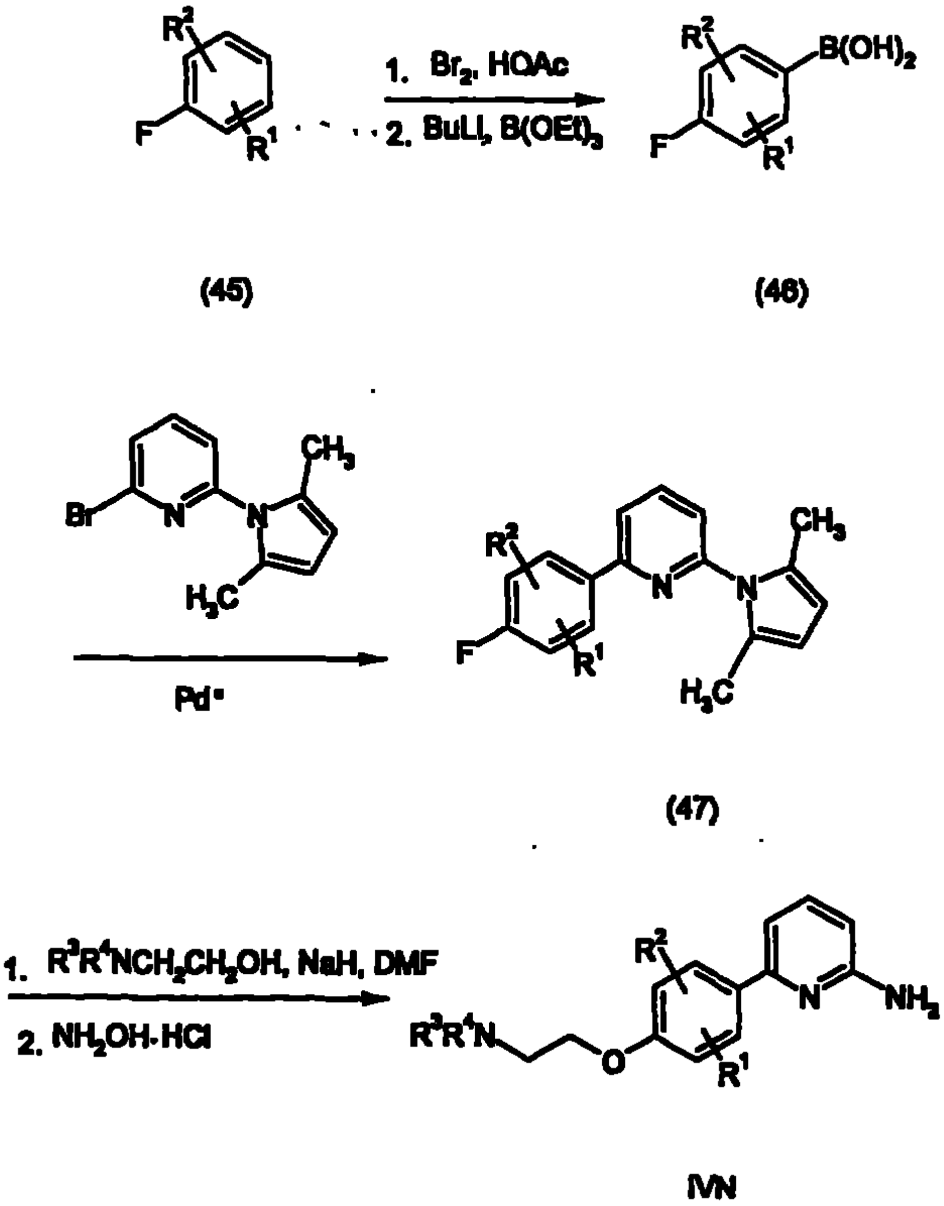
IVL

IVL′

286

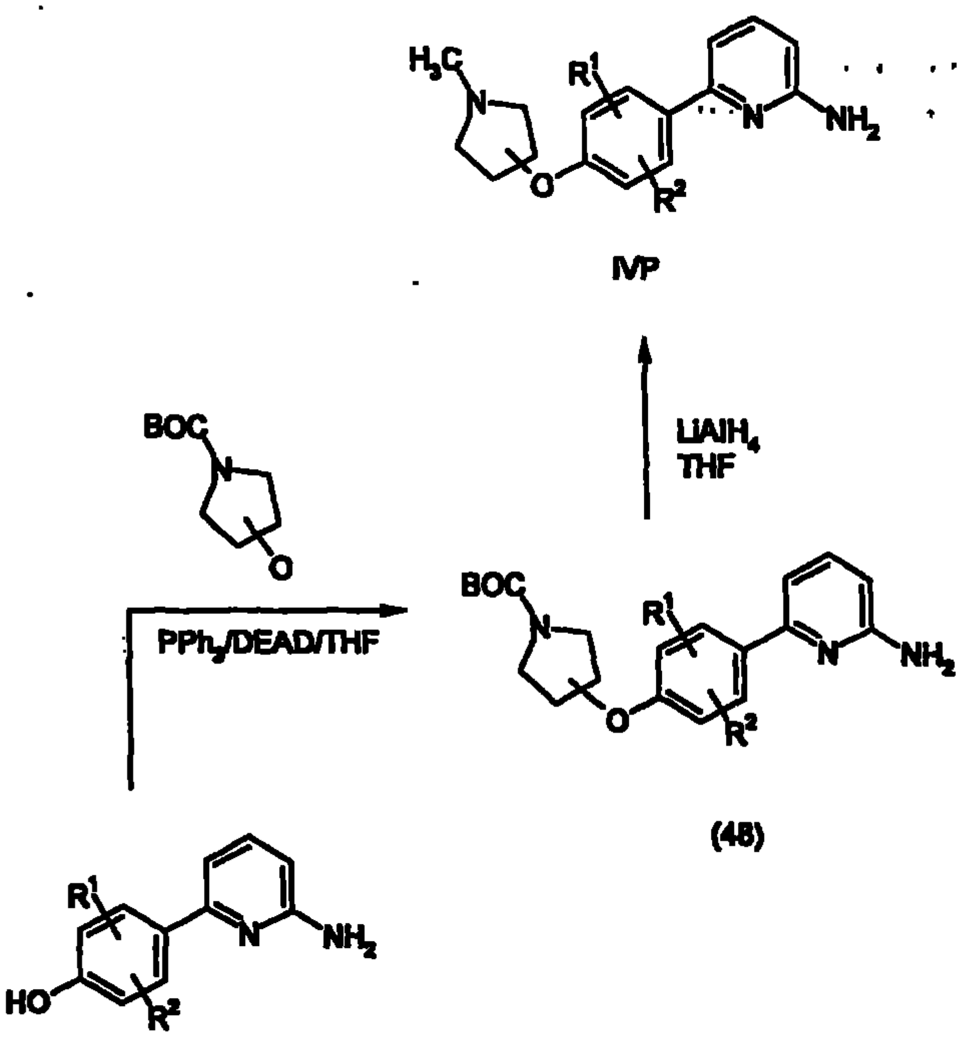
09135520.052199

SCHEME 13



(45) (46) (47) IVN

SCHEME 14



IVP

(48)

IVA

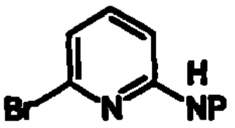
288

Scheme 6 illustrates a method for preparing compounds of the formula I wherein G is hydrogen, R^1 is -OR wherein R is (C$_1$-C$_6$)alkyl and R^2 is hydrogen. These compounds are referred to in Scheme I as compounds of the formula "IA".

Referring to Scheme 6, the compound of formula (28) is reacted with excess potassium carbonate and one equivalent of tosyl chloride in acetone, at a temperature from about 0°C to about 80°C, preferably at the reflux temperature of the reaction mixture. A compound of the formula RX, wherein R is (C$_1$-C$_6$)alkyl and X is iodo, chloro or bromo, is then added to the reaction mixture and the mixture is allowed to react at a temperature ranging from about 0°C to about 80°C, preferably at the reflux temperature of the mixture. This reaction yields a compound of the formula (29). The compound of formula (29) is then converted into the corresponding compound of formula (30) by reacting it with potassium hydroxide in ethanol, using water as the solvent. This reaction can be carried out at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture. Preferably, the reaction mixture is heated to reflux and allowed to react at that temperature.

The compound of formula (30) is then reacted with potassium carbonate and benzyl bromide in acetone, at a temperature from about room temperature to about 80°C, to form the corresponding compound of formula (31). Preferably, the reaction is conducted at about the reflux temperature. Reaction of the resulting compound of formula (31) with butyl lithium in tetrahydrofuran (*THF*) at about -78°C, followed by the addition of triethyl borate and allowing the reaction mixture to warm to ambient temperature, yields the corresponding phenylboronic acid derivative of formula (32).

Reacting the phenylboronic acid derivative of formula (32) with 2-bromo-6-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-pyridine (33), sodium carbonate and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in ethanol/water or THF/water, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature, yields the corresponding compound of formula (34). Alternatively, the reactant of formula (33) can be replaced with another compound of the formula



(33A)

wherein *P* is a nitrogen protecting group such as trityl, acetyl, benzyl, trimethylacetyl, t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, trichloroethyloxycarbonyl or another appropriate nitrogen protecting group and wherein the hydrogen that is bonded to the protected nitrogen is absent when P is a protecting group that forms a ring with the protected nitrogen, as in the case of *P* = 2,5-dimethylpyrrolyl. Such protecting groups are well known to those of skill in the art. The

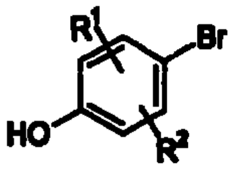
09135520.052199

289

above compounds of the formula (33A) are either commercially available, known in the scientific literature or easily obtaining using well known methods and reagents.

The benzyl substituent can be removed from the compound of formula (34) by reacting such compound with ammonium formate in water or a lower alcohol solvent, or in a mixture of one or more of these solvents, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture. This reaction is preferably carried out at the reflux temperature in the presence of about 20% palladium hydroxide on carbon. The resulting compound of formula (35) is then converted into the desired compound of formula IVA by reacting it with hydroxylamine in a solvent selected from water, lower alcohols and mixtures of these solvents, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent, preferably at about the reflux temperature.

The procedure of Scheme 6 can also be used to make compounds of the formula IV wherein R^1 and R^2 are other than as specified above and depicted in the scheme. This can be accomplished by using a compound of the formula



(30)'

as the starting material and then carrying out the series of reactions, as described above, that are represented in Scheme 6 as reactions (30)→(31)→(32)→(33)→(34)→(35)→(IVA).

Scheme 7 illustrates a method for preparing compounds of the formula IV wherein G is hydrogen into the corresponding compounds of formula IV wherein G is other than hydrogen.

Referring to Scheme 7, a compound of the formula IVA can be converted into the corresponding compound of formula IVC by reacting it with the compound of the formula GX, wherein X is iodo, chloro, or bromo, and G is $CH_2CH_2NR^3R^4$, and potassium carbonate in either dimethylformamide (DMF) or acetone at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the mixture, preferably at about the reflux temperature. Compounds of the formula IVC can also be formed, as illustrated in Scheme 7, as by first preparing the corresponding compounds of formula IVB and then converting them, if so desired, into the corresponding compounds of formula IVC. Compounds of formula IVB can be formed by reacting the corresponding compounds of formula IVA with a compound of the formula GX, wherein X is defined as above and G is $CH_2C(=O)NR^3R^4$, and potassium carbonate, in either DMF or acetone, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture. This reaction also is preferably carried out at about the reflux temperature.

The resulting compounds of formula of IVB can be converted into the corresponding compounds of formula IVC by reacting them with lithium aluminum hydride and aluminum chloride in a THF solvent, or with borane in THF. Other aluminum hydride reducing agents can also be

290

used, such as diisobutyl aluminum hydride. Diborane can also be used. This reaction is generally carried out at temperatures ranging from room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, and is preferably carried out at the reflux temperature. Other appropriate solvents include other organic ethers such as ethyl ether, dioxane and glyme, THF is preferred solvent.

Scheme 8 illustrates how certain compounds of the formula IV having different substituents R^1 and R^2 than are depicted in the processes of Scheme 6 can be prepared. Such compounds are prepared by a process similar to that depicted in Scheme 6, with the exception that the processes of Scheme 6 involved in the synthesis of compound (32) are replaced with those depicted in Scheme 8. Specifically, referring to Scheme 8, when R^2 is hydrogen and R^1 is fluoro at the ortho position, the compound of formula (36) is converted to the corresponding phenylboronic acid in a manner analogous to the conversion of compounds of the formula (31) into those of the formula (32) in Scheme (6). The resulting phenylboronic acid derivative is referred to in Scheme 8 as compound (32A). Similarly, as shown in Scheme 8, compounds of the formula IV wherein R^1 and R^2 are both methyl and are both at an ortho position relative to the pyridine ring, may be prepared by converting the compound of formula (37), as shown in Scheme 8, into the corresponding phenylboronic acid derivative designated as compound (32B), in a matter analogous to the conversion of compounds of formula (31) into those of the formula (32) in Scheme 6. The compounds of formulas (32A) and (32B) can then be transformed into the desired corresponding compounds of the formula IV using procedures analogous to those shown in Scheme 6.

60135520.052219

Scheme 9 exemplifies methods of preparing compounds of the formula IV wherein G is NR^3R^4 and NR^3R^4 forms an N-methylpyrrolin-2-yl ring. Compounds of the formula IV wherein G is NR^3R^4 and NR^3R^4 forms other nitrogen containing rings can be prepared in an analogous fashion. Referring to Scheme 9, the compound of formula IVD is allowed to react with 3-methanesulfonyloxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester to form the compound of formula (38). Other nitrogen protecting groups such as $-C(=O)OCH_2C_6H_5$ and COOR (wherein R is benzyl, phenyl, t-butyl or a similar group) can be used to protect the pyrrolidine nitrogen. Also, the mesylate leaving group can be replaced with another appropriate leaving group. Preferably, a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide (TBAI) is added to the reaction mixture. This alkylation reaction is typically carried out in the presence of an alkali metal alkoxide, preferable potassium tert-butoxide, in a high boiling polar organic solvent such as dimethylsulfoxide (DMSO) or DMF, preferably DMSO. The reaction temperature can range from about 50°C to about 100°C, and is preferably about 100°C.

Reduction of the compound of formula XII yields the compound of formula IVF. This reduction is preferably accomplished using lithium aluminum hydride as the reducing agent and tetrahydrofuran (THF) or another organic ether (e.g., ethyl ether or glyme) as the solvent. Other aluminum hydride reducing agents can also be used, such as diisobutyl aluminum hydride. Diborane can also be used. The foregoing reaction is generally conducted at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature.

As illustrated in Scheme 10, alkylation of the compound of formula IVD with 1-(2-chloroethyl)-pyrrolidine yields the compound of formula IVE. This reaction is generally conducted in the present of a base such as cesium carbonate, potassium carbonate, or sodium carbonate, preferably cesium carbonate, in a solvent such as acetone, DMSO or acetonitrile, preferably acetone, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature, preferably at about the reflux temperature.

Compounds of the formula IV wherein NR^3R^4 do not form a ring can also be prepared by the method illustrated in Scheme 10 and described above for the formation of the compound of formula IVE. Structural formula IVG, depicted in Scheme 5, includes such compounds.

Scheme 11 illustrates a method of preparing the benzeneboronic acid intermediates use in the syntheses described in Schemes 6 and 8 above wherein the benzene ring of the benzeneboronic acid contains a cycloalkyl substituent. Such intermediates can be used in the processes of Schemes 6 and 8 to form compounds of the formula IV wherein one or both of R^1 and R^2 are cycloalkyl groups. Referring to Scheme 11, the compound of formula (39) is allowed to reflux, in the presence of magnesium metal, in THF or ethyl ether for about 8 hours, after which cyclobutanone is added to the reaction mixture. This reaction yields the compound of formula (40). Reduction of the compound of formula (40) using, for example, hydrogen gas and 10% palladium on carbon, in a lower alcohol solvent such as ethanol, at a temperature of about room temperature, yields the corresponding compound of formula (41).

Reaction of the compound of formula (41) with benzylbromide in the presence of a base such as potassium, cesium or sodium carbonate, in a solvent such as acetone, dichloroethane, chloroform or methylene chloride, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature, yields the corresponding compound of formula (42).

The compound of formula (42) that was formed in the above step is then brominated by reaction with N-bromosuccinamide (NBS) and silica gel in a chlorinated hydrocarbon solvent such as carbon tetrachloride, methylene chloride or chloroform. This reaction is typically carried out at room temperature. The compound of formula (43) that is produced in this reaction can then be converted into the benzeneboronic acid derivative of formula (44) in the following manner. First, the compound of formula (43), in a solvent such as THF, is cooled to a temperature of about -78°C to about -70°C, after which n-butyl lithium is added. After stirring the reaction mixture for about 1 hour, triethyl borate is added and the mixture is allowed to stir for an additional 1-3 hours. The benzeneboronic acid intermediate can then be isolated by methods well known to of those skilled

292

in the art (e.g., quenching with ammonium chloride, adding water followed by concentrated hydrochloric acid, and then extracting with ethyl acetate).

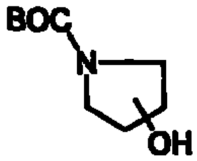
Scheme 12 exemplifies a process for making compounds of the formula IV wherein G is alkenyl, as well as compounds of the formula IV wherein G is hydrogen and R^2 is an alkyl or alkanyl group. Referring to Scheme 12, the compound of formula IVA is converted into the corresponding compound having the formula IVH using an alkylation reaction analogous to that used to convert the compound of formula IVD into that of formula IVG in Scheme 11. Heating the resulting compound of formula IVH to about 230°C yields the corresponding compounds of formulas IVJ and IVK. Hydrogenation of the compounds of formulas IVJ and IVK, using methods well know to those of skilled in the art (e.g., using hydrogen gas in ethanol of about 50 pounds per square inch, in the presence of 10% palladium on carbon at about room temperature) yields the corresponding alkyl derivatives of, respectively, formulas IVL and IVM. Alkylation of the compounds of formulas IVL and IVM (wherein G is hydrogen), using any of the alkylation methods described in Schemes 7, 9, and 10, and the appropriate alkylating agent, yields the corresponding desired compounds wherein G is other than hydrogen.

Scheme 13 illustrates an alternate method of preparing compounds of the formula IV wherein G is $NR^3R^4(C_0-C_4)$ alkyl. Referring to Scheme 13, a compound of the formula (45) is reacted with bromine in acetic acid at a temperature from about 0°C to about 60°C, preferably at about room temperature. This reaction produces the corresponding compound having a bromine substituent para to the fluoro substituent, which can then be converted into the corresponding boronic acid derivative of formula (46) as described above for the synthesis of compounds of the formula (32) (in Scheme 6) and (44) (in Scheme 11).

Addition of the 2,5-dimethylpyrroyl protecting group as described above for the synthesis of compounds of the formula (34) (in Scheme 6) yields the corresponding compound of formula (47). The compound of formula (47) is then reacted with a compound of the formula R^3R^4NOH and an alkali metal hydride, preferably sodium hydride, in a polar, organic solvent such as DMF or DMSO, preferably DMF, at a temperature between about 60°C and about 110°C, preferably at about 100°C, to form a compound that is identical to the corresponding desired compound of formula IVN, but for the presence of the 2,5-dimethylpyrrolyl protecting group. Removal of the protecting group, as described above for the preparation of compounds of the formula IVA (in Scheme 6) yields the desired compound of formula IVN.

Scheme 14 illustrates a method of synthesizing compounds of the formula I wherein G is an optionally substituted pyrrolidin-2-yl or pyrrolidin-3-yl group. Referring to Scheme 14, a compound of the formula IVA is reacted with a compound of the formula

60135520.052199



(49)

triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate or another water soluble azodicarboxylate in THF under standard Mistsunobo reaction conditions. Typically, the reactants are combined at about 0°C and then allowed to warm to room temperature. (If an alkyl substituent on the pyrrolidine nitrogen other than methyl is desired in the final product of formula IVP, this can be accomplished by replacing the BOC group of formula (49) with a group of the formula -C(=O)R, wherein R is the desired alkyl group).

The compound of formula (48) that is formed in the above reaction (or the corresponding -C(=O)R protected compound) can be converted into the desired product having formula IVP (or a similar compound wherein the methyl substituent depicted in structure IVP is replaced with another alkyl group) by reducing it. This reduction can be accomplished by reacting the product from the preceding reaction with lithium aluminum hydride and aluminum chloride in THF or borane in THF as described above for the formation of compounds of the formula IVC.

The corresponding compound of formula IV wherein the alkyl substituent on the pyrrolidine nitrogen formula IVP is replaced with hydrogen can be obtained by reacting the compound of formula (48), or an alkyl analogue of (48), as referred to above, with trifluoroacetic acid or hydrochloric acid in a solvent such as dioxane, or ether, preferably dioxane, at a temperature from about 0°C to about reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature.

The starting materials used in the procedures of Schemes 6-14 are, the syntheses of which are not described above, either commercially available, known in the art or readily obtainable from known compounds using method that will be apparent to those skilled in the art.

The preparation of other compounds of the formula IV not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

Compounds of the formula V and their pharmaceutically acceptable salts can be prepared as described in PCT patent application PCT/IB97/01446, entitled "6-Phenylpyridyl-2-amine Derivatives", which designates the United States and was filed on November 17, 1997. The foregoing applications is incorporated herein by reference in its entirety.The foregoing application is incorporated herein by reference in its entirety.

09155025.012199

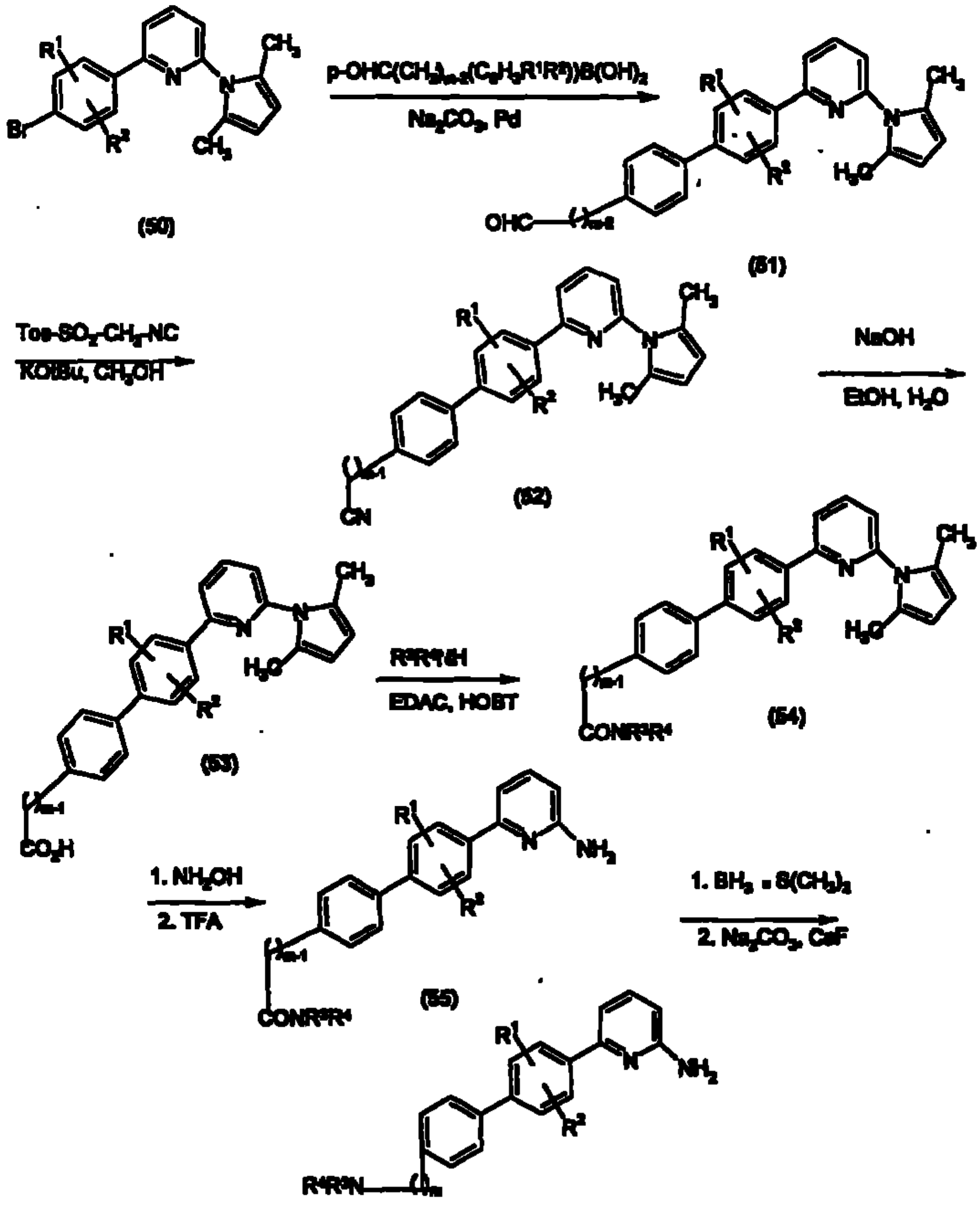
294

Schemes 15-19 below illustrate methods of preparing compounds of the formula V.

60135520.052199

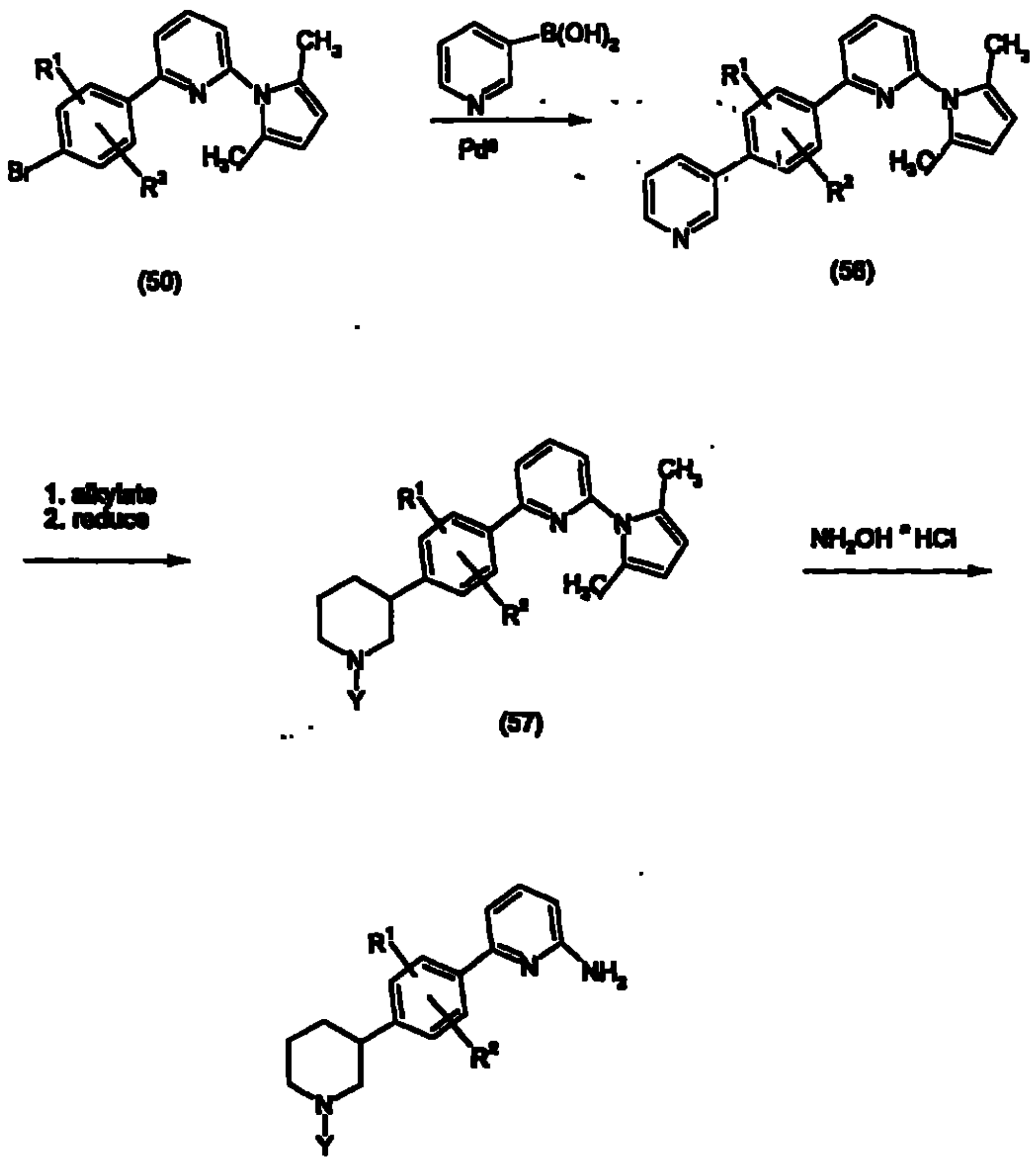
295

SCHEME 15



G=B

SCHEME 16

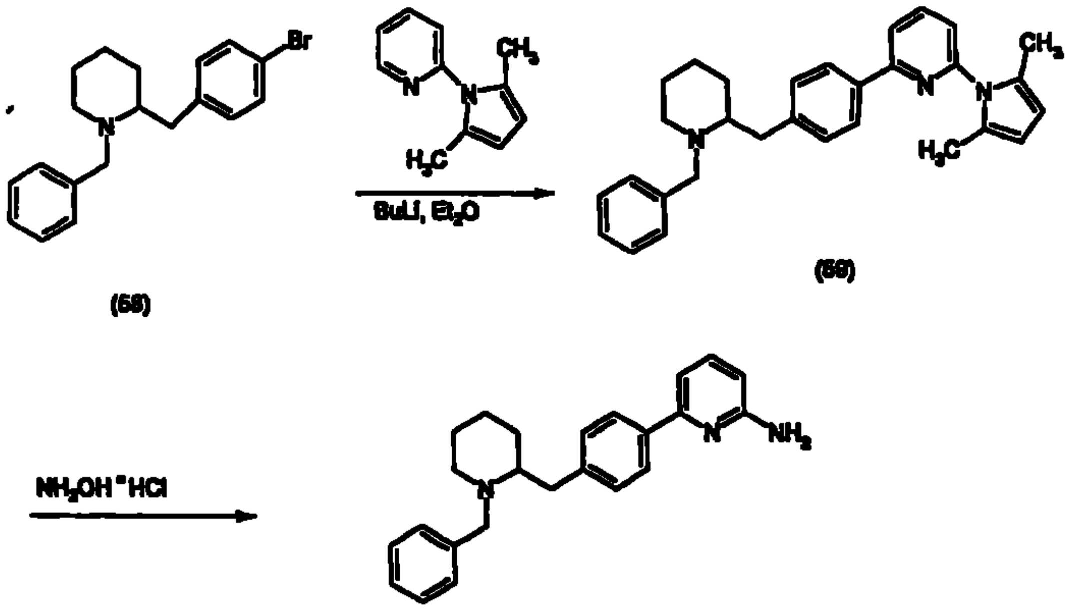


G=A
n=1,q=0

09135520.052199

297

SCHEME 17



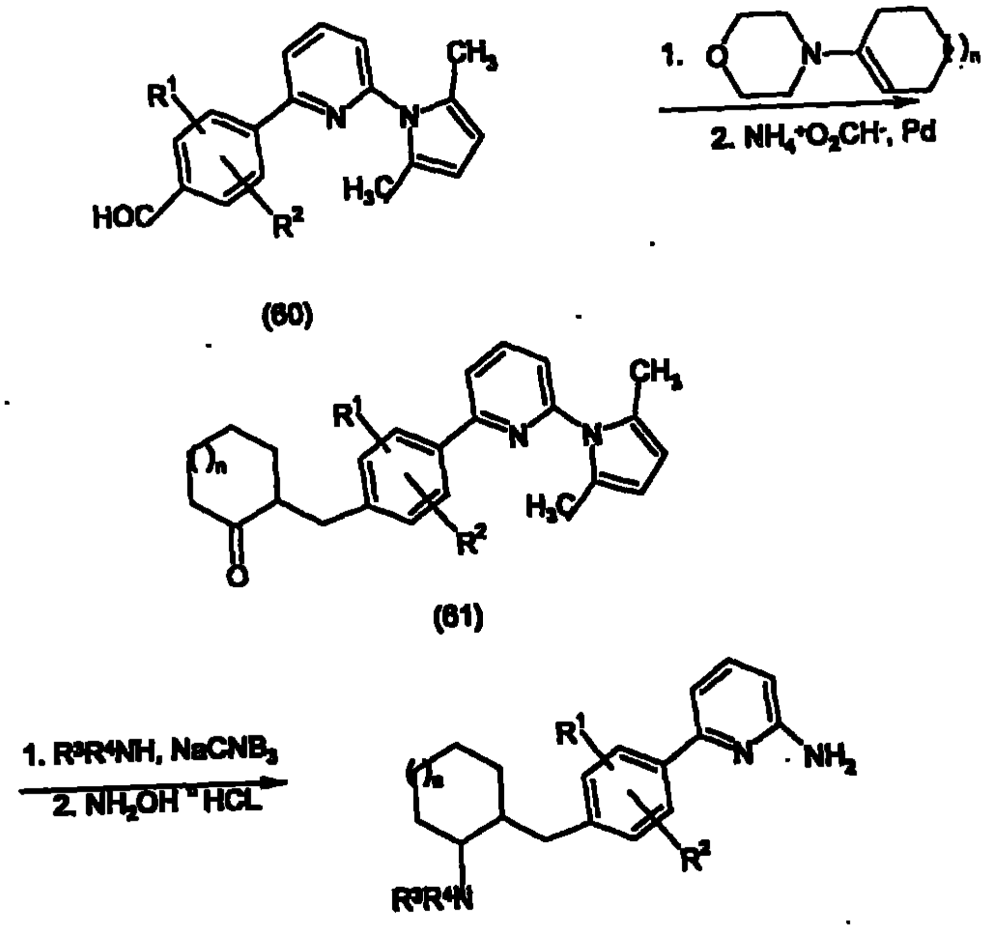
(68)

(69)

VA-b

G=A, X=N
n=1, q=1, Y is benzyl

SCHEME 18

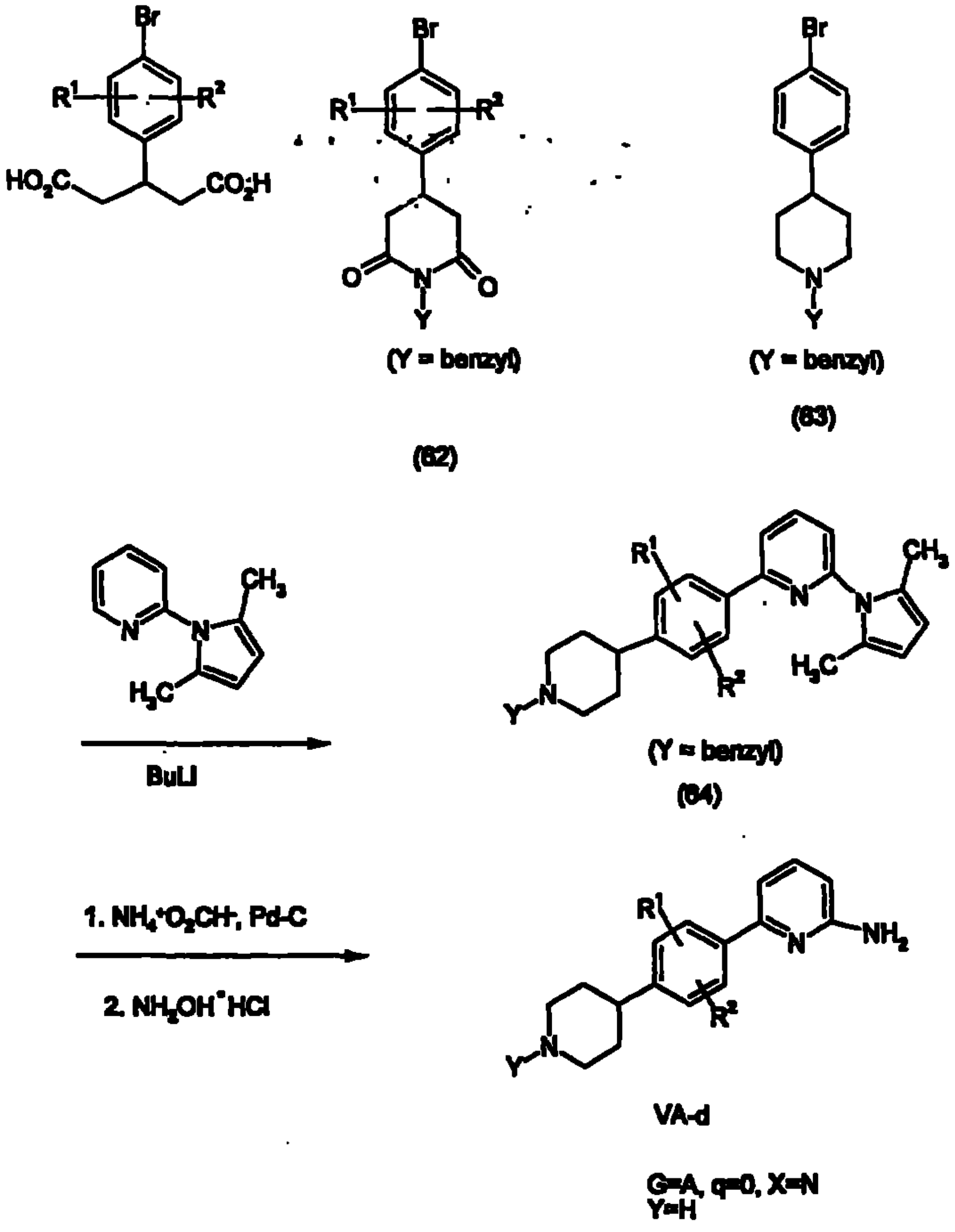


VA -c

G=A, q=1
X=CH, Y=NR3R4

299

SCHEME 19



The starting materials used in the procedures of Schemes 15-19 are either commercially available, known in the art or readily obtainable from known compounds using methods that will be apparent to those skilled in the art.

Referring to Scheme 15, compound (50) is prepared by reaction of 1,4-dibromobenzene with an organolithium reagent, preferably butyl lithium, at a temperature from -100°C to about 0°C, followed by addition to 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-pyridine at a temperature from about about 0°C to about 50°C in an ethereal solvent, preferably diethyl ether, for about 1 to 24 hours. Compound (51) is prepared by reacting (50) with a boronic acid derivative of the formula p-OHC(CH$_2$)$_{m-2}$(C$_6$H$_3$R^{1}R^2)B(OH)$_2$ in a solvent consisting of an alcohol, preferably ethanol, optionally mixed with water and a halogenated hydrocarbon, at a temperature from about 25°C to about 150°C, for about 1 to 24 hours, using a palladium-based catalyst, either palladium-zero or palladium-two oxidation state, typically with phosphine ligands, preferably tetrakis-triphenylphosphine palladium.

Compound (52) is prepared by reacting (51) with tosylmethylisocyanide in the presence of potassium t-butoxide and ethanol, in an ethereal solvent such as 1,2-dimethoxyethane, at a temperature from about -100°C to about 100°C, for about 1 to 24 hours. Compound (53) is prepared from (52) by basic hydrolysis of the nitrile using an alkali metal hydroxide in an aqueous alcohol-based solvent, such as aqueous ethanol, at a temperature from about 25°C to about 125°C, for about 30 minutes to 48 hours. Compound (54) is prepared from (53) by dehydrative coupling with ammonia, a primary or secondary amine of the formula R^{3}R^{4}NH effected by a dehydrating agent such as a carbodiimide, for example, N-ethyl-N-(dimethylaminopropyl)-carbodiimide, in a solvent that is a halogenated hydrocarbon or a N,N-dialkylamide, such as dimethylformamide, at a temperature from about 0°C to about 100°C, for about 1 to 48 hours. Compound (55) is prepared from (54) by deblocking using hydroxylamine hydrochloride in an aqueous or alcoholic solvent, preferably aqueous ethanol, at a temperature from about 25°C to about 100°C, for about 1 to 48 hours, and may include deblocking a protecting group such a the t-butoxycarbonyl group by reaction with trifluoroacetic acid or a related polyhalogenated acetic acid or a gaseous hydrogen halide such as HCl, in a halogenated hydrocarbon, ethereal solvent or ethyl acetate, at a temperature from about -70°C to about 100°C, for about 10 minutes to 24 hours.

The final compound in Scheme 15, VB, wherein G=B, is prepared by reduction of (55) with borane, a trialkyl borane, alane, or lithium aluminum hydride in an ethereal solvent, such as ethyl ether or tetrahydrofuran, at a temperature from about -100°C to about 100°C, for about 30 minutes to 24 hours, and optionally using cesium fluoride and an alkali metal or alkaline earth carbonate in an aqueous alcoholic solvent, at a temperature from about 25°C to about 125°C for 1 to 72 hours.

Referring to Scheme 16, compound (56) is prepared from (50) by reaction with 3-pyridyl boronic acid and a palladium catalyst, in either the palladium-zero or palladium-two oxidation state, 36T

with ligands typically comprised of trialkyl or triaryl phosphines, such as tetrakis-triphenylphosphine palladium, in an aqueous alcoholic solvent at a temperature from about 25°C to about 125°C for about 1 to 48 hours. Compound (57) is prepared from (56) by alkylation with an alkyl or aralkyl halide or sulfonate, in an ethereal, alcoholic , aqueous alcoholic, or dialkylamine-based solvent, such as dimethylformamide, at a temperature from about 0°C to about 125°C for about 30 minutes to 72 hours, followed by reduction with a borohydride- or aluminum hydride-based reagent, such as sodium borohydride, in an ethereal, alcoholic, or aqueous-alcoholic solvent, typically methanol, at a temperature from about 0°C to about 125°C for about 1 to 72 hours. The final compound in Scheme 16, compound VA-a, where G=A, n=1, and q=0, is prepared from (57) by deblocking with hydroxylamine hydrochloride in an alcoholic or aqueous-alcoholic solvent, typically aqueous ethanol, at a temperature from about 25°C to about 125°C for about 1 to 72 hours.

In the process of Scheme 16, the preferred value of Y in formulas (57) and VA-a is benzyl. Compounds of the formula VA-a wherein Y is benzyl can be converted into the corresponding compounds wherein Y is other than benzyl by debenzylation using hydrogen or ammonium formate in the presence of a noble metal catalyst, such as palladium, in an ethereal, halogenated hydrocarbon, alcoholic, or aqueous alcoholic solvent, at a temperature from 0°C to 100°C for a time from 30 minutes to 24 hours, followed by reductive amination with with an alkyl or aralkyl aldehyde in the presence of a borohydride-based reagent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride, in an ethereal, halogenated hydrocarbon, alcoholic, or aqueous-alcoholic solvent, at a temperature from 0°C to 100°C for a time from 1 to 72 hours.

Referring to Scheme 17, compound (58) is prepared by reductive amination of 2-(4-bromophenylmethyl)-piperidine with benzaldehyde and a borohydride-based reagent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride, in an ethereal, halogenated hydrocarbon, alcoholic, or aqueous-alcoholic solvent, at a temperature from about 0°C to about 100°C for about 1 to 72 hours. Compound (59) is prepared from compound (58) by reaction of compound (58) with an organolithium reagent, typically butyl lithium, followed by addition of the resulting organolithium reagent to 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-pyridine, in an ethereal solvent such as ethyl ether, at a temperature from about -70°C to about 100°C for about 30 minutes to 48 hours. The final compound in Scheme 17, IA-b, wherein G=A, n=1, q=1 and Y is benzyl, is prepared from compound (59) by deblocking with hydroxylamine hydrochloride in an alcoholic or aqueous-alcoholic solvent, typically aqueous ethanol, at a temperature from about 25°C to about 125°C for about 1 to 72 hours.

Compounds of the formula IA-b can be converted into the corresponding compounds wherein Y is other than benzyl using the procedure described above for converting compounds of the formula IA-a into the analogous compounds wherein Y is other than benzyl.

Referring to Scheme 18, compound (60) is prepared from 6-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-pyridine and 4-formylphenylboronic acid in the presence of a palladium catalyst,

302

in either the palladium-zero or palladium-two oxidation state, with ligands typically comprised of trialkyl or triaryl phosphines, such as tetrakis-triphenylphosphine palladium, in an aqueous alcoholic solvent, at a temperature from about 25°C to about 125°C for about 1 to 48 hours. Compound (61) is then prepared from (60) by reaction of (60) with the enamine of a ketone or aldehyde, typically the morpholine or pyrrolidine enamine, in a aromatic hydrocarbon, hydrocarbon, or halogenated hydrocarbon solvent, preferably toluene, at a temperature from about 25°C to about 150°C for about 1 to 72 hours, followed by an aqueous hydrolysis step, typically with aqueous hydrochloric acid, and then reduction with hydrogen or ammonium formate in the presence of a noble metal catalyst, such as palladium, in an ethereal, halogenated hydrocarbon, alcoholic, or aqueous alcoholic solvent, at a temperature from about 0°C to about 100°C for about 30 minutes to 24 hours. The final compound in Scheme 18, VA, where G=A, q=1, X=CH, and Y=NR^{3}R^4, is prepared by reductive amination of compound (61) with ammonia, a primary amine, or a secondary amine in the presence of a borohydride-based reagent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride, in an ethereal, halogenated hydrocarbon, alcoholic, or aqueous-alcoholic solvent, at a temperature from about 0°C to about 100°C for about 1 to 72 hours, followed by deblocking with hydroxylamine hydrochloride in an alcoholic or aqueous-alcoholic solvent, typically aqueous ethanol, at a temperature from about 25°C to about 125°C for about 1 to 72 hours.

Referring to Scheme 19, compound (62) is prepared from 3-(4-bromophenyl)-glutaric acid by dehydration with acetic anhydride or a similar dehydrating reagent, followed by reaction with benzylamine in a hydrocarbon, aromatic hydrocarbon, or halogenated hydrocarbon solvent, at a temperature from about 25°C to about 180°C for about 1 to 48 hours, followed by dehydration with acetic anhydride, or a similar dehydrating reagent, at a temperature from about 25°C to about reflux for about 1 to 48 hours. Compound (63) is prepared by reduction of (64) with borane, borane methyl sulfide, alane, or lithium aluminum hydride in an ethereal or hydrocarbon solvent, at a temperature from about 0°C to about 100°C for about 30 minutes to 48 hours. Compound (64) is prepared from compound (63) by reaction of compound (63) with an organolithium reagent, typically butyl lithium, followed by addition of the resulting organolithium reagent to 2-(2,5-dimethylpyrrolyl)-pyridine, in an ethereal solvent, such as ethyl ether, at a temperature from about -70°C to about 100°C for about 30 minutes to 48 hours. The final compound in Scheme 19, VA-d, where G=A, Y=H, q=0, and X=N, is prepared by debenzylation of compound (64) using hydrogen or ammonium formate in the presence of a noble metal catalyst, such as palladium, in an ethereal, halogenated hydrocarbon, alcoholic, or aqueous alcoholic solvent, at a temperature from 0°C to 100°C for a time from 30 minutes to 24 hours, followed by deblocking with hydroxylamine hydrochloride in an alcoholic or aqueous-alcoholic solvent, typically aqueous ethanol, at a temperature from about 25°C to about 125°C for about 1 to 72 hours.

09135520.052199

Compounds of the formula VA-d, which are prepared using the procedures of Scheme 19, can be converted into the analogous compounds wherein Y is alkyl or aralkyl, by reductive amination with an alkyl or aralkyl aldehyde in the presence of a borohydride-based reagent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride, in an ethereal, halogenated hydrocarbon, alcoholic, or aqueous-alcoholic solvent, at a temperature from 0°C to 100°C for a time from 1 to 72 hours.

The preparation of other compounds of the formula V not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

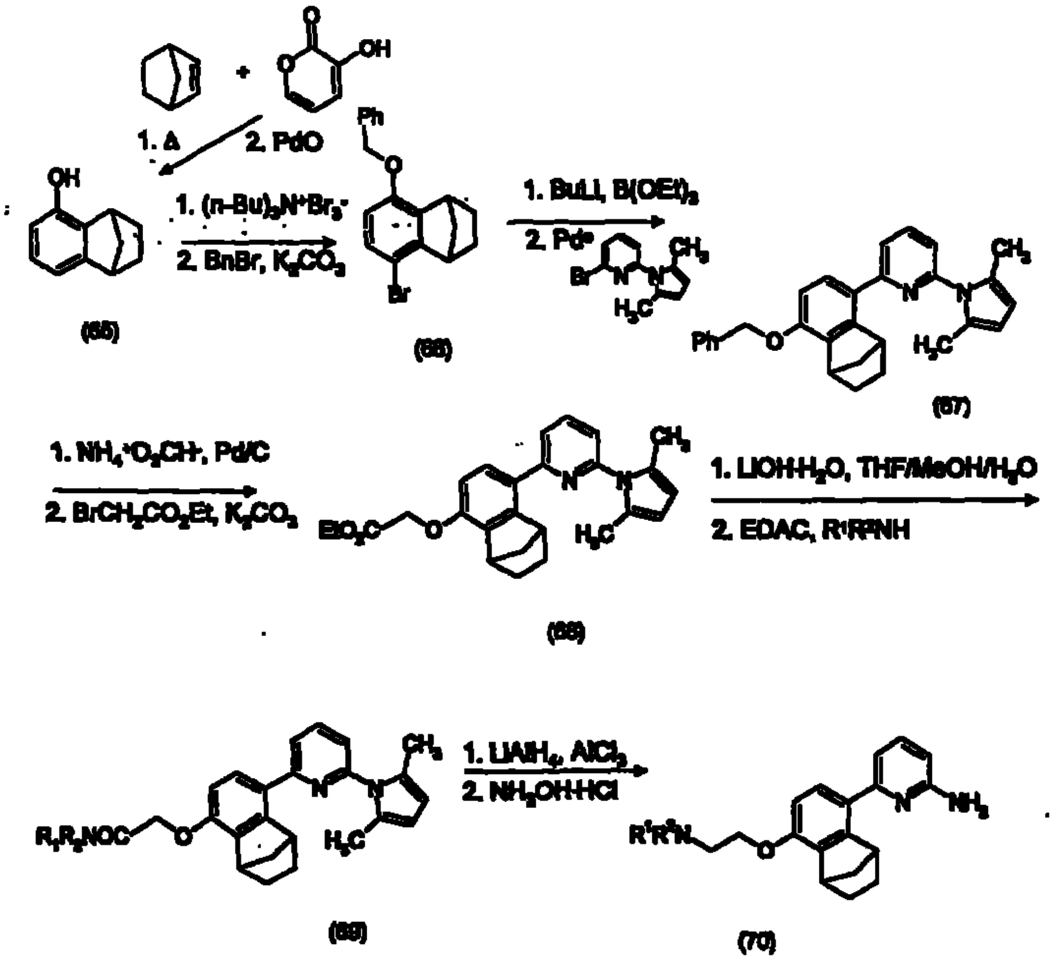
Compounds of the formula VI can be prepared as described below and in the U.S. provisional application of John A. Lowe, III that was filed on June 3, 1998 and is entitled "2-Aminopyridines Containing Fused Ring Substituents". The foregoing application is incorporated herein by reference in its entirety.

Scheme 20 below illustrates a method of preparing compounds of the formula VI.

60135520.052519

304

Scheme 20



Referring to Scheme 20, the compound of formula (85) is prepared by reaction of norbornylene and 2-hydroxypyrone followed by aromatization with palladium oxide, according to the procedure described in Syn. Commun., 5, 461, (1975). It is then reacted with tetrabutylammonium tribromide in 1,2-dichloroethane at about room temperature for about 10 minutes to about 10 hours. The product of this reaction is then treated with benzyl bromide and potassium carbonate in a solvent such as acetonitrile, at about the reflux temperature of the reaction mixture for about 1 to 48 hours, to form the compound of formula (86).

The compound of formula (86) is then converted into 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalene-8-boronic acid by cooling the compound of formula III to about -70°C in dry tetrahydrofuran (THF), and adding a solution of n-butyl lithium to it. The resulting solution is then treated with triethyl borate and allowed to warm to room temperature for about 1 to 48 hours to form 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalene-8-boronic acid. Reaction of 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalene-8-boronic acid with 6-bromo-2-(2,5-dimethylpyrrolyl)pyridine in an ethanol solvent, in the presence of sodium carbonate and tetrakistriphenylphosphine palladium, at about the reflux temperature for about 1 to 48 hours of the reaction mixture, yields the compound of formula (87).

The compound of formula (87) can be converted into the compound of formula V using the following two step process. The compound of formula (87) is reacted with ammonium formate and ten percent palladium on carbon, in an ethanol solvent, at about the reflux temperature of the reaction mixture, for about 10 minutes to about 10 hours to yield the analogous compound to that having formula (87), wherein the benzyloxy group of formula (87) is replaced with a hydroxy group. The compound of formula (88) is then formed by reacting the above hydroxy derivative with 2-bromoethylacetate and potassium carbonate in acetonitrile at about the reflux temperature of the reaction mixture for about 1 to 48 hours.

Basic hydrolysis of the compound of formula (88), followed by reaction with N-ethyl-N-3-dimethylaminopropylcarbodiimide (EDAC) and the appropriate compound having the formula R^1R^2NH yields the desired compound of the formula (89). The base hydrolysis is typically carried out using an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide in a mixture of THF, methanol and water at about room temperature for about 1 to 48 hours. The reaction with the appropriate compound of the formula R^1R^2NH and N-ethyl-N-dimethylaminopropyl carbodiimide (EDAC) is conducted in the presence of a base. Examples of suitable bases are those selected from trialkylamines, alkali metal carbonates and alkaline earth metal carbonates. This reaction is typically conducted in a solvent such as acetonitrile, methylene chloride or N,N-dimethylformamide (DMF), at a temperature from about room temperature to about 100°C, preferably at about room temperature for about 1 to 48 hours. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a catalytic additive such as N-hydroxysuccinamide or hydroxybenzotriazole.

09135520 . 052199

306

The compound of formula (69) can be converted into the desired compound of formula I as follows. The compound of formula (69) is reduced to form the corresponding compound wherein the carbonyl group is replaced by a methylene group, after which the 2,5-dimethylpyrrolyl protecting group is removed. The reduction can be carried out using methods well known to those of skill in the art, for example, using lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran, with or without aluminum chloride, or using borane methyl sulfide in tetrahydrofuran, at a temperature of about -78°C to about reflux, preferably at about -70°C to room temperature for about 1 to about 24 hours.

Removal of the 2,5-dimethylpyrrolyl protecting group can be accomplished by reaction with hydroxylamine hydrochloride. This reaction is generally carried out in an alcoholic or aqueous alcoholic solvent (preferably, using ethanol as the alcohol), at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature, for about 8 to about 72 hours.

Compounds of the formula VI wherein there is a heteroatom in one of the bridging rings can be prepared in an analogous fashion, starting with the appropriate compound that is analogous to that of formula (65), wherein the unsubstituted bridged ring of formula (65) is replaced by a bridged ring comprising a heteroatom.

The preparation of other compounds of the formula VI not specifically described in the foregoing experimental section can be accomplished using combinations of the reactions described above that will be apparent to those skilled in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

The compounds of formulas I-VI that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate a compound of the formula I, II, III, IV, V or VI from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the active base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained.

The compounds of formulas I, II, III, IV, V and VI, and their pharmaceutically acceptable salts, are useful as NOS inhibitors i.e., they possess the ability to inhibit the NOS enzyme in

307

mammals, and therefore they are able to function as therapeutic agents in the treatment of the aforementioned disorders and diseases in an afflicted mammal.

The ability of compounds of formulas I-VI to inhibit NOS may be determined using procedures described in the literature. The ability of compounds of the formulae I to inhibit endothelial NOS may be determined by using the procedures described by Schmidt et al. in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, pp. 365-369 (1991) and by Pollock et al., in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, pp. 10480-10484 (1991). The ability of compounds of the formulae I to inhibit inducible NOS may be determined using the procedures described by Schmidt et al., in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88 pp. 365-369 (1991) and by Garvey et al. in J. Biol. Chem., 269, pp. 26669-26676 (1994). The ability of the compounds of the formulae I to inhibit neuronal NOS may be determined using the procedure described by Bredt and Snyder in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685 (1990).

The compounds of formula I-VI and their pharmaceutically acceptable salts can be administered via either the oral, parenteral or topical routes. In general, these compounds are most desirably administered, when used as the single active agent for the treatment of disorders or conditions that can be treated by altering circadian rhythms, in dosages ranging from about 0.01 to about 250 mg per day, in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the subject being treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 0.07 mg to about 21 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Variations may nevertheless occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The compounds of formulas I-VI may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the three routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, such therapeutic agents can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

308

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the formula I, II, III, IV, V or VI, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the compounds of formulas I-VI topically when treating inflammatory conditions of the skin, and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

This invention relates both to methods of treating disorders or conditions that can be treated by altering circadian rhythms in which the NOS inhibiting compound and the SSRI and/or NK-1 receptor antagonist are administered together, as part of the same pharmaceutical composition, and to methods in which these active agents are administered separately as part of an appropriate dose regimen designed to obtain the benefits of the combination therapy. The appropriate dose regimen, the amount of each dose administered, and specific intervals between doses of each active agent will depend on the subject being treated, and the source and severity of the condition. Generally, in carrying out the methods of this invention, the NOS inhibiting compound will be administered to an average 70 kg adult human in an amount ranging from about 0.01 to about 10 mg per kg body weight of the subject being treated per day, in single or divided doses, preferably from about 1 to about 3 mg/kg, the SSRI will be administered in an amount ranging from about 0.2 to about 30 mg per kg body weight of the subject being treated per day, in single or divided doses, and the NK-1 receptor antagonist will be administered in an amount ranging from about 0.16 to about 500 mg per day, in single or divided doses. Variations may

309

nevertheless occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

60135520.052199

CLAIMS

1. A method of treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" above are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

2. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) a NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder.

3. A method of treating a condition or disorder that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a", "b" and "c" above are administered in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

4. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an NK-1 receptor antagonist or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(c) an SSRI or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(d) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a", "b" and "c" are present in such composition in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

5. A method for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

EXPRESS MAIL NO. EL645348612

311

6. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

7. A method for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such disorder or condition.

8. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition that can be treated by altering circadian rhythms in a mammal, comprising an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such disorder condition, and a pharmaceutically acceptable carrier;

9. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from blindness, obesity, seasonal affective disorder, bipolar disorder; jet lag, circadian sleep rhythms disorder, sleep deprivation, REM sleep disorders, hypersomnia, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, narcolepsy and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, and restless legs syndrome in a mammal, comprising an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating such condition or disorder and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A method of treating a disorder or condition selected from blindness, obesity, seasonal affective disorder, bipolar disorder; jet lag, circadian sleep rhythms disorder, sleep deprivation, REM sleep disorders, hypersomnia, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, narcolepsy and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, and restless legs syndrome in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof that is effective in treating or preventing such condition or disorder.

11. A method of treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias and memory disorders in a mammal, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

60135520.052199

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" above are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

12. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias and memory disorders in a mammal, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) a NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder.

13. A method of treating a disorders or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias and memory disorders in a mammal, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an NK-1 receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a", "b" and "c" above are administered in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

14. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias and memory disorders in a mammal, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an NK-1 receptor antagonist or pharmaceutically acceptable salt thereof;

313

(c) an SSRI or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(d) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a", "b" and "c" are present in such composition in amounts that render the combination of the three agents effective in treating such disorder or condition.

15. A method for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, sleep apnea, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias and memory disorders in a mammal, comprising administering to said mammal:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active agents "a" and "b" are administered in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

16. A pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, bipolar disorder, seasonal affective disorder and other mood disorders; blindness, obesity, stroke, jet lag, sleep disorders such as circadian sleep rhythm disorders, sleep apnea, narcolepsy, sleep apnea, REM sleep disorder, parasomnias, sleep-wake cycle disorders, sleep deprivation, insomnia, hypersomnia, and sleep disorders associated with advancing age, shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, restless legs syndrome and cognitive disorders such as dementias and memory disorders in a mammal, comprising:

(a) a NOS inhibiting compound or pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) an SSRI or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active agents "a" and "b" are present in such composition in amounts that render the combination of the two agents effective in treating such disorder or condition.

17. A method according to claim 3, 5, 13 or 15, wherein the SSRI employed in said method is sertraline, fluoxetine, fluvoxamine or paroxetine.

18. A method according to claim 1, 3, 11 or 13, wherein the NK-1 receptor antagonist that is employed in said method is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)piperidine;

(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3(-5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

09135520.052199

60135520.052199

2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzyl]amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)-aminopiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)]aminopiperidine;
cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylazacyclo-heptane;
3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-6-methyl-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-carboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(6-hydroxy-hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-oxo-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-fluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-[4-fluorophenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxynaphth-1-ylmethylamino)-2-phenyl-piperidine;

?

315

(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methyl-carboxamidopent-1-yl)-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-1-(4-cyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-1-[4-(2-naphthamido)but-1-yl]-3-(2-methoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;

(2S,3S)-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;

cis-3-(3,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;

cis-3-(4,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;

cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-phenylpiperidine;

cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-phenylpiperidine;

cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;

cis-2-phenyl-3-[-2(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidine;

cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine hydrochloride;

cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine dihydrochloride;

cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chloro-phenyl)piperidine dihydrochloride;

3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-diphenylpiperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpyrrolidine;

(2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(5-s-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-phenylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;

N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-N-[4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl-aminomethyl)phenyl]-methanesulfonamide;

(5-[(4,5-dimethylthiazol-2-yl)methylamino]-2-methoxybenzyl)-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl)amine;

(5-(4,5-dimethylthiazol-2-ylamino)-2-methoxybenzyl)-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl)amine;

4,5-dimethylthiazole-2-sulfonic acid methyl-[3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)-4-trifluoromethoxyphenyl]-amide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-

60135520.052199

3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;

2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]-octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

(2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine,

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxy-benzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenyl-methyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxyl-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

60135520.0521 9

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxy-benzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

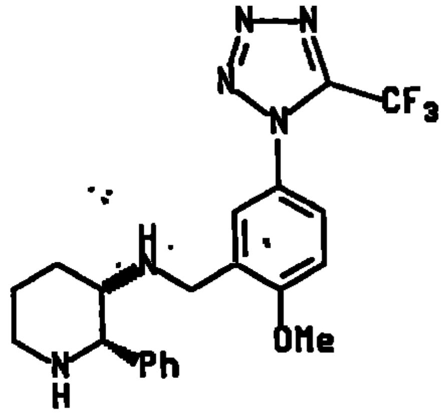
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

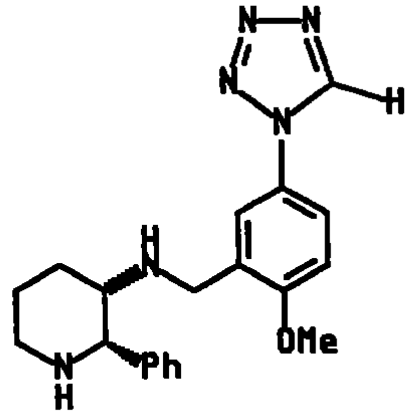
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

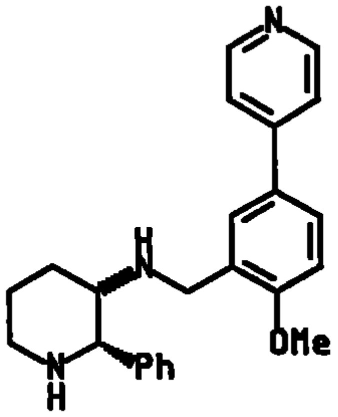
09135520 .052199

318





and



60135520.052199

19. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition is selected from hypersomnias, parasomnias, restless legs syndrome, sleep-wake cycle disorders and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules.

20. A method according to claim 11, wherein the disorder or condition is selected from hypersomnias, parasomnias, restless legs syndrome, sleep-wake cycle disorders and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules.

21. A method according to claim 13, wherein the disorder or condition is selected from hypersomnias, parasomnias, restless legs syndrome, sleep-wake cycle disorders and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules.

22. A method according to claim 15, wherein the disorder or condition is selected from hypersomnias, parasomnias, restless legs syndrome, sleep-wake cycle disorders and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules.

319

23. A method according to any of claims 1, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 15, or 17 through 22, wherein the NOS inhibiting compound that is employed in such method is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

6-[4-(3-Amino-cyclohexyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclopentyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclobutyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(4-Amino-cyclohexyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopentyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclobutyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopropyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclohexyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclopentyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclobutyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(4-Amino-cyclohexyloxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-Piperidin-3-ylmethoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Pyrrolidinyl-ethoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclohexyloxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-(4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-ethoxy}-naphthalen-1-yl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-naphthalen-1-yloxy]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Benzyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Isobutyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

60135520.052199

320

6-[4-(1-Isobutyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Dimethylamino-propoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine

6-{4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclohexyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-3-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Isobutyl-azetidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-azetidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Azetidin-3-yloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Azetidin-2-ylmethoxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[7-(2-Dimethylamino-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[7-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(Benzyl-methyl-amino)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[7-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[7-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-indan-4-yl]-pyridin-2-ylamine;

09135520.052199

6-{7-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{7-[2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-indan-4-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Dimethylamino-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(tert-Butyl-methyl-amino)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Diisopropylamino-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Diethylamino-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(7,8-Dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-yl)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Isobutyl-piperidin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(1-Methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

09135520 . 052199

322

6-{4-[2-(2-Diethylamino-ethoxy)-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl}-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Piperidin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclohexyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(Pyrrolidin-2-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine; and

6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclobutyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopropyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclohexyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclopentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-Amino-cyclobutyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(4-Amino-cyclohexyloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopentyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclobutyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-Amino-cyclopropyloxy)-naphthalen-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl]-ethoxy))-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy))-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-1-yl]-pyridin-2-ylamine;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-methoxy-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenoxy-ethanone;

(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-cyclopentyl-methanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

09135520.052199

323

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanol;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

(3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-dimethyl-amine;

6-[4-(2-Amino-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(8-Aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazine-1-carboxylic acid p-tolyl-amide;

6-(4-{2-[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-chloro-phenyl)-ethanone;

8-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-benzyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-2,4-dione;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-acetamide;

8-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-ylamine;

2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-3-phenyl-propan-1-one;

6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Benzhydryl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[(Cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[(Cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-2-methoxy-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

60135520.052199

324

60135520.0521 9

6-[4-(Phenethylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Methoxy-4-(phenethylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[(Cyclohexyl-methyl-amino)-methyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-methoxy-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-methoxy-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-methyl-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-methyl-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanol;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-2-methyl-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

325

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-methyl-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methyl-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-2-methyl-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-phenyl-acetamide;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(3-trifluoromethylphenyl)-acetamide;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(4-tolyl)-acetamide;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(4-methoxyphenyl)-acetamide;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-cyclohexyl-acetamide;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-tolyl)-ethanone;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-ethanone;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-chlorophenyl)-ethanone;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-ethanone;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-cyclohexyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-phenyl-ethanone;

6-{4-[2-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

3-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanone;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-phenyl)-ethanone;

6-{4-[2-(4-Phenethyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-phenyl-ethanol;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-(3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-2-fluoro-phenyl)-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2-fluoro-piperidin-1-yl)-ethyl]-2-fluoro-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-fluoro-phenyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-N-isopropyl-acetamide;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-2-fluoro-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-diethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibenzyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl}-pyridin-2-ylamine;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-fluoro)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-chloro)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-methyl)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

{2-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-phenyl]-ethyl}-(9-(4-methoxy)-benzyl-3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]non-7-yl)-amine;

6-[2-Isopropoxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isobutoxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isobutoxy-4-((4-dimethylaminoethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isopropoxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-ethanol;

6-[2-Cyclopentyloxy-4-((4-dimethylaminoethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclopentyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclohexyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclobutyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclopropyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isopentyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isohexyloxy-4-((4-phenethylpiperazin-1-yl)-ethyl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclopentyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclohexyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclobutyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Cyclopropyloxy-(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2- Isopentyloxy -(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[2-Isohexyloxy -(N-(2-methyl)propyl)-4-(pyrrolidin-3-yl)-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isobutoxy-phenyl]-2-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-ethanol;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(6,7-dimethoxy-tetrahydroisoquinol-2-yl)-ethanol;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(4-dimethylamino-pi peridin-1-yl)-ethanol;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-isopropoxy-phenyl]-2-(dimethylamino)-ethanol;

1-[4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-3-cyclopenyloxy-phenyl]-2-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-ethanol;

6-[8-(2-Dimethylamino-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Dimethylamino-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-ethano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-ethano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine;

6-[8-(2-(6,7-Dimethoxy-teyrahydroisoquinol-2-yl)-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin-2-ylamine; and

6-[8-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl]-pyridin2-ylamine.

24. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is insomnia.

60135520.052199

25. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is a parasomnia.

26. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is narcolepsy.

27. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is circadium sleep rhythms disorder.

28. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is hypersomnia.

29. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is an REM sleep disorder..

30. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is a sleep disorder associated with shift work or irregular work schedules.

31. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is insomnia.

32. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is nocturnal enuresis.

33. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is a sleep-wake cycle disorder.

34. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is restless legs syndrome.

35. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is seasonal affective disorder.

36. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is sleep deprivation.

37. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is bipolar disorder.

38. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is jet lag.

39. A method according to claim 10, wherein the disorder or condition being treated is *blindness, obesity*.

329

NEW PHARMACEUTICAL COMBINATIONS FOR NOS INHIBITORS

Abstract

The present invention relates to new pharmaceutical uses for compounds that exhibit activity as nitric oxide synthase (NOS) inhibitors. Specifically, it relates to the use of NOS inhibitors, particularly selective neuronal NOS (nNOS) inhibitors, alone or in combination with another active agent, for the treatment of disorders or conditions the treatment which can be effected or facilitated by altering circadian rhythms. Examples of such disorders and conditions are *blindness*, *obesity*, seasonal affective disorder, bipolar disorder; jet lag, circadian sleep rhythms disorder, sleep deprivation, parasomnias, REM sleep disorders, hypersomnia, sleep-wake cycle disorders, narcolepsy and sleep disorders associated with shift work or irregular work schedules; nocturnal enuresis, and restless legs syndrome.

60135520.052199

EXPRESS MAIL NO. EE646346612

330

NUEVAS COMBINACIONES FARMACÉUTICAS PARA INHIBIDORES DE LA NOS

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos usos farmacéuticos para compuestos que presentan actividad como inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS). Específicamente, se refiere al uso de inhibidores de la NOS, particularmente de inhibidores de la NOS neuronales (nNOS) selectivos, solos o en combinación con otro agente activo, para el tratamiento de trastornos o afecciones cuyo tratamiento puede realizarse o facilitarse mediante la alteración de los ritmos circadianos. Son ejemplos de tales trastornos y afecciones la ceguera, la obesidad, el trastorno afectivo estacional, el trastorno bipolar, el desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas.

Esta invención también se refiere al uso de un inhibidor de la NOS en combinación con un antagonista del receptor NK-1 (por ejemplo, un antagonista del receptor de la sustancia P), solo o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, para el tratamiento de cualquiera de los

333

trastornos anteriores. Esta invención también se refiere al uso de un inhibidor de la NOS en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (SSRI), opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales, para el tratamiento de cualquiera de los trastornos anteriores. Esta invención también se refiere al uso de un inhibidor de la NOS en combinación tanto con un antagonista del receptor NK-1 como con un SSRI, solo o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, para el tratamiento de cualquiera de los trastornos anteriores.

Hay tres isoformas conocidas de NOS:una forma inducible (iNOS) y dos formas constitutivas denominadas, respectivamente, NOS neuronal (nNOS) y NOS endotelial (eNOS). Cada una de estas enzimas realiza la conversión de arginina en citrulina al mismo tiempo que produce una molécula de óxido nítrico (NO) en respuesta a diversos estímulos. Se cree que el exceso de producción de óxido nítrico (NO) originado por la NOS juega un papel en la patología de varios trastornos y afecciones en los mamíferos. Por ejemplo, se cree que el NO producido por la iNOS juega un papel en enfermedades que implican hipotensión sistémica, tales como el choque tóxico y la terapia con ciertas citocinas. Se ha demostrado que los pacientes con cáncer tratados con citocinas tales como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 2 (IL-2) o el factor de necrosis tumoral (TNF), sufren un choque inducido por citocinas e hipotensión debido al NO producido en los macrófagos. (Véase Chemical & Engineering News. 20 de Dic., p. 33, (1993)). Los inhibidores de la iNOS pueden invertir este proceso. También se cree que la iNOS juega un papel en la patología de enfermedades del sistema nervioso central tales como la isquemia. Por ejemplo, se ha demostrado que la inhibición de la iNOS produce mejorías en lesiones isquémicas cerebrales de ratas, véase Am. J. Physiol., 268, p. R286 (1995)). En Eur. J. Pharmacol., 273, p. 15-24 (1995), se presenta la supresión de la artritis inducida por adyuvantes mediante la inhibición selectiva de la iNOS.

Se cree que el NO producido por la nNOS juega un papel en enfermedades tales como isquemia cerebral, dolor y tolerancia a opiáceos. Por ejemplo, la inhibición de la nNOS reduce el volumen de infarto después de la oclusión de la arteria cerebral media proximal en la rata, véase J. Cerebr. Blood Flow Metab., 14, p. 924-929 (1994). También se ha demostrado que la inhibición de la nNOS es eficaz en la antinocicepción, como se demuestra por la actividad en la fase tardía de los ensayos de constricción abdominal inducida por ácido acético y de lamedura de la pata trasera inducida por formalina, véase Br. J. Pharmacol. 110, p. 219-224 (1993). Además, la inyección subcutánea de adyuvante de Freund en la rata induce un aumento de neuronas NOS-positivas en la médula espinal que se manifiesta como una mayor sensibilidad al dolor, la cual puede tratarse con inhibidores de la NOS, véase Japanese Journal of Pharmacology, 75, p. 327-335 (1997). Finalmente, se ha informado que, en roedores, la inhibición de la nNOS reduce el síndrome de abstinencia a opiáceos. (Véase Neuropsychopharmacol., 13, p. 269-293 (1995)).

Sumario de la Invención

Esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una afección o trastorno que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) o una sal farmacéuticamente acéptable del mismo;

en el que los agentes activos "a", "b" y "c" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición

farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a", "b" y "c" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los ingredientes activos "a" y "b" se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición

farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir o ralentizar el progreso, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al acto de tratar, como se acaba de definir "tratar".

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto inhibidor de la NOS o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento o prevención de tal trastorno o afección.

Una realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es la ceguera.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es el síndrome de las piernas inquietas.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es el desfase horario.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es una parasomnia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es una enuresis nocturna.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del ciclo de sueño-vigilia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es hipersomnia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno afectivo estacional.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del sueño asociado con un cambio de trabajo o programas de trabajo irregulares.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno de los ritmos circadianos del sueño.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno del sueño REM.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es un trastorno bipolar.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es la privación del sueño.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es una narcolepsia.

Otra realización más específica de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el trastorno o afección a tratar es la obesidad.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias), ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento del tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias), ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a tuurnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias), ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un inhibidor selectivo de la recaptación se la serotonina (SSRI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a", "b" y "c" anteriores se administran en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias), ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del

345

mismo; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los ingredientes activos "a", "b" y "c" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias), ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que los agentes activos "a" y "b" se administran en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias), ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias (por ejemplo, demencia relacionada con la edad y demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

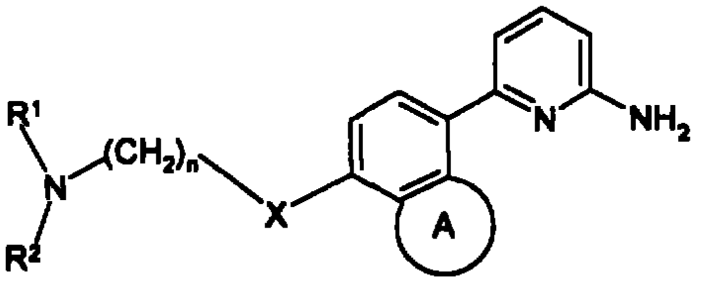
(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

en la que los agentes activos "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a cualquiera de los procedimientos y composiciones farmacéuticas anteriores en los que el trastorno o afección se selecciona entre hipersomnias, parasomnias, síndrome de las piernas inquietas, trastornos del ciclo de sueño-vigilia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares.

Esta invención también se refiere a cualquiera de los procedimientos y composiciones farmacéuticas anteriores en los que el compuesto inhibidor de la NOS es un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI, como se define más adelante.

Son ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos de fórmula:



I

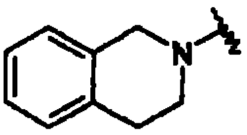
en la que el anillo A es un anillo condensado de 5-7 miembros, saturado o insaturado, en el que de cero a dos miembros del anillo son heteroátomos seleccionados, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dos miembros adyacentes del anillo no sean heteroátomos a la vez;

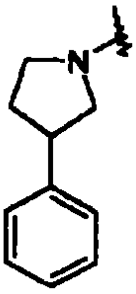
X es oxígeno o un enlace;

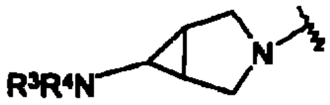
n es un número entero de dos a seis; y

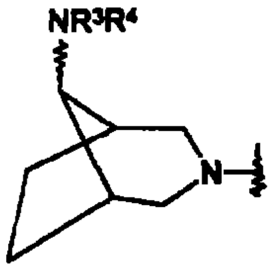
R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), arilo, tetrahidronaftaleno y aralquilo, siendo dicho arilo y el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo, y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y estando opcionalmente sustituidos dicho alquilo (C_1-C_6), dicho arilo, dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-amino;

o R^1 y R^2 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, azetidina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo ejemplos de dichos anillos azabicíclicos los siguientes

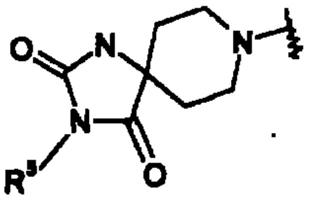








y



además, R^1 o R^2 pueden unirse en el grupo $(CH_2)_n$ formando un anillo de 4 a 7 miembros;

en los que R^3 y R^4 se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, alquil(C_1-C_6)-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y R^6R^7NC(=O)-, seleccionándose R^6 y R^7, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C$_1$-C$_6$), fenilo, naftilo, fenil-alquil (C$_1$-C$_6$)- y naftil-alquil (C$_1$-C$_6$)-;

y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dichos anillos de piperazina, azetidina, piperidina y pirrolidina con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C$_1$-C$_6$), amino, alquil (C$_1$-C$_6$)-amino, [di-alquil (C$_1$-C$_6$)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en los anillos, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente entre halo, alquilo (C$_1$-C$_3$), alcoxi (C$_1$-C$_3$), nitro, amino, ciano, CF$_3$ y OCF$_3$;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los siguientes compuestos son inhibidores preferidos de la NOS de fórmula I:

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-

ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-Piperidin-3-ilmetoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidinil-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-etoxi}-naftalen-1-il)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-naftalen-1-iloxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-

il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenil-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-

355

piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Dimetilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(Bencil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Diisopropilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoxi)-etoxi]5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-2-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

A continuación se indican otros ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS de fórmula I.

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

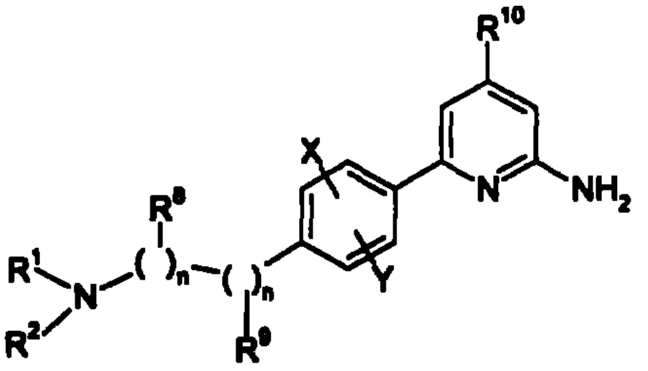
6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[4-(2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina.

Son otros ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, los compuestos de fórmula



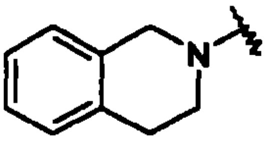
(II)

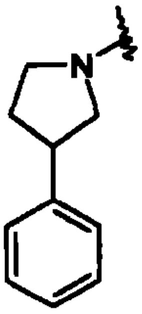
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

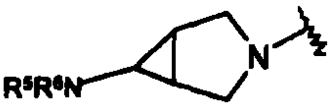
cada $()_n$ representa $(CH_2)_n$;

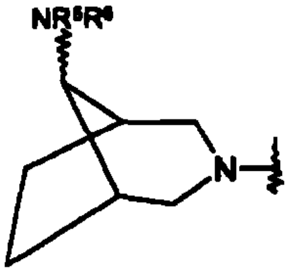
R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), tetrahidronaftaleno y aralquilo, siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y estando dicho alquilo (C_1-C_6), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-amino;

o R^1 y R^2 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros en el anillo, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo ejemplos de dichos anillos azabicíclicos los siguientes:

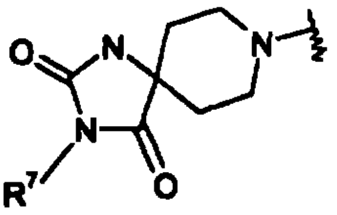








y



en los que R^3 y R^4 se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, alquil(C_1-C_6)-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi(C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y R^7R^8NC(=O)-, seleccionándose R^7 y R^8, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C_1-C_6)- y naftil-alquil (C_1-C_6)-;

y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dichos anillos de piperazina, piperidina y pirrolidina con uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, ciclohexilo, metanosulfonilo, fenoxiacetilo, furanilcarbonilo, trifluorometilfenilo, fenoxiacetilo, bencenosulfonilo, isoquinolinilo, quinolinilo, hidroxifeniletilo, aminofeniletilo, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en los anillos, benzoílo, aminoetilo, aminofenilpropionilo, ciclohexilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilamino, morfolinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, feniltiazolilo, etoxicarbonilmetilo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, bencilcarbonilamino, fenilaminocarbonilo,. feniletilo, fenilpropilo, benzhidrilo, metilcarbonilo, metoximetilcarbonilo, fenilaminopropanonilo, fenoximetilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0, 1 ó 2;

cada R^8 y cada R^9 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_4) y aril-alquilo (C_1-C_4), seleccionándose dicho arilo entre fenilo y naftilo; alilo y fenilalilo;

X e Y se seleccionan, independientemente, entre metilo, metoxi, hidroxi e hidrógeno; y

R^{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

con la condición de que R^8 esté ausente cuando N es cero y R^9 esté ausente cuando m es cero.

Son ejemplos de compuestos preferidos de fórmula II, aquellos en los que NR^1R^2 es:

4-fenoxicarbonilpiperazin-1-ilo;

4-(4-fluorofenilacetil)piperazin-1-ilo;

4-feniletilpiperazin-1-ilo;

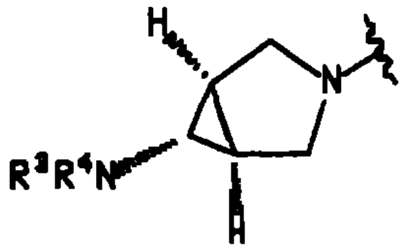
4-fenoximetilcarbonilpiperazin-1-ilo;

4-fenilaminocarbonilpiperazin-1-ilo;

4-benzoilmetilpiperazin-1-ilo; o

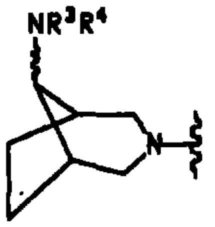
4-bencilcarbonilpiperazin-1-ilo.

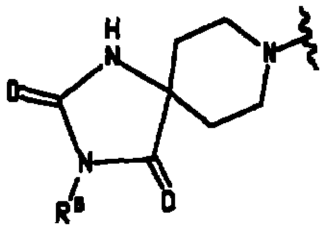
Otros compuestos preferidos de fórmula II son aquellos en los que NR^1R^2 es un grupo de fórmula



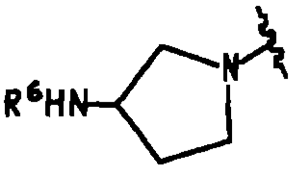
en la que NR^3R^4 es NH_2.

Otros compuestos preferidos de fórmula II, son aquellos en los que NR^1R^2 es un grupo de fórmula





o



en la que R^5 es aralquilo, por ejemplo, bencilo, y R^6 es (4-fluoro)fenilacetilo.

Los compuestos preferidos específicos de fórmula II incluyen:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona;

1-(4-{2-[4-6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenoxi-etanona;

(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-ciclopentil-metanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-

364

biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

(3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-dimetil-amina;

6-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(8-Aza-espiro[4.5]dec-8-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-

piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

p-Tolil-amida del ácido 4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazina-1-carboxílico;

6-(4-{2-[4-(3-Fenil-propil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-bencil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilamina;

2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona;

6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Benzohidril-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Benzohidril-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Metoxi-4-(fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

Otros compuestos de fórmula II incluyen:

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil}-

piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-fenil-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-tolil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-metoxifenil)-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-ciclohexil-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-tolil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-metoxifenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-clorofenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-ciclohexil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-

piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dietil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibencil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

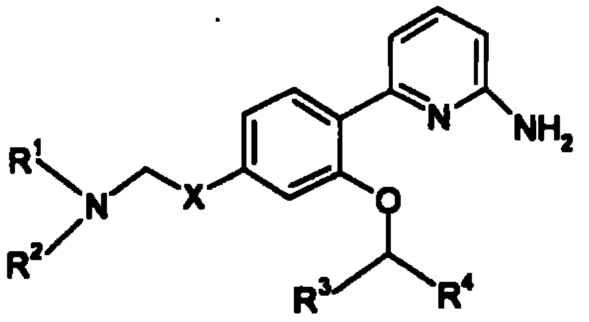
{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-fluoro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-cloro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metil)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina; y

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metoxi)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina.

Otros ejemplos de compuestos inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, son compuestos de fórmula:

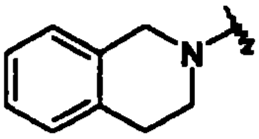


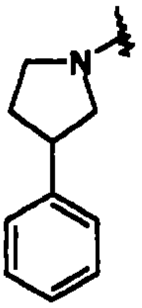
III

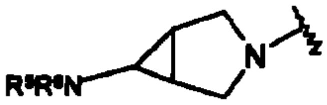
en la que X es CHOH, CH_2 o CHR^{10}, formando R^{10}, junto con X, el grupo CH_2 adyacente a X y el nitrógeno de NR^1R^2, un anillo saturado de cinco o seis miembros;

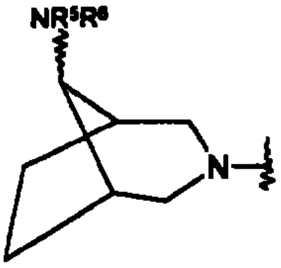
R^1, R^2, R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), tetrahidronaftaleno, arilo y aralquilo, siendo dicho arilo y el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dicho alquilo (C_1-C_6), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo ejemplos de dichos anillos azabicíclicos los siguientes

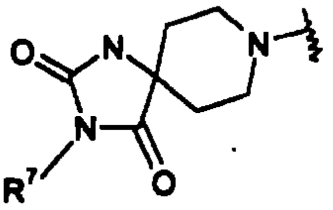








y



372

en los que R^5 y R^6 se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, alquil (C_1-C_6)-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi (C_1-C_6)-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)-, y R^8R^9NC(=O)-, seleccionándose R^8 y R^9, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

R^7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, naftilo, fenil-alquil (C_1-C_6)- y naftil-alquil (C_1-C_6);

y en los que dichos anillos de piperazina, piperidina y pirrolidina pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de uno a 4 átomos de nitrógeno en los anillos, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y en los que R^3 y R^4, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Las realizaciones más específicas de compuestos de fórmula III incluyen:

(a) compuestos de fórmula III en la que R^1, R^2, R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6);

(b) compuestos de fórmula III en la que R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), y R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

(c) compuestos de fórmula III en la que uno de R^1 y R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_6) y el otro se selecciona entre fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_6);

(d) compuestos de fórmula III en la que R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperazina, piperidina o pirrolidina; y

(e) compuestos de fórmula III en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo (C_1-C_6), y R^3 y R^4, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo.

Son ejemplos de compuestos preferidos de fórmula III:

6-[2-Isopropoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopropoxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

Son otros ejemplos de compuestos específicos de fórmula III:

6-[2-Ciclohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-

il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclohexiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-(N-(2-metil)propil-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-(N-2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isobutoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(6,7-dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etanol;

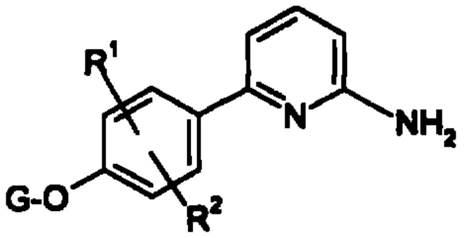
1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(dimetilamino)-etanol; y

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-ciclopeniloxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

Otros ejemplos de compuestos que inhiben la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, son los compuestos de fórmula:



IV

en la que R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_6) y alcoxi (C_2-C_{10})-alquilo; y

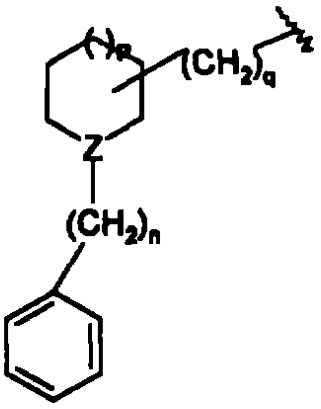
G se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3), aminocarbonil-alquil (C_1-C_3)-, alquil (C_1-C_3)- aminocarbonil-alquil (C_1-C_3)-, di-[alquil (C_1-C_3)] aminocarbonil-alquil (C_1-C_3)- y $N(R^3)(R^4)$-alquil (C_0-C_4)-, seleccionándose R^3 y R^4, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_7), tetrahidronaftaleno y aralquilo,· siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dicho alquilo (C_1-C_7), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

o R^3 y R^4 forman, junto con el nitrógeno al· que están unidos, un anillo de piperazina, piperidina, azetidina o pirrolidina o un sistema de anillos azabicíclicos saturados o insaturados que contienen de 6 a 14 miembros en el anillo, de los que de 1 a 3 son nitrógenos, de cero a dos son oxígenos y el resto son carbonos;

y en la que dichos anillos de piperazina, piperidina, azetidina y pirrolidina y dichos sistemas de anillos azabicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y en la que dichos anillos de piperazina, piperidina, azetidina y pirrolidina y dichos sistemas de anillos azabicíclicos pueden estar unidos a -alquil (C_0-C_4)-O- (siendo el oxígeno de dicho -alquil (C_0-C_4)-O- el átomo de oxígeno representado en la fórmula estructural I) por el átomo de nitrógeno del anillo NR^3R^4 o por cualquier otro átomo de un anillo que tenga un sitio de unión disponible;

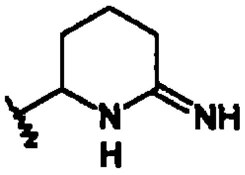
o G es un grupo de fórmula A



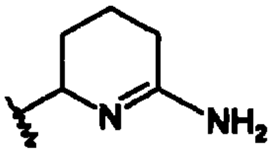
(A)

en la que Z es nitrógeno o CH, n es cero o uno, q es cero, uno, dos o tres y p es cero, uno o dos;

y en la que el anillo de 2-aminopiperidina representado en la estructura I anterior puede reemplazarse opcionalmente con



o

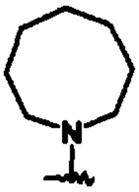


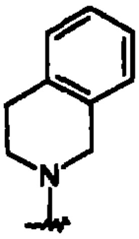
;

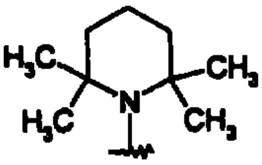
y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

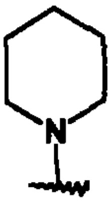
Son ejemplos de compuestos de fórmula IV aquellos en los que G es $N(R^3)(R^4)$alquilo $(C_0\text{-}C_4)$ y $N(R^3)(R^4)$ es amino, dimetilamino, metilbencilamino, alquil $(C_1\text{-}C_4)$-amino, di-

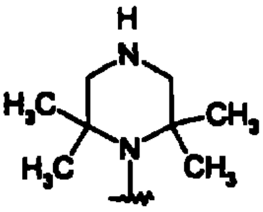
[alquil (C_1-C_4)]-amino o uno de los siguientes grupos:

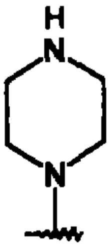


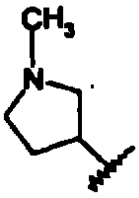


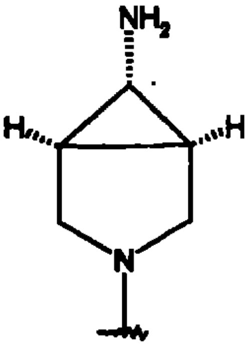


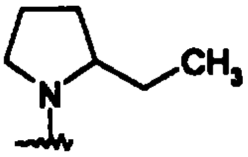


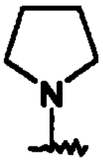


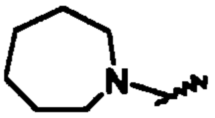


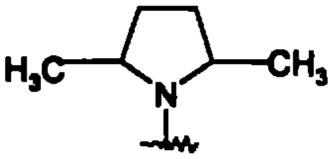


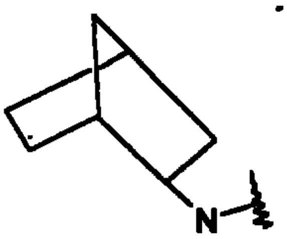


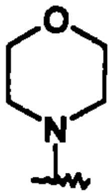












Los compuestos preferidos de fórmula IV incluyen aquellos en los que R^2 es hidrógeno y R^1 es alcoxi (C_1-C_3) y está en la posición orto con respecto al anillo de piperidina de fórmula IV.

Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que G es un grupo de fórmula A, como se ha definido anteriormente, en la que Z es nitrógeno.

Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre alcoxi (C_1-C_2).

Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que G es un grupo de fórmula A, como se ha definido anteriormente, en la que Z es nitrógeno, y cada uno de p y n es uno y q es dos.

381

Otros compuestos de fórmula IV son aquellos en los que está presente el anillo de 2-aminopiridina representado en la fórmula IV anterior.

Son ejemplos de los compuestos preferidos de fórmula IV:

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-etoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isopropil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclopropil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclobutil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclopentil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-5-propil-fenil]-piridinilamina;

6-[4-(1-metilazetin-3-iloxi)-2-metoxi-5-etil-fenil]-piridin-2-ilamina;

2-(6-amino-piridin-2-il)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-fenol;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-propoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isopropoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-etoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-5-propil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-alil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isopropil-fenil]-piridin-2-ilamina; y

6-[2-terc-butil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina.

Son otros ejemplos de compuestos específicos de fórmula IV:

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxifenol;

6-[4-(2-pirrolidinil-etoxi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-(N-metil)piperidiniloxi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-pirrolidinil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{3-metoxi-4-[2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-pirrolidinil-etoxi)-3-etoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-il)-3-ciclopropil-fenol;

6-[2-ciclopropil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 3-[3-(6-amino-piridin-2-il)-4-ciclopropil-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico;

6-[2-ciclopropil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciclobutil-fenol;

6-[2-ciclobutil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclobutil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciclopentil-fenol;

6-[2-ciclopentil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico;

6-[4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(aliloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-6-alil-fenol;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-2-alil-fenol;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-6-propil-fenol;

6-[2-isopropil-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-

piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(2-metil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-acetamida;

6-[4-(2-amino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-etanol;

6-[2-metoxi-4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etanona;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-propoxi-fenil}-

piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-etoxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-etoxi-etoxi)-2-isopropoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(3-metil-butoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-etoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[2-etoxi-4-(3-metil-butoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-etoxi-fenoxi]-etanona;

6-[2-etoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-etoxi-fenoxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

1-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-etanona;

3-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-isopropoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-2-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-

ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-etoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-azetidina-1-carboxílico;

6-[4-(azetidin-3-iloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(2-metil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2,6-dimetil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2,6-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{2,6-dimetil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2,6-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2,6-dimetil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3,5-dimetil-fenoxi]-acetamida;

6-[4-(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-

ilamina;

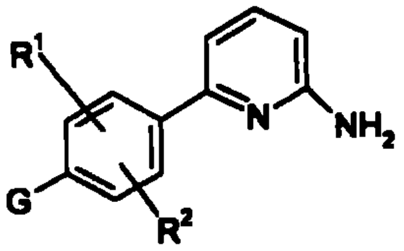
6-[2-isopropil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[2-isopropil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridina;

6-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-2-isopropil-fenil}-piridin-2-ilamina; y

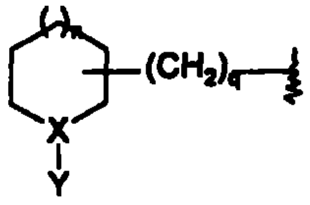
6-[2-terc-butil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina.

Otros ejemplos de inhibidores de la NOS que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, son los compuestos de fórmula

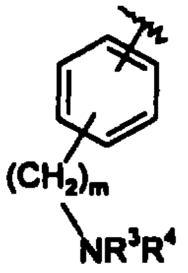


(V)

en la que R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, hidroxi, metilo y metoxi; y G es un grupo de fórmula



(A)



(B)

en la que n es cero o uno.

Y es NR^3R^4, alquilo (C_1-C_6) o aralquilo, siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar sustituido dicho alquilo (C_1-C_6) y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

X es N cuando Y es alquilo (C_1-C_6), aralquilo o alquilo (C_1-C_6) sustituido y X es CH cuando Y es NR^3R^4;

q es cero, uno o dos;

m es cero, uno o dos; y

R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente, entre alquilo (C_1-C_6), tetrahidronaftaleno y aralquilo, siendo el resto arilo de dicho aralquilo fenilo o naftilo y siendo el resto alquilo lineal o ramificado y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos dicho

391

alquilo (C_1-C_6), dicho tetrahidronaftaleno y el resto arilo de dicho aralquilo con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquilamino (C_1-C_4);

o R^3 y R^4 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos, siendo un ejemplo de dichos anillos azabicíclicos el anillo de 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

y en la que dichos anillos de piperazina, piperidina y pirrolidina pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo (C$_1$-C$_3$), alcoxi (C$_1$-C$_3$), nitro, amino, ciano, CF$_3$ y OCF$_3$;

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Son ejemplos de compuestos preferidos de fórmula V aquellos en los que NR^{3}R^4 es:

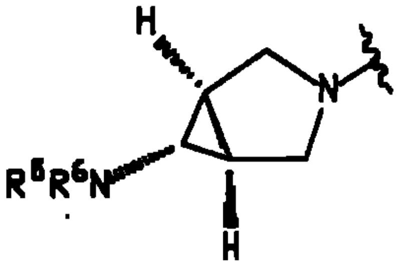
4-feniletilpiperazin-1-ilo;

4-metilpiperazin-1-ilo;

fenetilamino; o

3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina.

Son otros compuestos preferidos de fórmula V aquellos en los que NR^{3}R^4 es un grupo de fórmula



en la que NR^{5}R^6 es NH$_2$.

Los compuestos preferidos específicos de fórmula V incluyen:

3-{2-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-il]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-[4'-(4-Fenetil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-piridin-2-ilamina;

3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-Amino-N-[4'-(6-amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-propionamida;

2-Amino-N-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-3-fenil-propionamida;

6-[4-(1-Bencil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-2-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[1-(2,2-Difenil-etil)-piperidin-2-ilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-Dimetilamino-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Ciclohexilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Ciclohexilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Fenetilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Fenetilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-ciclohexilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Bencilamino)-ciclohexilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Etoxi-etilamino)-ciclohexilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-ciclohexilmetil)-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-(N-Isopropilacetamido)piperazin-1-il)-ciclohexilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciclohept-1-il)-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamino)-[2.2.1]biciclohept-1-il)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-(N-Fenetilamino)-5-fenil-ciclohexilmetil)-metil)-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciclohept-1-il)-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((2-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamino)-5-fenil-ciclohexilmetil)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

N-Metil-(2-aminopirid-6-il-bencilideno)-oxindol;

N-Metil-(2-aminopirid-6-il-bencil)-oxindol;

N-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-bencilideno)-

oxindol;

N-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-bencil)-oxindol;

6-[(N-5-Isoxazolilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-Acetamido)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-Benzoilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-(3,4-Dimetoxibencil))-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-(3,4-Metilenodioxibencil))-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-(2-Furil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

N-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

6-[(N-(5-Isotiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(5-Tiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(3-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(4-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(4-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Furil)metil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

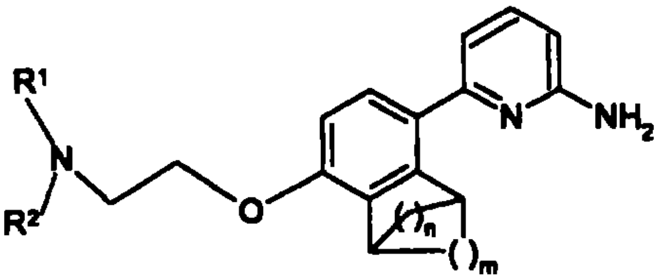
6-[(N-(2-Metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-isobutil-3-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ol;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-furan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ol; y

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-bencil-3-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ol.

Otros ejemplos de inhibidores de NOS que pueden emplearse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención son los compuestos de fórmula



VI

en la que n y m en los anillos de unión en puente son

558

399

independientemente 1, 2 ó 3, y un carbono en uno de dichos anillos de unión en puente puede estar sustituido por un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, con la condición de que un carbono de cabeza de puente sólo puede sustituirse por nitrógeno, y R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre alquilo C_1 a C_6, que puede ser lineal, ramificado o cíclico o contener restos lineales y cíclicos o ramificados y cíclicos, pudiendo estar opcionalmente sustituido cada uno de R^1 y R^2, independientemente, con de uno a tres sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), nitro, hidroxi, ciano, amino, alcoxi (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-amino;

o R^1 y R^2 forman, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina, azetidina, piperidina o pirrolidina o un anillo azabicíclico que contiene de 6 a 14 miembros en el anillo, de los que de 1 a 3 son nitrógenos y el resto son carbonos.

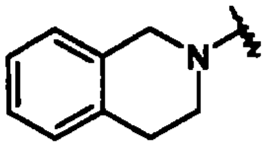
en la que el nitrógeno distal de dicho anillo de piperazina o azabicíclico está opcionalmente sustituido con grupos R^3 y R^4, seleccionándose R^3 y R^4 entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, alquilo C_1 a C_6-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi C_1 a C_6-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y $R^6R^7NC(=O)$-, seleccionándose R^6 y R^7, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_1 a C_6, con la condición de que cuando dicho anillo azabicíclico es un anillo espirocíclico, el nitrógeno distal de dicho anillo espirocíclico está opcionalmente sustituido con R^5, seleccionándose R^5 entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_1 a C_6- y naftil-alquilo C_1 a C_6-;

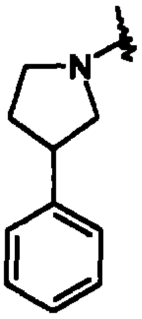
y en la que dichos anillos de piperazina, azetidina, piperidina y pirrolidina pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo C_1 a C_6, amino, alquil (C_1-C_6)-amino, [di-alquil (C_1-C_6)]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar opcionalmente sustituidos los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores con uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo C_1 a C_3, alcoxi C_1 a C_3, nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

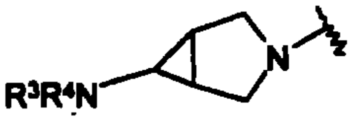
con la condición de que ningún átomo de carbono esté sustituido con más de un sustituyente seleccionado entre hidroxi, amino, alcoxi, alquilamino o dialquilamino;

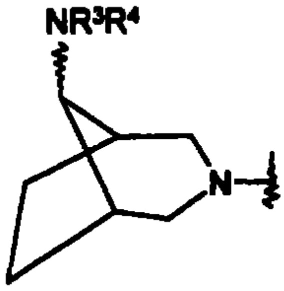
y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Son ejemplos de los anillos azabicíclicos que NR^1R^2 puede formar en los compuestos anteriores de fórmula VI:

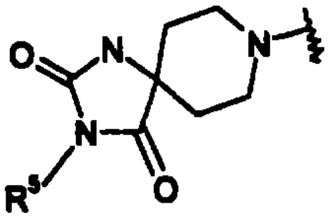








y



400

en los que R^3 y R^4 se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, alquilo C_1 a C_6-C(=O)-, HC(=O)-, alcoxi C_1 a C_6-(C=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- y $R^6R^7NC(=O)$-, seleccionándose R^6 y R^7, independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_1 a C_6; y

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, fenilo, naftilo, fenil-alquilo C_1 a C_6- y naftil-alquilo C_1 a C_6-.

Los compuestos preferidos de fórmula IV incluyen aquellos en los que NR^1R^2 es un anillo de piperidina, azetidina, piperazina o pirrolidina opcionalmente sustituido o un anillo de 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

y pudiendo estar dichos anillos de piperazina, azetidina, piperidina, pirrolidina y 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes que se seleccionan, independientemente, entre alquilo C_1 a C_6, amino, alquil C_1 a C_6-amino, [di-alquil C_1 a C_6]-amino, anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros sustituidos con fenilo que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, benzoílo, benzoilmetilo, bencilcarbonilo, fenilaminocarbonilo, feniletilo y fenoxicarbonilo, y pudiendo estar los restos fenilo de cualquiera de los sustituyentes anteriores opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con de cero a dos sustituyentes, que se seleccionan, independientemente, entre halo, alquilo C_1 a C_3, alcoxi C_1 a C_3, nitro, amino, ciano, CF_3 y OCF_3;

y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los siguientes compuestos son compuestos preferidos de fórmula VI:

6-[8-(2-dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina.

Son otros compuestos de fórmula VI los siguientes:

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(6,7-Dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-lamina; y

6-[8-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina.

Los compuestos de fórmulas I-IV pueden contener centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere a los procedimientos de tratamiento anteriores y a las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden todos los isómeros ópticos y todos los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas I-IV y mezclas de los mismos.

El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos.

El término "uno o más sustituyentes", como se usa en este documento, se refiere a un número de sustituyentes igual a un valor que varía de uno al número máximo de sustituyentes posibles basándose en el número de sitios de unión disponibles.

Los términos "halo" y "halógeno", según se usan en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluyen cloro, fluoro, bromo y yodo.

Las fórmulas I-IV anteriores incluyen compuestos idénticos a los representados excepto por el hecho de que uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos se reemplazan por isótopos de los mismos. Tales compuestos pueden ser útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

Son ejemplos de SSRI que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram y fluvoxamina.

Son ejemplos de antagonistas del receptor NK-1 que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

2-(Difenilmetil)-N-((2-difluorometoxi)fenil)metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(2-Metoxi-5-trifluorometoxifenil)-metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-amina;

(2S,3S)-2-(Fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-Dimetoxihexil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(2-trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Hidroxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(3-trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-Butil-2-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Isopropil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-N,N-dimetilamino-bencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[2,5-bis(difluorometoxi)bencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-Butil-2-difluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Etoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-nitrobencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-isopropilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-etilbencil)amino-2-

fenilpiperidina;

cis-3-(5-t-Butil-2-metoxibencil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

cis-2-(3,5-Dibromofenil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)aminopiperidina; y

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-metilbencil)amino-2-fenilpiperidina.

Son otros ejemplos de antagonistas del receptor NK-1:

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibencil)-amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

2-(difenilmetil)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-2-fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxibencil)-aminopiperidina;

cis-3-(2-clorobencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-trifluorometilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metoxifenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-fluorofenil)-

piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(4-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilazaciclo-heptano;

3-(2-metoxibencilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-carboetoxipent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(6-hidroxi-hex-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-hidroxi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-fluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-[4-(fluorofenil)-4-hidroxibut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-1-(5-N-metilcarboxamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-cianobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(3,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(4,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-2-fenilpiperidina;

~~027~~
408

cis-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-2-fenilpiperidina;

cis-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2,5-dimetoxi-bencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-2-fenil-3-[2(prop-2-iloxi)bencilamino]piperidina;

clorhidrato de cis-3-(2,5-dimetoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)-piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-cloro-fenil)piperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-2,4-difenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpirrolidina;

(2S,3S)-3-(5-etil-2-metoxibencil)amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-n-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-n-propilbencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-isopropil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-s-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-butil-2-metoxibencil)-amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenilbencil)-amino-2-fenil-piperidina;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-N-[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metanosulfonamida;

{5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

{5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilamina;

metil-[3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-trifluorometoxifenil]-amida del ácido 4,5-dimetiltiazol-2-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-metil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-sec-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(5-isopropil-2-metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-2-metiltiobencilamino)-

6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenil-metil-1-azabiciclo-[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxil-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-

carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxibencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

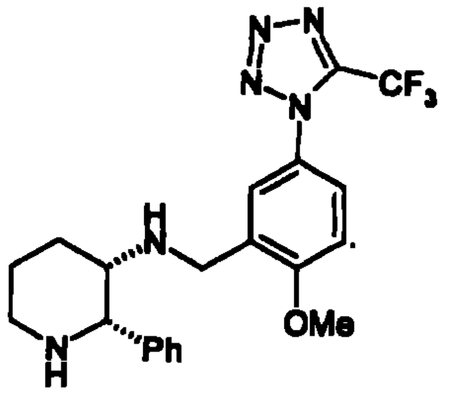
Ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

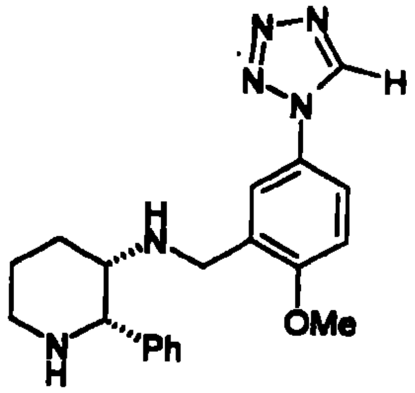
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-

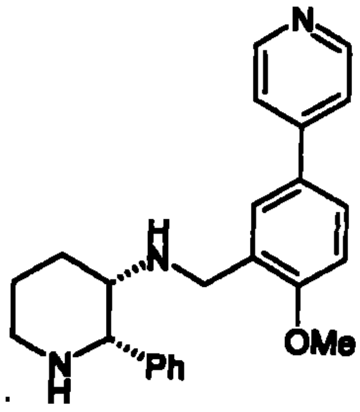
metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico; y

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;





y



Estos compuestos pueden prepararse como se describe en la Solicitud de Patente PCT WO 95/08549, que se publicó el 30 de Marzo de 1995.

Otros ejemplos de antagonistas del receptor NK-1 que pueden usarse en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención son los citados en las siguientes referencias, todas de las cuales se incorporan en su totalidad a este documento como referencia: Patente de Estados Unidos No. 5.162.339, expedida el 11 de Noviembre de 1992; Patente de Estados Unidos No. 5.232.929, expedida el 3 de Agosto de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 92/20676, publicada el 26 de Noviembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/00331, publicada el 7 de Enero de 1993; Patente de Estados Unidos No. 5.773.450, Solicitud de Patente Mundial WO 92/21677, publicada el 10 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/00330, publicada el 7 de Enero de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/06099, publicada el 1 de Abril de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/10073, publicada el 27 de Mayo de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 92/06079, publicada el 16 de Abril de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 92/12151, publicada el 23 de Julio de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 92/15585, publicada el 17 de Septiembre de 1992; Solicitud de Patente Mundial WO 93/10073, publicada el 27 de Mayo de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 93/19064, publicada el 30 de Septiembre de 1993; Solicitud de Patente Mundial WO 94/08997, publicada el 28 de Abril de 1994; Solicitud de Patente Mundial WO 94/04496, publicada el 3 de Marzo de 1994; Solicitud de Patente de Estados Unidos 988.653, presentada el 10 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente de Estados

415

Unidos 026.382, presentada el 4 de Marzo de 1993; Solicitud de Patente de Estados Unidos 123.306, presentada el 17 de Septiembre de 1993 y Solicitud de Patente de Estados Unidos 072.629, presentada el 4 de Junio de 1993. Todas las Solicitudes de Patentes Mundiales anteriores designan a los Estados Unidos y se presentaron en la Oficina Receptora de los Estados Unidos de la PCT: Solicitud de Patente Europea EP 499.313, publicada el 19 de Agosto de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 520.555, publicada el 30 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 522.808, publicada el 13 de Enero de 1993; Solicitud de Patente Europea EP 528.495, publicada el 24 de Febrero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/14084, publicada el 22 de Julio de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01169, publicada el 21 de Enero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01165, publicada el 21 de Enero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 93/01159, publicada el 21 de Enero de 1993; Solicitud de Patente PCT WO 92/20661, publicada el 26 de Noviembre de 1992; Solicitud de Patente Europea EP 517.589, publicada el 12 de Diciembre de 1992; Solicitud de Patente europea EP 428.434, publicada el 22 de Mayo de 1991; Solicitud de Patente Europea EP 360.390, publicada el 28 de Marzo de 1990; Solicitud de Patente PCT WO 95/19344, publicada el 20 de Julio de 1995; Solicitud de Patente PCT WO 95/23810, publicada el 8 de Septiembre de 1995; Solicitud de Patente PCT WO 95/20575,

416

publicada el 3 de Agosto de 1995; y Solicitud de Patente PCT WO 95/28418, publicada el 26 de Octubre de 1995.

Las realizaciones preferidas de esta invención se refieren a los procedimientos y a las composiciones farmacéuticas anteriores que emplean un SSRI, siendo dicho SSRI sertralina. Otras realizaciones preferidas de esta invención son el procedimiento y las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente que emplean sertralina en combinación con una composición inhibidora de la NOS de fórmula I, II, III, IV, V o VI.

Otras realizaciones preferidas de esta invención son las composiciones farmacéuticas y los procedimientos mencionados anteriormente que emplean sertralina en combinación con un antagonista del receptor NK-1, en los que dicho antagonista del receptor NK-1 se selecciona entre uno de los siguientes compuestos de sales farmacéuticamente aceptables:

2-(Difenilmetil)-N-((2-difluorometoxi)fenil)metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(2-Metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-amina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-Dimetoxihexil)-3-(2-metoxi-5-

trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(2-trifluorometoxibencil)aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Hidroxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(3-trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-Butil-2-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Isopropil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-N,N-dimetilamino-bencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[2,5-bis(difluorometoxi)bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-Butil-2-difluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Etoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-nitrobencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-isopropilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-etilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-t-Butil-2-metoxibencil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

cis-2-(3,5-Dibromofenil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-metilbencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibencil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

2-(difenilmetil)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

cis-3-(2-clorobencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-trifluorometilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-fluorofenil)-

piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metoxifenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(4-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilazaciclo-heptano;

3-(2-metoxibencilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-carboetoxipent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(6-hidroxi-hex-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-hidroxi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencil-

225

420

amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-fluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-1-(5-N-metilcarboxamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-cianobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(3,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(4,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-2-fenilpiperidina;

cis-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2,5-dimetoxi-bencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-2-fenil-3-[2-(prop-2-iloxi)bencilamino]piperidina;

clorhidrato de cis-3-(2,5-dimetoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-cloro-fenil)piperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-2,4-difenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpirrolidina;

(2S,3S)-3-(5-etil-2-metoxibencil)amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-n-butil-2-metoxibencil)amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-n-propilbencil)amino-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(5-isopropil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-s-butil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-butil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenilbencil)-amino-2-fenilpiperidina;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-N-[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metanosulfonamida;

{5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

{5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilamina;

metil-[3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-trifluorometoxifenil]-amida del ácido 4,5-dimetiltiazol-2-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

423

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-metil-2-metoxifenil)-metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)-metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-sec-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)-metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-2-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenil-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxil-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxibencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

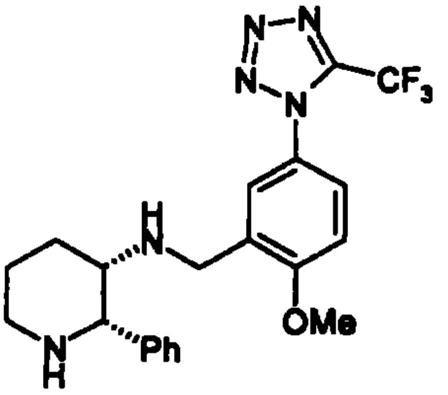
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-

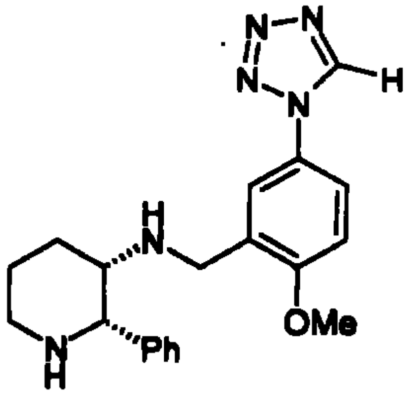
carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

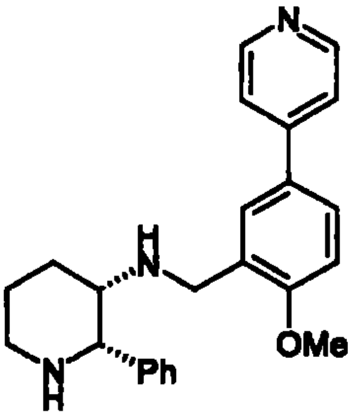
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico; y

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;





y



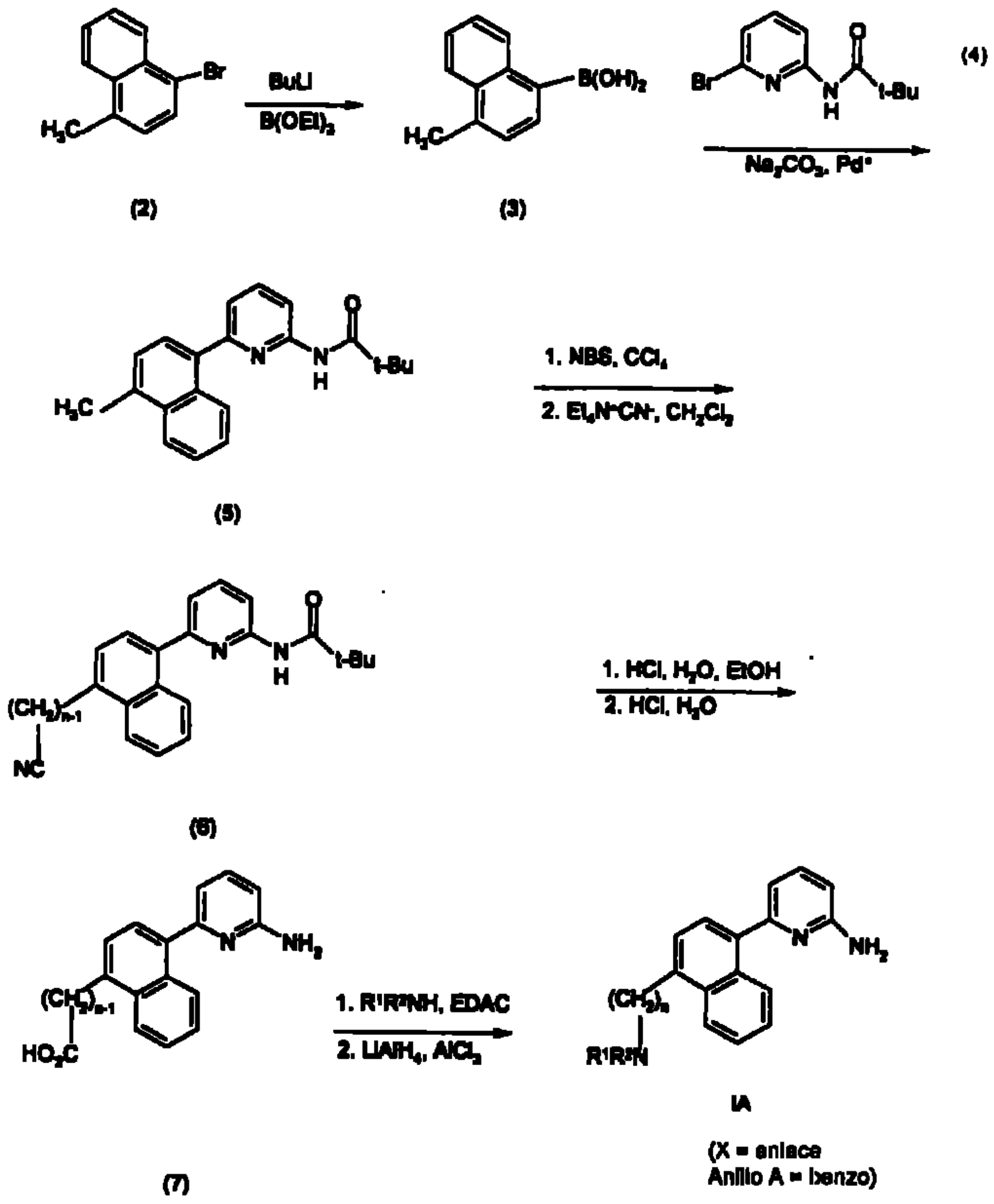
Descripción Detallada de la Invención

En la siguiente descripción, las fórmulas I, II, III, IV, V y VI se definen como se ha indicado anteriormente en el Sumario de la Invención.

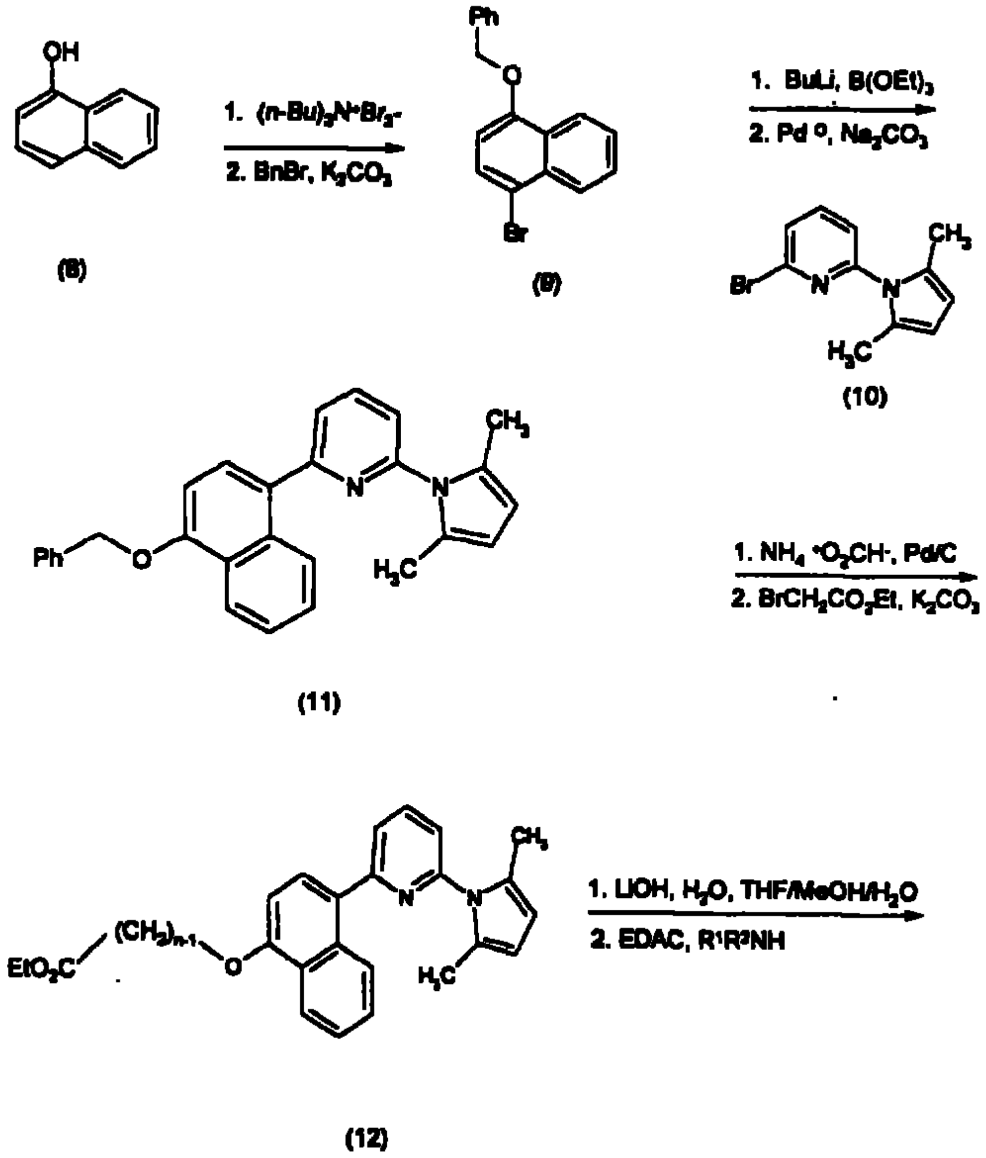
Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe a continuación y en la solicitud provisional de Estados Unidos 60/057094, presentada el 27 de Agosto de 1997, titulada "2-Aminopiridinas que Contienen Sustituyentes de Anillos Condensados", y la Solicitud de Patente Mundial WO 99/10339, publicada el 4 de Marzo de 1999, que tiene el mismo título y que reivindica la prioridad de la solicitud provisional 60/057094. La solicitud anterior se incorpora en su totalidad a este documento como referencia.

En los Esquemas 1-3 y en la descripción de los Esquemas 1-3 que sigue, todos los sustituyentes se definen como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula I.

ESQUEMA 1

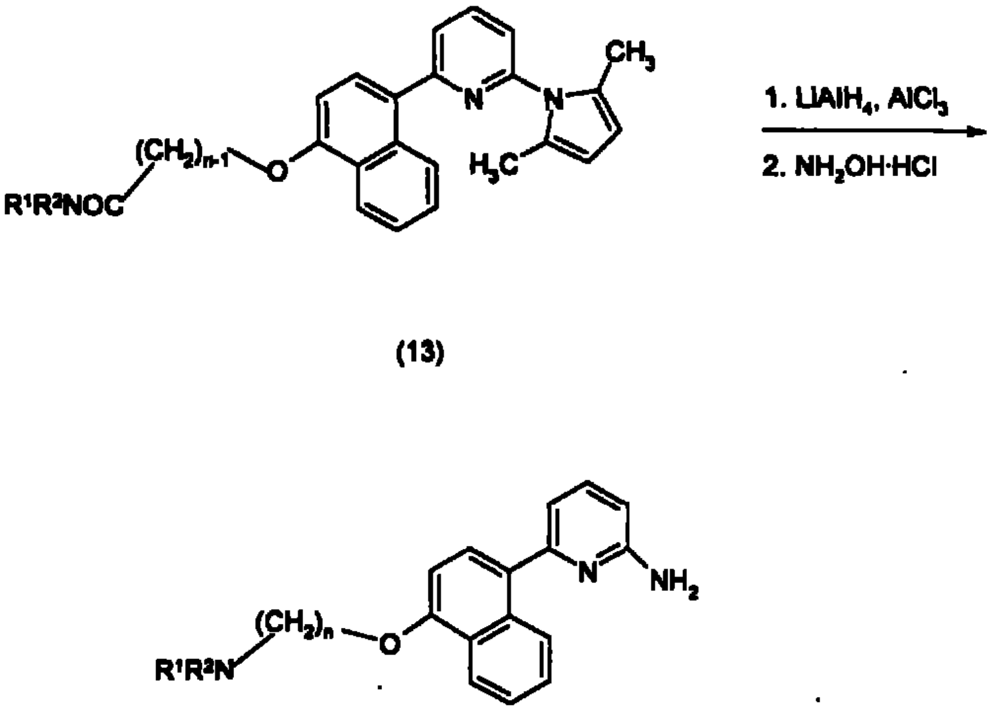

Br
H3C
BuLi
B(OEt)2
(2)
B(OH)2
H3C
(3)
Br
N
N
H
O
t-Bu
(4)
Na2CO3, Pd°
H3C
(5)
1. NBS, CCl4
2. Et4N+CN-, CH2Cl2
(CH2)n-1
NC
(6)
1. HCl, H2O, EtOH
2. HCl, H2O
NH2
(CH2)n-1
HO2C
(7)
1. R1R2NH, EDAC
2. LiAlH4, AlCl3
(CH2)n
R1R2N
IA
(X = enlace
Anillo A = benzo)

Esquema 2



OH
(8)
1. (n-Bu)$_3$N$^+$Br$_3^-$
2. BnBr, K$_2$CO$_3$
Ph
O
Br
(9)
1. BuLi, B(OEt)$_3$
2. Pd^0, Na$_2$CO$_3$
Br
N
N
CH$_3$
H$_3$C
(10)
Ph
O
N
N
CH$_3$
H$_3$C
(11)
1. NH$_4^+$O$_2$CH$^-$, Pd/C
2. BrCH$_2$CO$_2$Et, K$_2$CO$_3$
EtO$_2$C
(CH$_2$)$_{n-1}$
O
N
N
CH$_3$
H$_3$C
(12)
1. LiOH, H$_2$O, THF/MeOH/H$_2$O
2. EDAC, R^{1}R^{2}NH

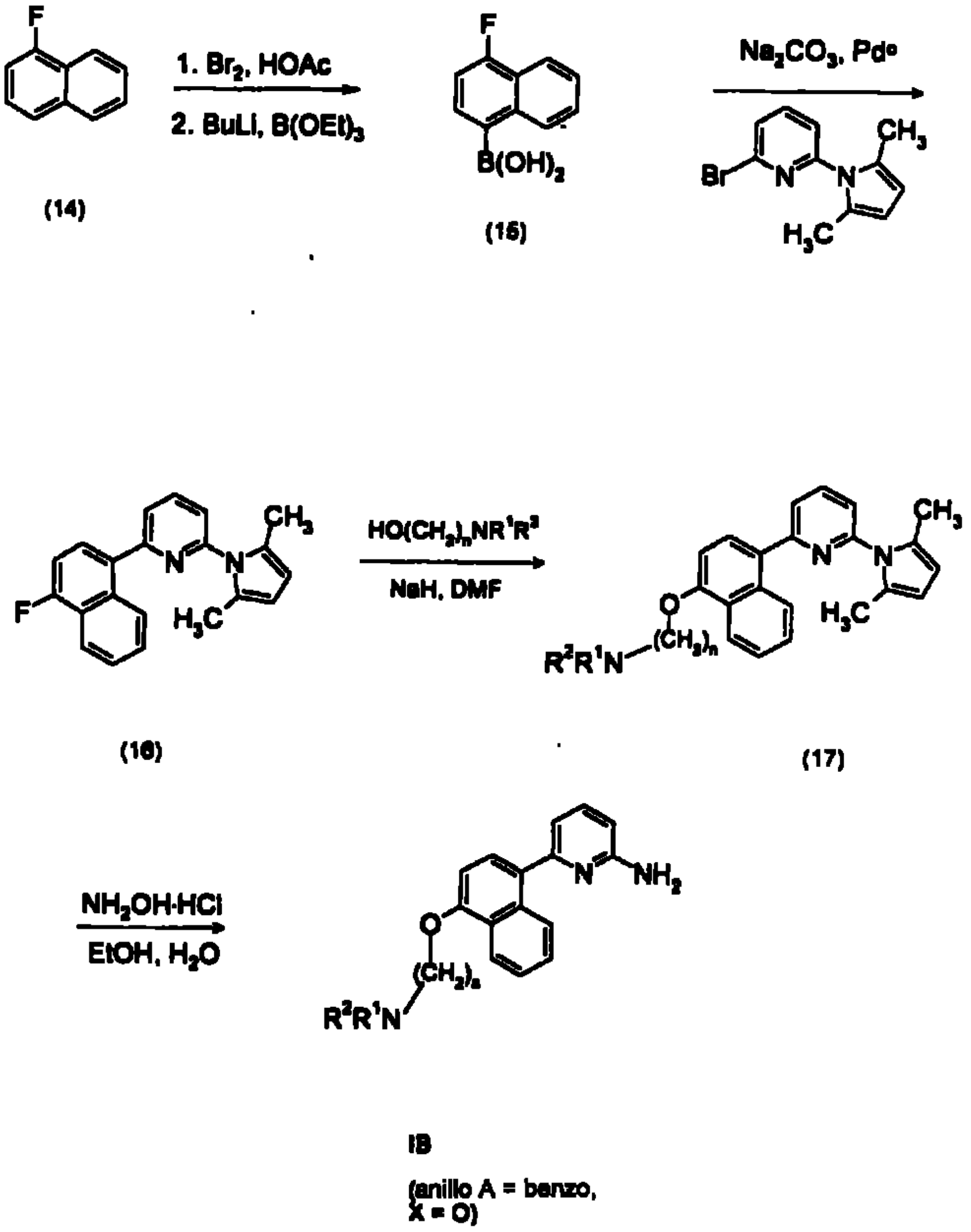
Esquema 2, continuación



IB

(X = O, anillo A = benzo)

Esquema 3


F
1. Br2, HOAc
2. BuLi, B(OEt)3
(14)
F
B(OH)2
(15)
Na2CO3, Pd°
Br
N
N
CH3
H3C
F
N
N
CH3
H3C
(16)
HO(CH2)nNR1R2
NaH, DMF
O
R2R1N
(CH2)n
N
N
CH3
H3C
(17)
NH2OH·HCl
EtOH, H2O
O
R2R1N
(CH2)n
N
NH2
IB
(anillo A = benzo,
X = O)

El Esquema 1 ilustra un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I en la que X es un enlace y el anillo A es benzo. Los Esquemas 2 y 3 ilustran procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I en la que X es oxígeno y el anillo A es benzo. Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 1 y 2 están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos por procedimientos que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

Haciendo referencia al Esquema 1, el compuesto de fórmula (2) se enfría a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF) y después se añade una solución de n-butil-litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (3).

El compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (4) formando el compuesto de fórmula (5). Esta reacción generalmente se realiza en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo.

El compuesto de fórmula (6) puede formarse de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida (NBS) y bis-(1-

ciano-1-aza)-ciclohexano en tetracloruro de carbono y se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas, añadiéndose porciones adicionales del iniciador al cabo de aproximadamente 1, 2 y 4 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto de esta reacción se hace reaccionar con cianuro de trietilamonio en cloruro de metileno a aproximadamente la temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (6).

La saturación de una solución del compuesto de fórmula (6) en etanol con cloruro de hidrógeno, seguida de calentamiento a reflujo de la mezcla y después calentamiento en ácido clorhídrico acuoso, produce el compuesto de fórmula (7).

El compuesto de fórmula (7) que se forma en la etapa anterior puede convertirse en el compuesto de fórmula IA de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (7) se hace reaccionar con el compuesto apropiado de fórmula R^2R^1NH y N-etil-N-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) en presencia de una base. Son ejemplos de bases adecuadas las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinamida o hidroxibenzotriazol.

El producto de la reacción anterior después se reduce usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la reducción puede realizarse usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente de aproximadamente -70°C, produciendo el compuesto deseado de fórmula IA.

Haciendo referencia al esquema 2, el compuesto de fórmula (8) se hace reaccionar con tribromuro de tetrabutilamonio en 1,2-dicloroetano a aproximadamente la temperatura ambiente. El producto de esta reacción después se trata con bromuro de bencilo y carbonato potásico en un disolvente tal como acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, para formar el compuesto de fórmula (9).

El compuesto de fórmula (9) después se convierte en ácido 1-benciloxi-naftaleno-4-borónico por el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del derivado de ácido borónico de fórmula (3) del Esquema 1.

La reacción del ácido 1-benciloxi-naftaleno-4-borónico

435

con el compuesto de fórmula (10) en un disolvente de etanol, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenil paladio a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, produce el compuesto de fórmula (11).

El compuesto de fórmula (11) puede convertirse en el compuesto de fórmula (13) usando el siguiente procedimiento de dos etapas. El compuesto de fórmula (11) se hace reaccionar con formiato amónico y paladio al diez por ciento sobre carbono, en un disolvente de etanol, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, produciendo el compuesto análogo al compuesto de fórmula (11), en el que el grupo benciloxi de dicha fórmula (11) se reemplaza con un grupo hidroxi. El compuesto de fórmula (12) después se forma mediante la reacción del derivado de hidroxi anterior con acetato de 2-bromoetilo y carbonato potásico en acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

La hidrólisis básica del compuesto de fórmula (12), seguida de la reacción con N-etil-N-3-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) y el compuesto apropiado de fórmula R^1R^2NH, produce el compuesto deseado de fórmula (13). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en una mezcla de THF, metanol y agua, a aproximadamente la temperatura ambiente. La reacción con

R^1R^2NH y EDAC se realiza generalmente usando el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula IA a partir de los de fórmula (7) del Esquema 1.

El compuesto de fórmula (13) puede convertirse en el compuesto deseado de fórmula IB como se indica a continuación. El compuesto de fórmula (13) se reduce para formar el compuesto correspondiente en el que el grupo carbonilo se reemplaza por un grupo metileno, después de lo cual se retira el grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo. La reducción puede realizarse usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -70°C.

La eliminación del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo puede realizarse mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina. Esta reacción se realiza generalmente en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 72 horas.

Los compuestos de fórmula I que son idénticos a los de fórmula IB excepto por el hecho de que el anillo A es distinto de benzo, pueden prepararse de una forma análoga, partiendo del compuesto apropiado que es análogo al de fórmula (8), en el que el anillo de benzo no sustituido de dicha fórmula (8) se reemplaza por un anillo distinto de benzo que está dentro de la definición del anillo A.

Haciendo referencia al Esquema 3, el 1-fluoronaftaleno (14) conocido se broma con bromo en ácido acético a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, y el bromuro se enfría a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF), y después se añade una solución de n-butil litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (15). El compuesto de fórmula (15) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (4) formando el compuesto de fórmula (16). Esta reacción generalmente se realiza en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo. El compuesto de fórmula (16) después se trata con un alcóxido de metal alcalino preparado a partir de un compuesto de fórmula $HO(CH_2)_nNR^1R^2$ e hidruro sódico en

438

un disolvente polar tal como dimetilformamida, a una temperatura de la temperatura ambiente a 140°C durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. Esta reacción produce el correspondiente compuesto de fórmula (17), que después se desbloquea para eliminar el grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina. Esta reacción generalmente se realiza en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 72 horas.

Los compuestos de fórmula I que son idénticos a los de fórmula IA o IB excepto por el hecho de que el anillo A es distinto de benzo, pueden prepararse de una forma análoga, partiendo de los materiales de partida apropiados que son análogos a los de fórmulas (2), (8) y (14), de los Esquemas 1, 2 y 3, respectivamente, en los que el anillo benzo no sustituido de tales materiales de partida se reemplaza por otro anillo distinto de benzo que está dentro de la definición del anillo A.

La preparación de otros compuestos de fórmula I no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede realizarse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

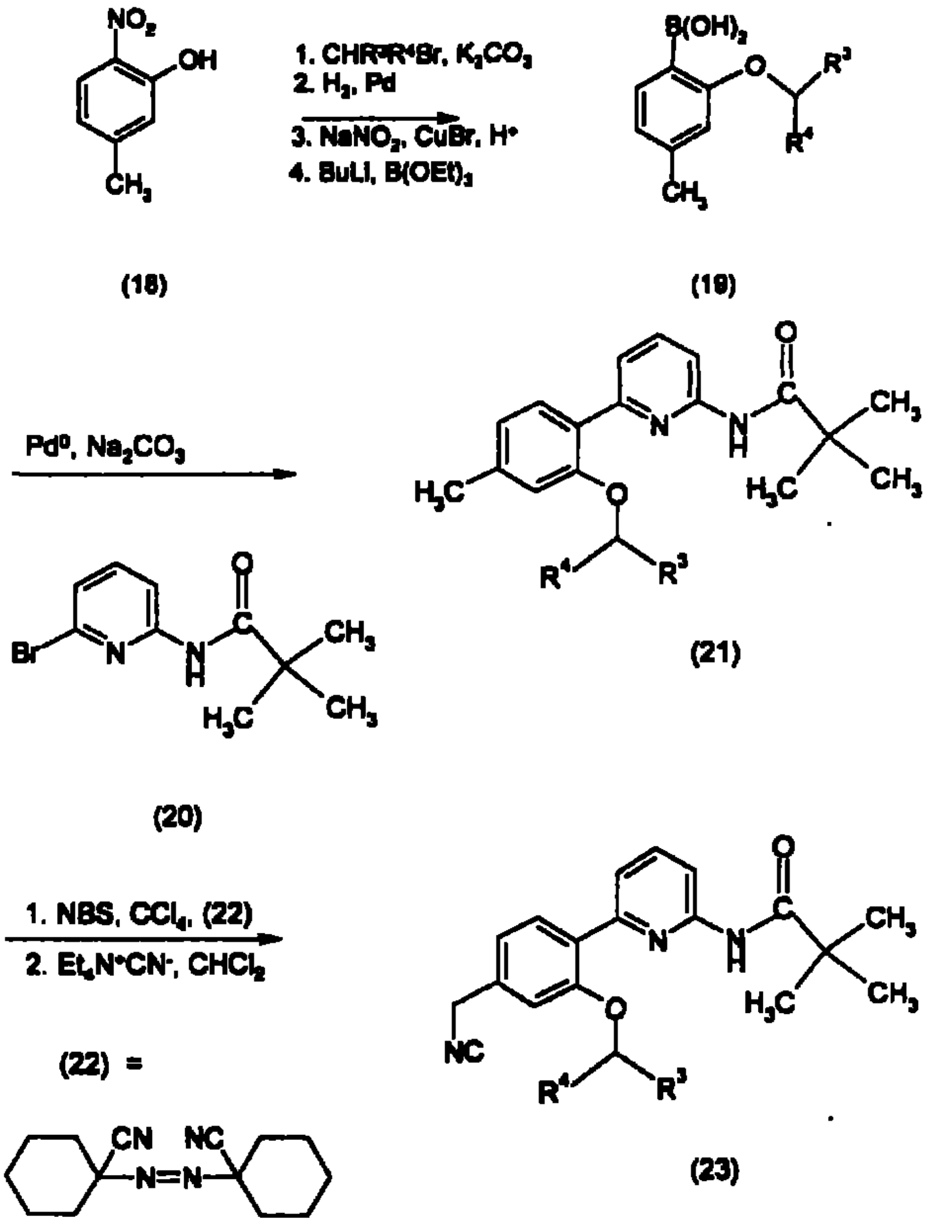
En cada una de las reacciones discutidas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, y se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe en la publicación de la solicitud de patente PCT WO 97/36871, que designa a los Estados Unidos y que se publicó el 9 de Octubre de 1997. La solicitud anterior se incorpora en su totalidad a este documento como referencia.

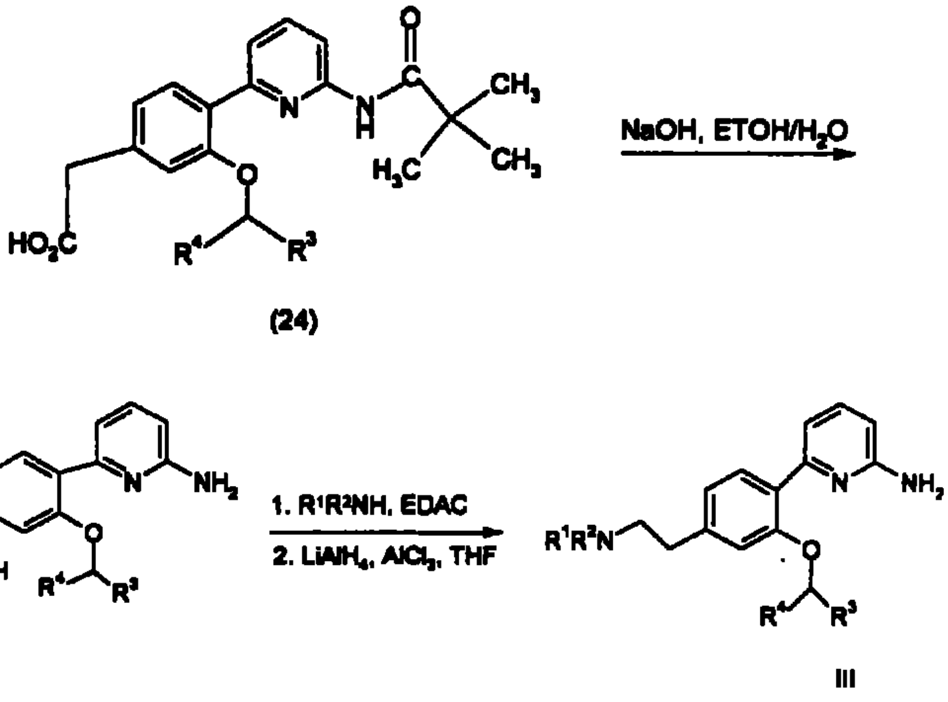
Los compuestos de fórmula III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe más adelante y en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/057739 de John A. Lowe, III, titulada "Derivados de 6-Fenilpiridin-2-il-amina", presentada el 28 de Agosto de 1997; y en la Solicitud de Patente Mundial equivalente WO99/11620, publicada el 11 de Marzo de 1999. Las solicitudes anteriores se incorporan en su totalidad a este documento como referencia.

Los Esquemas 4 y 5 ilustran procedimientos de preparación de compuestos de fórmula III.

ESQUEMA 4


NO$_2$
OH
CH$_3$
1. CHR^{3}R^{4}Br, K$_2$CO$_3$
2. H$_2$, Pd
3. NaNO$_2$, CuBr, H$^+$
4. BuLi, B(OEt)$_3$
B(OH)$_2$
O
R^3
R^4
CH$_3$
(18)
(19)
Pd^0, Na$_2$CO$_3$
Br
N
N
H
O
C
CH$_3$
H$_3$C
CH$_3$
(20)
H$_3$C
O
R^4
R^3
(21)
1. NBS, CCl$_4$, (22)
2. Et$_4$N$^+$CN$^-$, CHCl$_3$
(22) =
CN
NC
N=N
NC
(23)

ESQUEMA 4 (continuación)

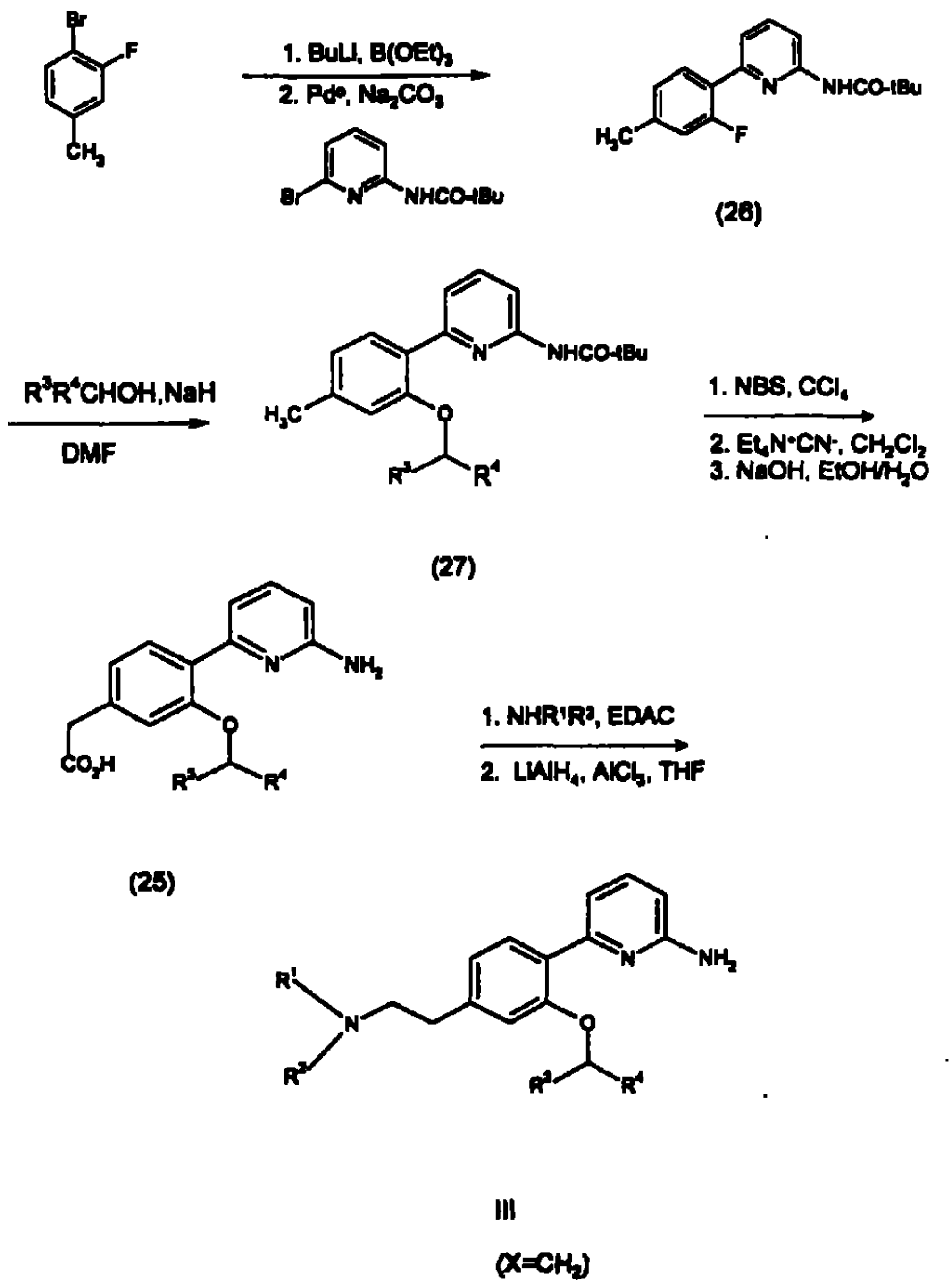


(24)

(25)

III (X=CH2)

ESQUEMA 5



Haciendo referencia al Esquema 4, el compuesto de

(21) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida (NBS) y bis-(1-ciano-1-aza)-ciclohexano (fórmula (22)) en tetracloruro de carbono y se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas, añadiéndose más porciones del iniciador al cabo de aproximadamente 1, 2 y 4 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto de esta reacción se hace reaccionar con cianuro de trietilamonio en cloruro de metileno a aproximadamente la temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (23).

La saturación de una solución del compuesto de fórmula (23) en etanol con cloruro de hidrógeno, seguida de calentamiento a reflujo de la mezcla y después calentamiento en ácido clorhídrico acuoso, produce el compuesto de fórmula (24). La hidrólisis del compuesto de fórmula VIII produce el compuesto correspondiente de fórmula (25). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en una mezcla de etanol y agua, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto de fórmula (25) que se forma en la etapa anterior puede convertirse en el compuesto de fórmula III (en la que X es CH_2) de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (25) se hace reaccionar con el compuesto apropiado de fórmula R^2R^1NH y N-etil-Nfórmula (18) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula CHR^3R^4Br o CHR^2R^4I y carbonato potásico, en un disolvente tal como acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, para convertir el grupo hidroxi de dicha fórmula (18) en un grupo de fórmula $-OCHR^3R^4$. El compuesto resultante después se reduce, a aproximadamente la temperatura ambiente, usando gas hidrógeno en presencia de paladio al 10% sobre carbono, en un disolvente de etanol, para formar 3-$OCHR^3R^4$-4-aminotolueno, que después se hace reaccionar con nitrito sódico y bromuro cuproso en ácido sulfúrico concentrado para formar 3-$OCHR^3R^4$-4-bromotolueno.

Después, el 3-$OCHR^3R^4$-4-bromotolueno producido en la reacción anterior se enfría a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF) y se añade una solución de n-butil-litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (19).

El compuesto de fórmula (19) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (20) para formar el compuesto de fórmula (21). Esta reacción se realiza generalmente en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

El compuesto de fórmula (23) puede formarse de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) en presencia de una base. Son ejemplos de bases adecuadas las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinamida o hidroxibenzotriazol.

El producto de la reacción anterior después se reduce usando procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la reducción puede realizarse usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente de aproximadamente -70°C, para producir el compuesto deseado de fórmula III (en la que X es CH_2).

Haciendo referencia al Esquema 5, en primer lugar se convierte 4-bromo-3-fluorotolueno en el derivado de ácido borónico y después se acopla a 6-bromo-2-(t-butilcarbonilamino)piridina para formar el compuesto de fórmula (26) de la siguiente forma. Se realiza una reacción de intercambio halógeno-metal sobre 3-fluoro-4-bromotolueno en tetrahidrofurano, éter, dimetoxietano, hexano u otro disolvente de hidrocarburo o etéreo adecuado, a una temperatura de -100°C a aproximadamente la temperatura ambiente, usando butil-litio u otro reactivo de alquil-litio adecuado, seguida de la reacción con un borato triéster tal como borato de trietilo o de triisopropilo, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente la temperatura de reflujo. El derivado de ácido borónico intermedio después se convierte en el compuesto de fórmula (26) en etanol acuoso como disolvente, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, usando 6-bromo-2-(t-butilcarbonilamino)piridina como pareja de acoplamiento. El compuesto de fórmula (26) después se convierte en un compuesto de fórmula (27) mediante desplazamiento del grupo fluoro del alcohol con un alcóxido adecuado, que se forma en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano, y un hidruro metálico tal como hidruro sódico, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 5 horas. La reacción con el compuesto de fórmula (26) se realiza en este sistema de reacción a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas.

El compuesto de fórmula (27) después se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (25) de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (27) se hace reaccionar con N-bromosuccinimida (NBS) y bis-(1-ciano-1-aza)-ciclohexano (fórmula (22) del Esquema 4) en tetracloruro de carbono y se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas, añadiéndose porciones adicionales del iniciador después de aproximadamente 1, 2 y 4 horas, para bromar el grupo metilo de tal compuesto. Después de la evaporación del disolvente, el producto de esta reacción se hace reaccionar con cianuro de trietilamonio en cloruro de metileno a aproximadamente la temperatura ambiente para formar el correspondiente compuesto en el que el sustituyente bromo se reemplaza por ciano. El derivado ciano resultante después se hidroliza para formar el correspondiente compuesto de fórmula (25). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en una mezcla de etanol y agua, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto de la fórmula (25) que se forma en la etapa anterior puede convertirse en el compuesto de fórmula I de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (25) se hace reaccionar con el compuesto apropiado de fórmula R^2R^1NH y N-etil-N-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDAC) en presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas son las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción típicamente se realiza en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinimida o hidroxibenzotriazol.

El producto de la reacción anterior después se reduce usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica para producir el compuesto deseado de fórmula III (en la que X es CH_2). Por ejemplo, la reducción puede realizarse usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -70°C.

Los compuestos de fórmula III en la que X es CHOH pueden prepararse usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 de esta solicitud. Los compuestos de fórmula I en la que X es parte de un anillo saturado de cinco o seis miembros pueden prepararse usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2.

Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 4 y 5 están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos por procedimientos que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

La preparación de otros compuestos de fórmula III no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede realizarse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En cada una de las reacciones descritas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente, son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, y se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

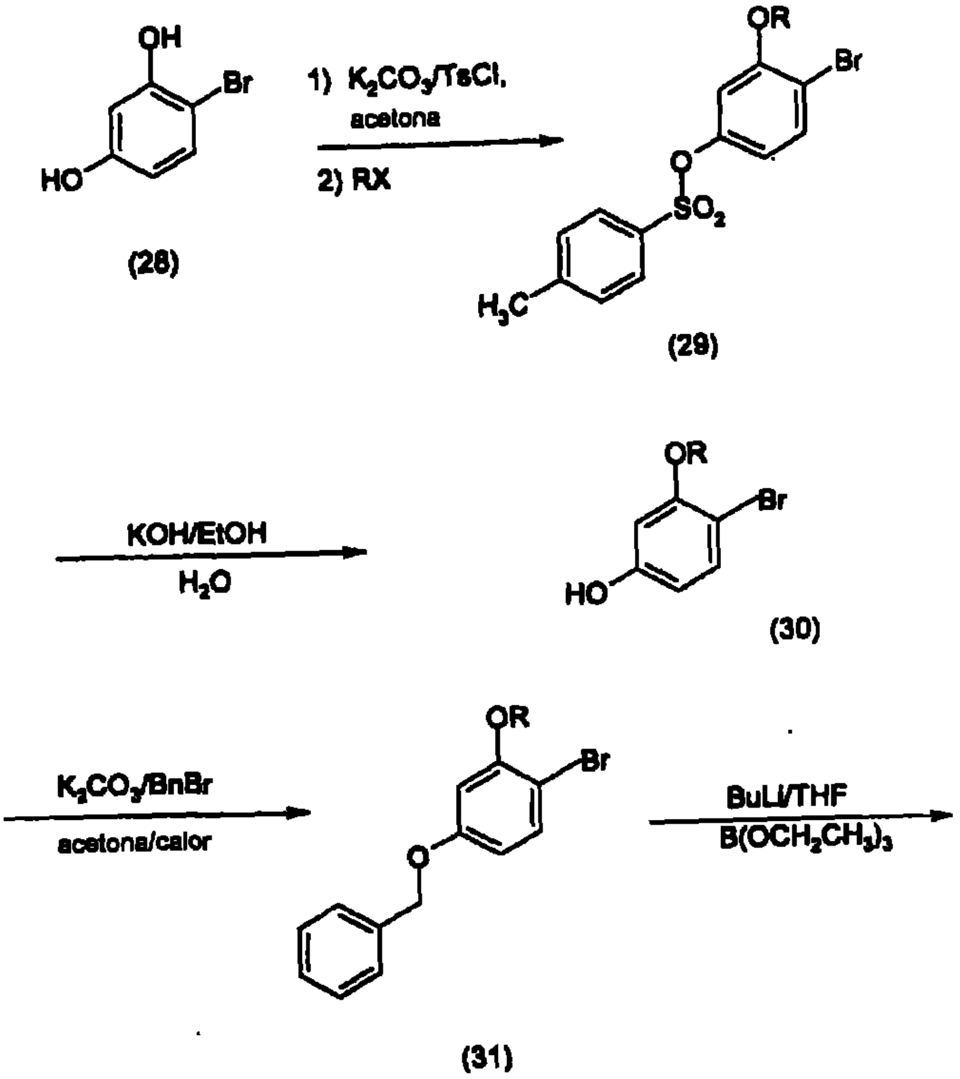
Los compuestos de fórmula IV y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe en la Solicituud de Patente Mundial WO 98/34919, titulada "Piridinas Sustituidas con 4-Amino-6-(4-fenoxi-2-sustituido)", publicada el 13 de Agosto de 1998; y la solicitud provisional de Estados Unidos 60/037533, presentada

450

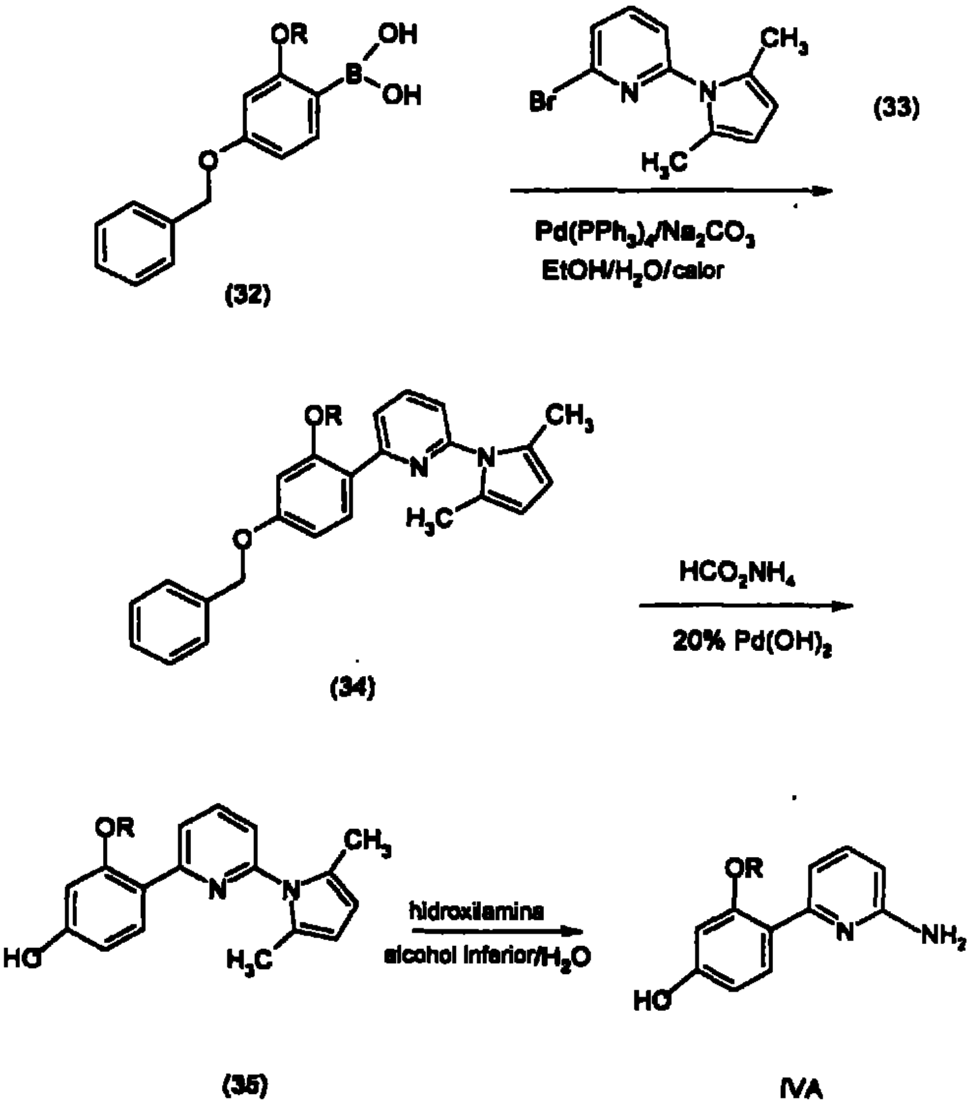
el 10 de Febrero de 1997, de la cual reivindica prioridad esa solicitud internacional. Las solicitudes anteriores se incorporan en su totalidad a este documento como referencia.

Los Esquemas 6-14 anteriores ilustran procedimientos para preparar compuestos de fórmula IV.

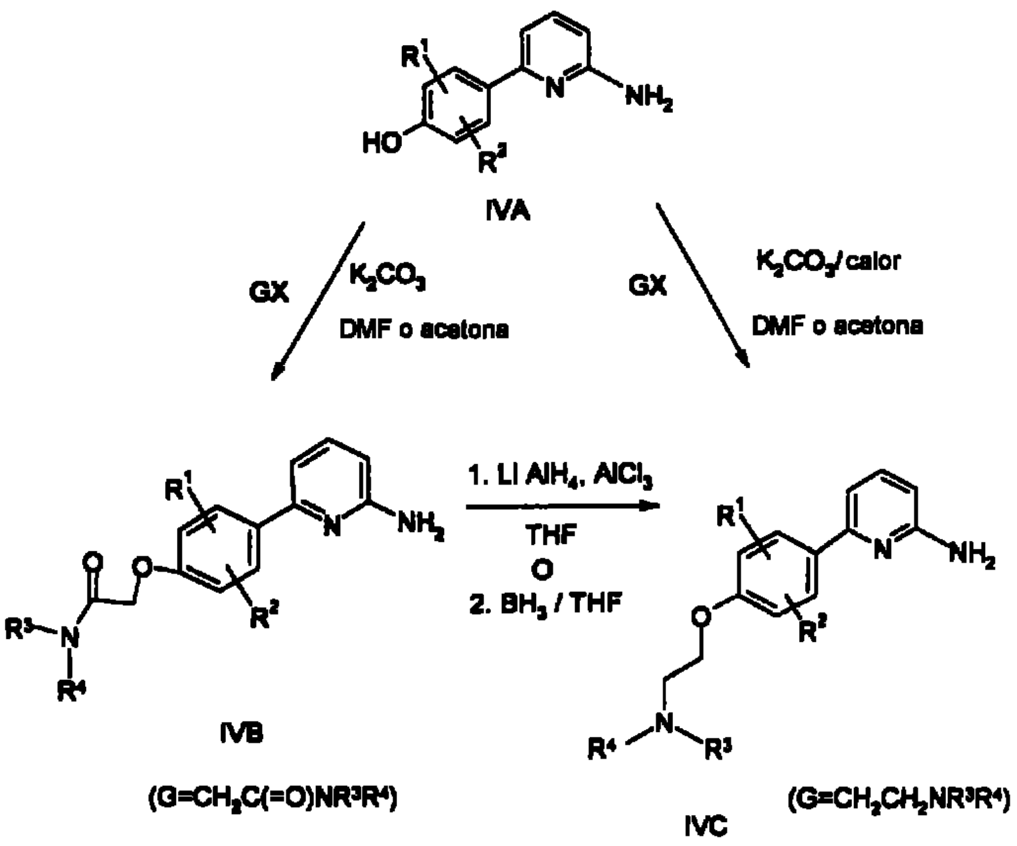
ESQUEMA 6


OH
Br
HO
(28)
1) K2CO3/TsCl,
acetona
2) RX
OR
Br
O
SO2
H3C
(29)
KOH/EtOH
H2O
OR
Br
HO
(30)
K2CO3/BnBr
acetona/calor
OR
Br
O
(31)
BuLi/THF
B(OCH2CH3)3

ESQUEMA 6 CONTINUACIÓN

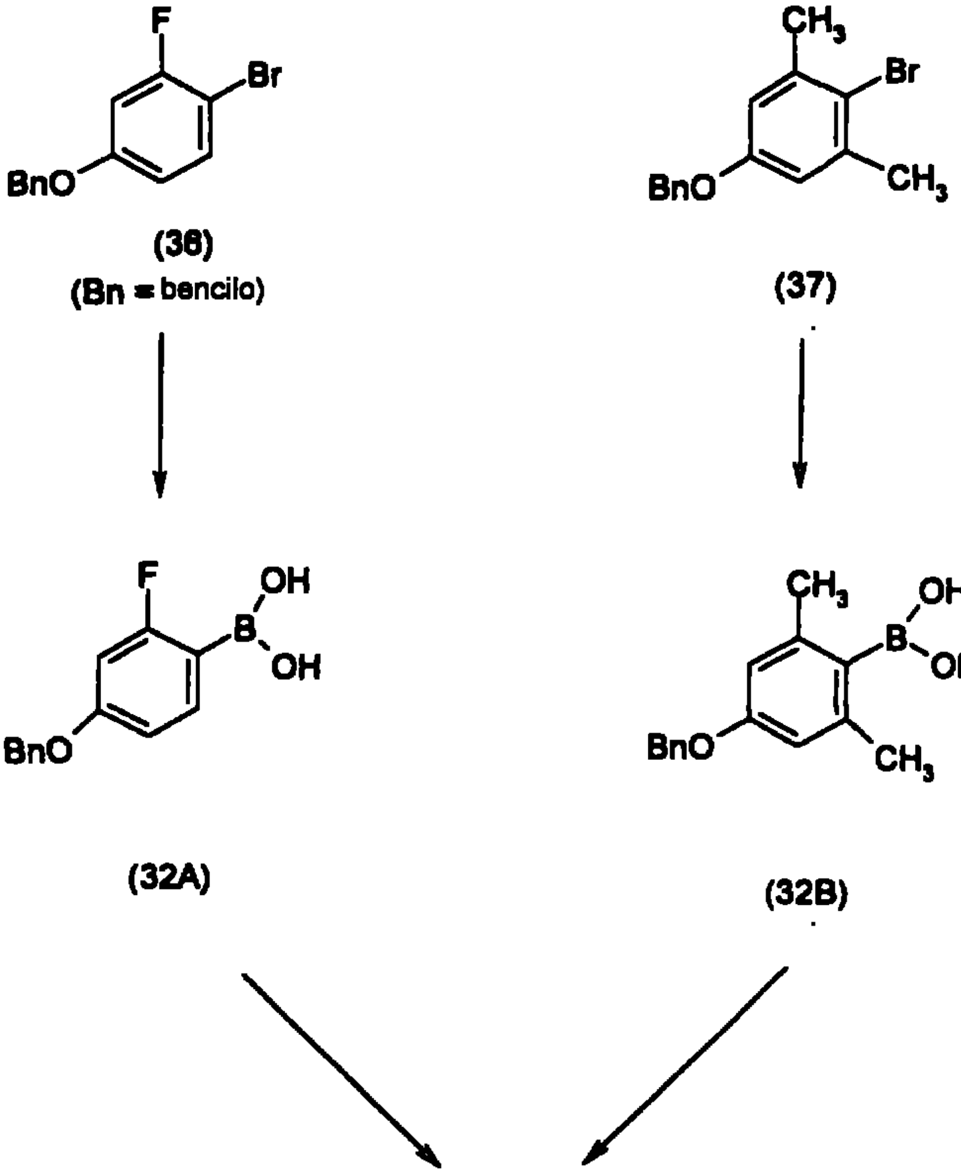


ESQUEMA 7



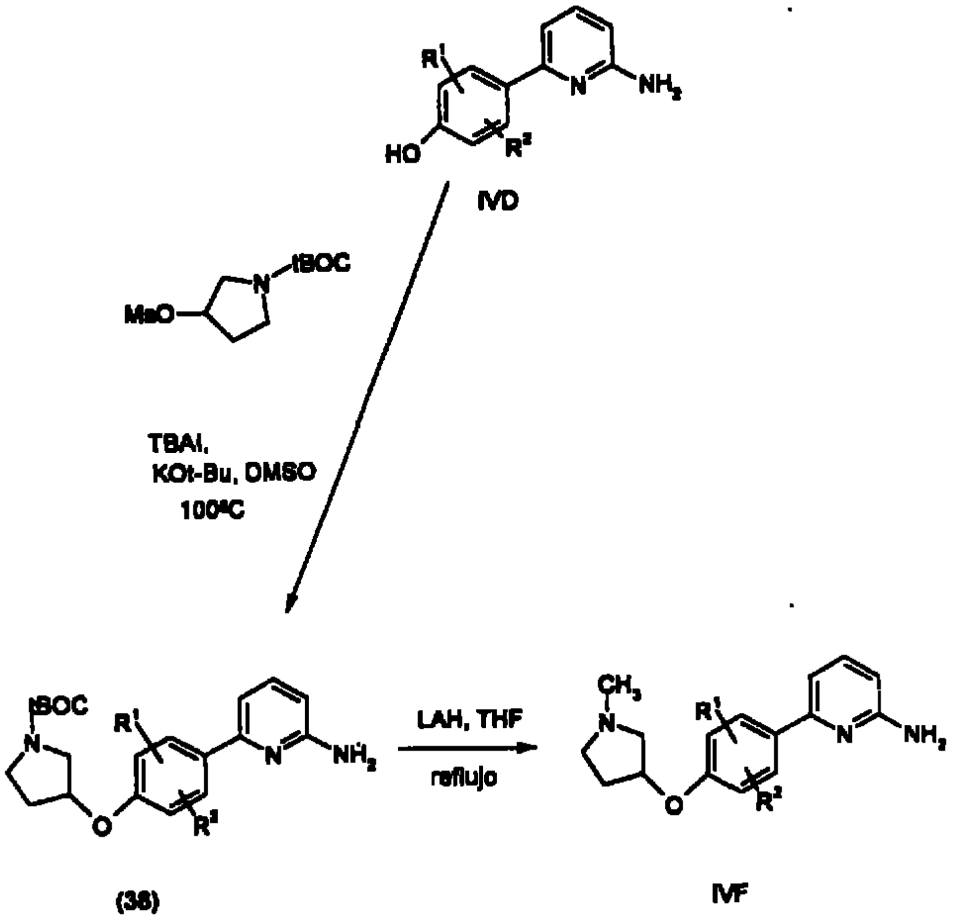
IVA
GX
K_2CO_3
DMF o acetona
GX
K_2CO_3/calor
DMF o acetona
1. Li AlH_4, $AlCl_3$
THF
O
2. BH_3 / THF
IVB
(G=$CH_2C(=O)NR^3R^4$)
IVC
(G=$CH_2CH_2NR^3R^4$)

ESQUEMA 8

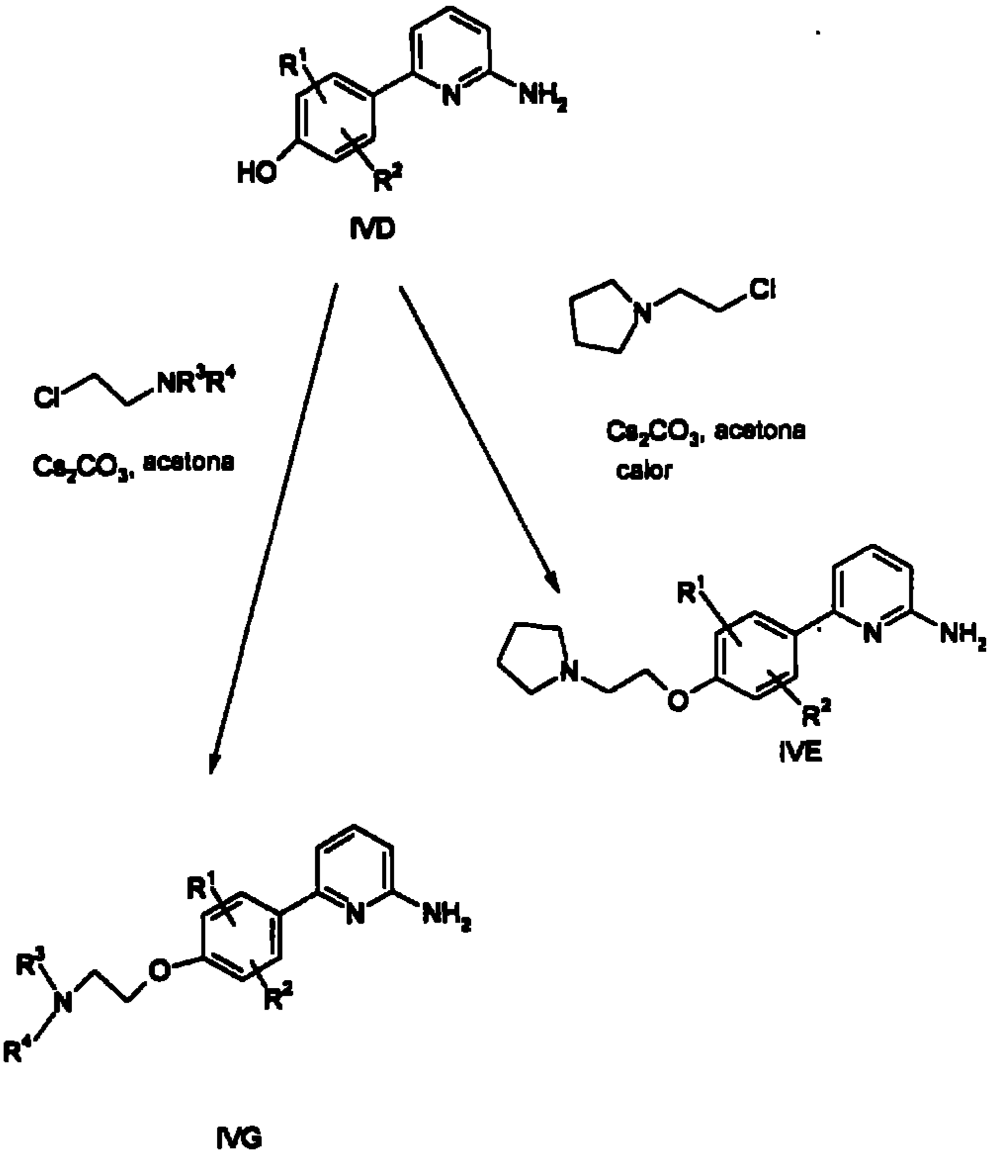


CONTINÚA COMO CON
EL COMPUESTO (32) DEL
ESQUEMA 1

ESQUEMA 9

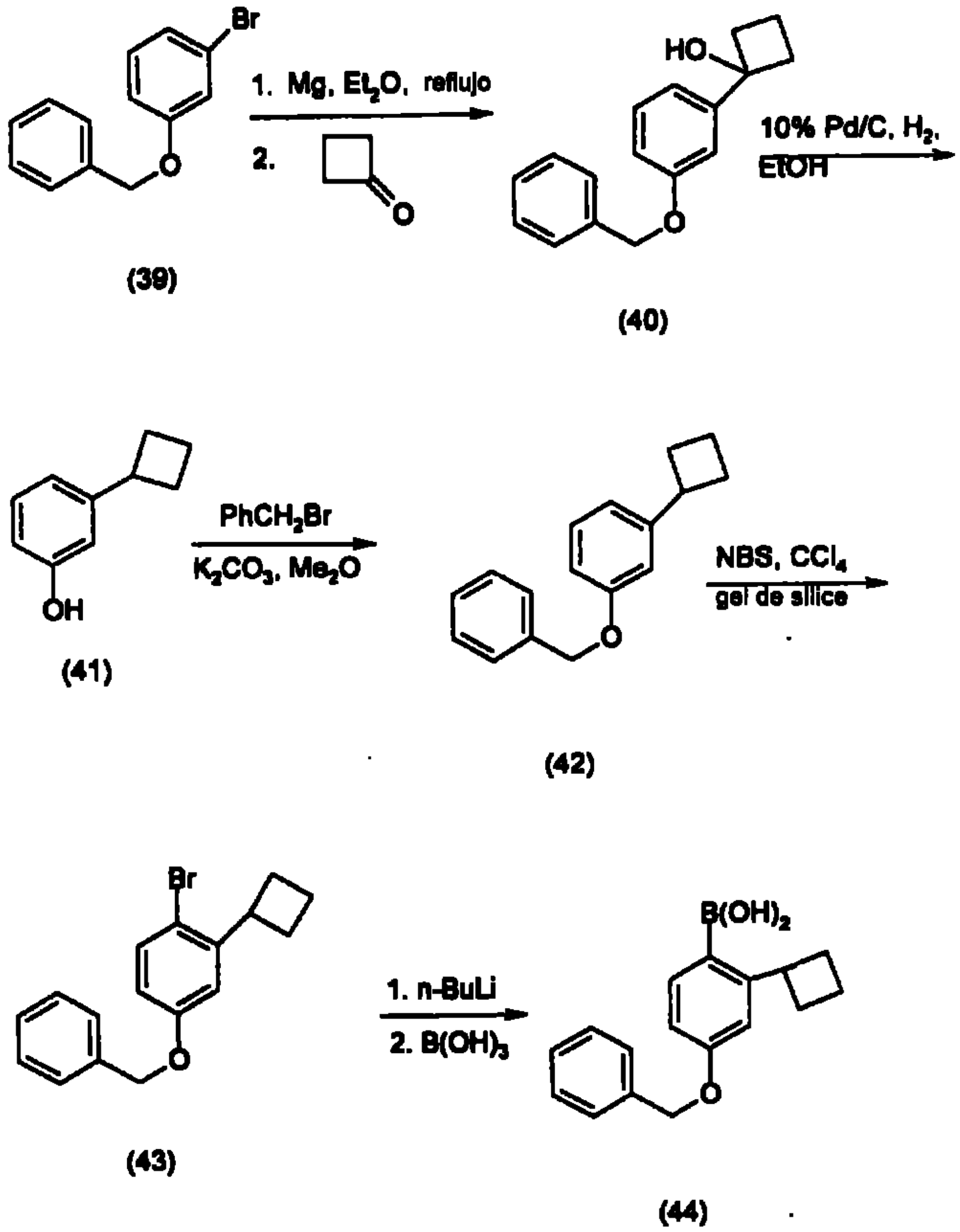

R¹
NH₂
HO
R²
IVD
MsO
N
tBOC
TBAI,
KOt-Bu, DMSO
100ºC
tBOC
N
R¹
O
R²
NH₂
(38)
LAH, THF
reflujo
CH₃
N
R¹
O
R²
NH₂
IVF

ESQUEMA 10

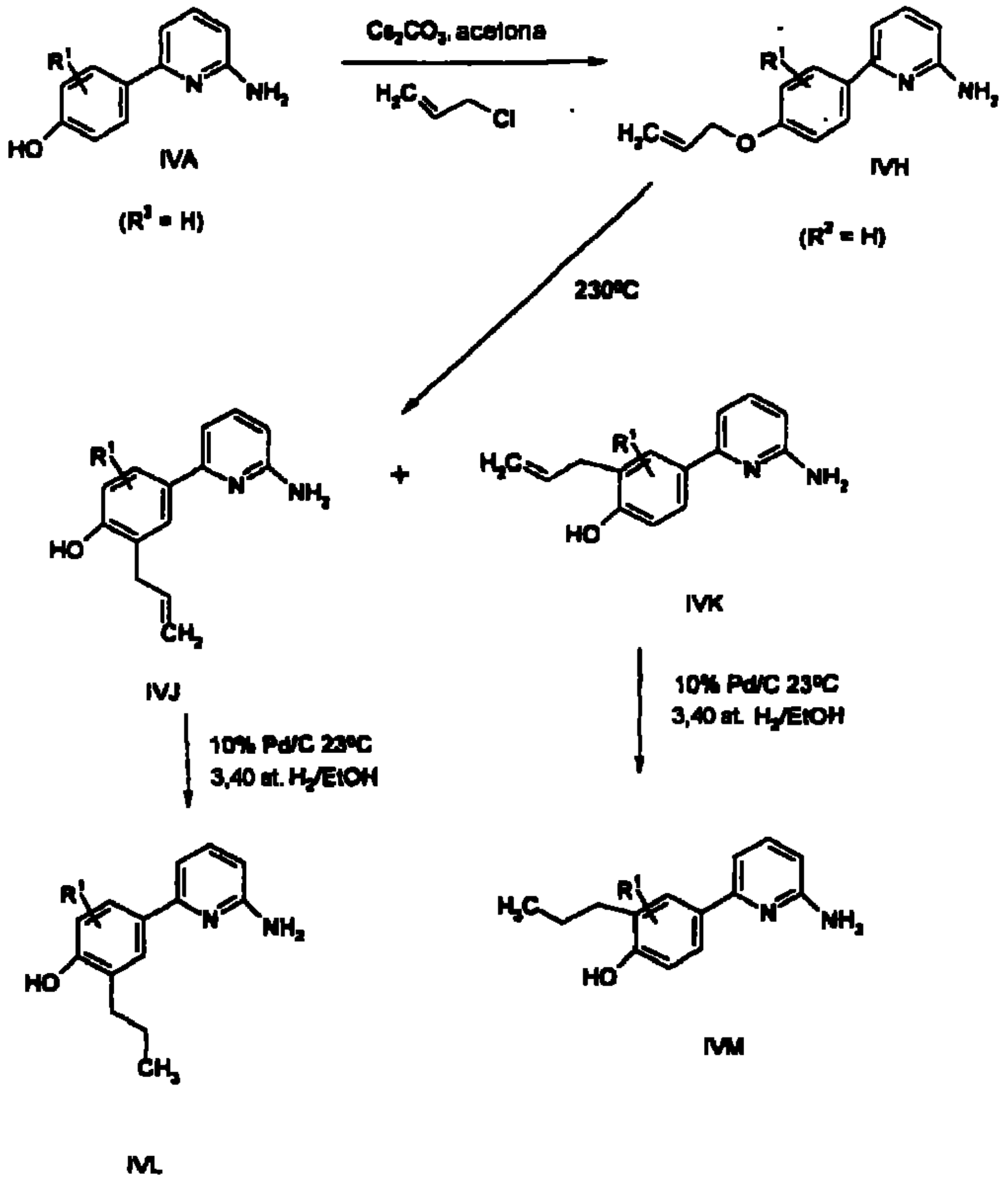


IVD
$Cl\diagup\diagdown NR^3R^4$
Cs_2CO_3, acetona
Cs_2CO_3, acetona
calor
IVE
IVG

ESQUEMA 11

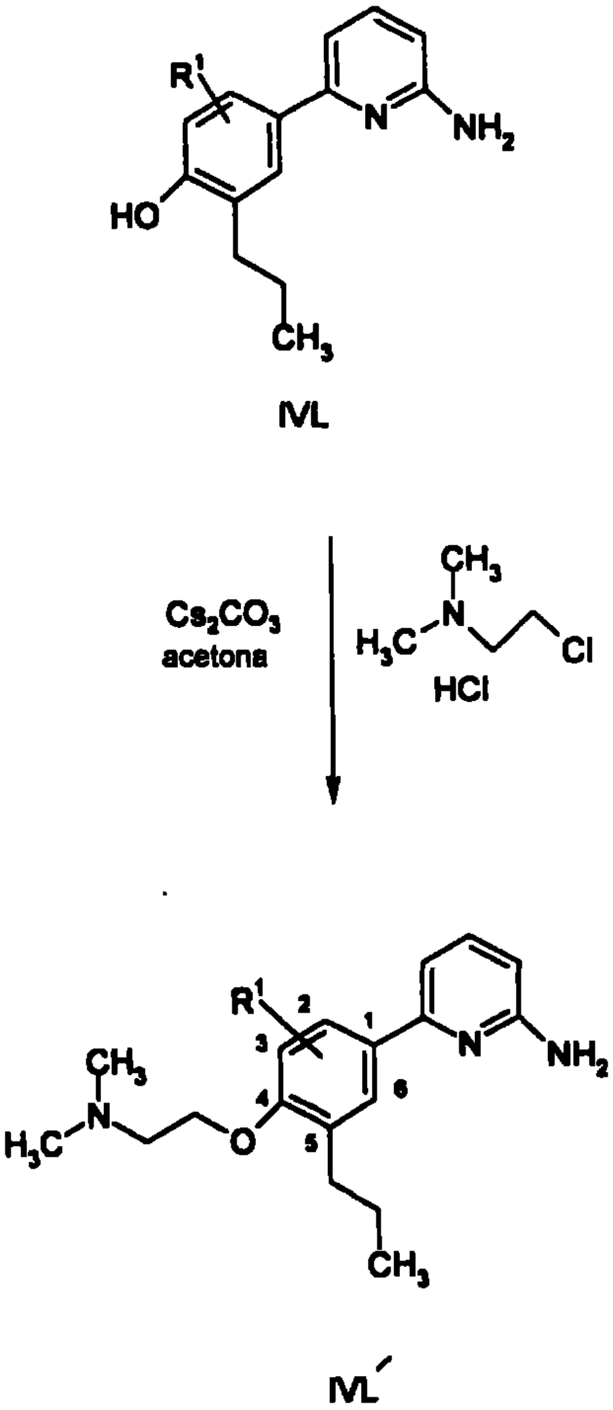

Br
1. Mg, Et_2O, reflujo
2.
O
(39)
HO
10% Pd/C, H_2,
EtOH
(40)
OH
(41)
$PhCH_2Br$
K_2CO_3, Me_2O
NBS, CCl_4
gel de sílice
(42)
Br
1. n-BuLi
2. $B(OH)_3$
$B(OH)_2$
(43)
(44)

ESQUEMA 12

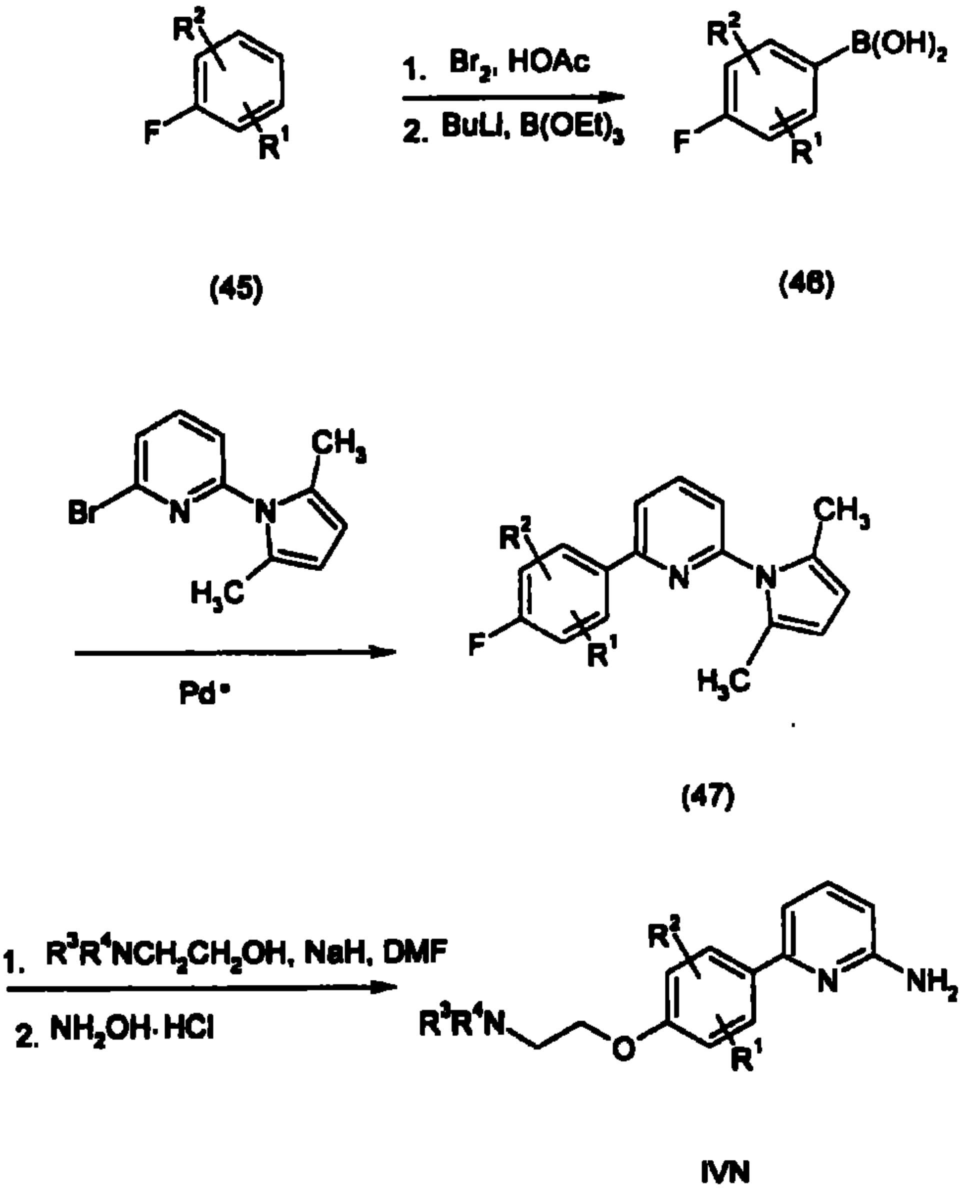


R1
HO
N
NH2
IVA
(R2 = H)
Cs2CO3, acetona
H2C=CH-CH2-Cl
H2C
O
IVH
(R2 = H)
230ºC
+
CH2
IVJ
IVK
10% Pd/C 23ºC
3,40 at. H2/EtOH
10% Pd/C 23ºC
3,40 at. H2/EtOH
CH3
H3C
IVL
IVM

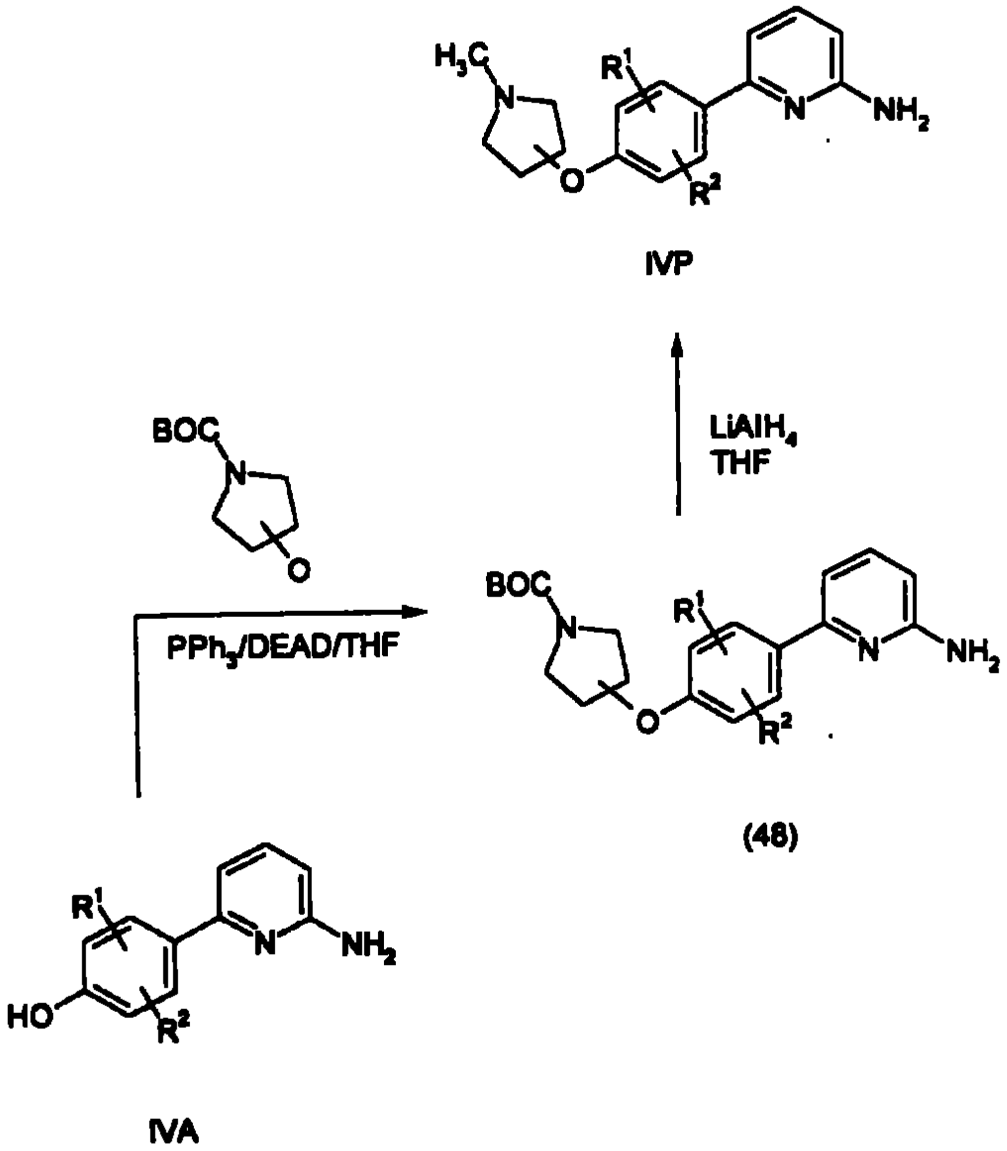
ESQUEMA 12 CONTINUACIÓN



ESQUEMA 13


R2
F
R1
1. Br2, HOAc
2. BuLi, B(OEt)3
R2
B(OH)2
F
R1
(45)
(46)
Br
N
N
CH3
H3C
Pd°
R2
F
R1
N
N
CH3
H3C
(47)
1. R3R4NCH2CH2OH, NaH, DMF
2. NH2OH·HCl
R3R4N
O
R2
R1
N
NH2
IVN

ESQUEMA 14

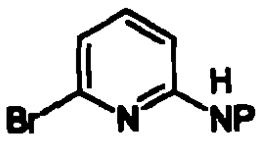

H$_3$C
N
R^1
N
NH$_2$
O
R^2
IVP
LiAlH$_4$
THF
BOC
N
O
PPh$_3$/DEAD/THF
BOC
N
R^1
N
NH$_2$
O
R^2
(48)
R^1
N
NH$_2$
HO
R^2
IVA

El Esquema 6 ilustra un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I en la que G es hidrógeno, R^1 es -OR, siendo R alquilo (C_1-C_6) y R^2 hidrógeno. Estos compuestos se citan en el Esquema I como compuestos de fórmula "IA".

Haciendo referencia al Esquema 6, el compuesto de fórmula (28) se hace reaccionar con un exceso de carbonato potásico y un equivalente de cloruro de tosilo en acetona, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Después se añade un compuesto de fórmula RX en la que R es alquilo (C_1-C_6) y X es yodo, cloro o bromo, a la mezcla de reacción y la mezcla se deja reaccionar a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla. Esta reacción produce un compuesto de fórmula (29). El compuesto de fórmula (29) después se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (30) mediante su reacción con hidróxido potásico en etanol, usando agua como disolvente. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Preferiblemente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo y se deja reaccionar a esta temperatura.

El compuesto de fórmula (30) después se hace reaccionar con carbonato potásico y bromuro de bencilo en acetona, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 80°C, para formar el correspondiente compuesto de fórmula (31). Preferiblemente, la reacción se realiza a aproximadamente la temperatura de reflujo. La reacción del compuesto resultante de fórmula (31) con butil-litio en tetrahidrofurano (THF) a aproximadamente -78°C, seguida de la adición de borato de trietilo, dejando que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente, produce el correspondiente derivado de ácido fenilborónico de fórmula (32).

La reacción del derivado de ácido fenilborónico de fórmula (32) con 2-bromo-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (33), carbonato sódico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en etanol/agua o THF/agua, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, produce el correspondiente compuesto de fórmula (34). Como alternativa, el reactivo de fórmula (33) puede reemplazarse con otro compuesto de fórmula



(33A)

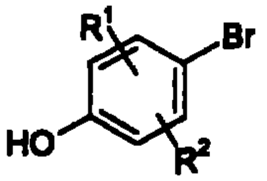
en la que P es un grupo protector de nitrógeno tal como tritilo, acetilo, bencilo, trimetilacetilo, t-

464

butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, tricloroetiloxicarbonilo u otro grupo protector de nitrógeno apropiado, y en la que el hidrógeno que se enlaza con el nitrógeno protegido está ausente cuando P es un grupo protector que forma un anillo con el nitrógeno protegido, como ocurre en el caso de P = 2,5-dimetilpirrolilo. Tales grupos protectores son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los compuestos anteriores de fórmula (33A) están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía científica o se pueden obtener fácilmente usando procedimientos y reactivos bien conocidos.

El sustituyente bencilo puede retirarse del compuesto de fórmula (34) mediante la reacción de tal compuesto con formiato amónico en agua o en un disolvente alcohólico inferior, o en una mezcla de uno o más de estos disolventes, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Esta reacción se realiza preferiblemente a la temperatura de reflujo en presencia de aproximadamente un 20% de hidróxido de paladio sobre carbono. El compuesto resultante de fórmula (35) después se convierte en el compuesto deseado de fórmula IVA mediante su reacción con hidroxilamina en un disolvente seleccionado entre agua, alcoholes inferiores y mezclas de estos disolventes, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

El procedimiento del Esquema 6 también puede usarse para obtener compuestos de fórmula IV en la que R^1 y R^2 son distintos de como se ha especificado y de como se han representado anteriormente en el esquema. Esto puede conseguirse usando un compuesto de fórmula



(30)'

como material de partida y después realizando la series de reacciones, como se ha descrito anteriormente, que se representan en el Esquema 6 como reacciones (30)→(31)→(32)→(33)→(34)→(35)→(IVA).

El Esquema 7 ilustra un procedimiento para transformar compuestos de fórmula IV en la que G es hidrógeno, en los compuestos correspondientes de fórmula IV en la que G es distinto de hidrógeno.

Haciendo referencia al Esquema 7, un compuesto de fórmula IVA puede convertirse en el correspondiente compuesto de fórmula IVC mediante su reacción con el compuesto de fórmula GX en la que X es yodo, cloro o bromo y G es $CH_2CH_2NR^3R^4$, y carbonato potásico en dimetilformamida (DMF) o

466

acetona, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo. Los compuestos de fórmula IVC también pueden formarse, como se ilustra en el Esquema 7, preparando primero los correspondientes compuestos de fórmula IVB y después convirtiéndolos, si se desea, en los correspondientes compuestos de fórmula IVC. Los compuestos de fórmula IVB pueden formarse mediante la reacción de los correspondientes compuestos de fórmula IVA con un compuesto de fórmula GX, en la que X se define como se ha indicado anteriormente y G es $CH_2C(=O)NR^3R^4$, y carbonato potásico, en DMF o acetona, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Esta reacción también se realiza preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Los compuestos resultantes de fórmula IVB pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmula IVC haciéndolos reaccionar con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio en THF como disolvente, o con borano en THF. También pueden usarse otros agentes reductores de hidruro de aluminio tales como hidruro de diisobutilaluminio. También puede usarse diborano. Esta reacción generalmente se realiza a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, y preferiblemente se realiza a la temperatura de reflujo. Otros disolventes apropiados incluyen otros éteres orgánicos tales como éter etílico, dioxano y glime, aunque se prefiere el THF como disolvente.

El Esquema 8 ilustra cómo pueden prepararse ciertos compuestos de fórmula IV que tienen diferentes sustituyentes R^1 y R^2 que los representados en el procedimiento del Esquema 6. Tales compuestos se preparan mediante un procedimiento similar al representado en el Esquema 6, con la excepción de que el procedimiento del Esquema 6 implicado en la síntesis del compuesto (32) se reemplaza con los representados en el Esquema 8. Específicamente, haciendo referencia al Esquema 8, cuando R^2 es hidrógeno y R^1 es fluoro en la posición orto, el compuesto de fórmula (36) se convierte en el correspondiente ácido fenilborónico de una forma análoga a la conversión de los compuestos de fórmula (31) en los de fórmula (32) del Esquema (6). El derivado de ácido fenilborónico resultante se cita en el Esquema 8 como compuesto (32A). De forma análoga, como se muestra en el Esquema 8, los compuestos de fórmula IV en la que tanto R^1 como R^2 son metilo y están en la posición orto con respecto al anillo de piridina, pueden prepararse mediante la conversión del compuesto de fórmula (37), como se muestra en el Esquema 8, en el correspondiente derivado de ácido fenilborónico denominado compuesto (32B), de una forma análoga a la conversión de los compuestos de fórmula (31) en los de fórmula (32) del Esquema (6). Los compuestos de fórmulas (32A) y (32B) después pueden transformarse en los correspondientes compuestos deseados de fórmula IV usando procedimientos análogos a los mostrados en el Esquema 6.

El Esquema 9 ejemplifica procedimientos para preparar compuestos de fórmula IV en la que G es NR^3R^4 y NR^3R^4 forma un anillo de N-metilpirrolidin-2-ilo. Los compuestos de fórmula IV en la que G es NR^3R^4 y NR^3R^4 forma otros anillos que contienen nitrógeno, pueden prepararse de una forma análoga. Haciendo referencia al Esquema 9, el compuesto de fórmula IVD se deja reaccionar con éster terc-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxi-pirrolidina-1-carboxílico para formar el compuesto de fórmula (38). Pueden usarse otros grupos protectores de nitrógeno tales como $-C(=O)OCH_2C_6H_5$ y COOR (siendo R bencilo, fenilo, t-butilo o un grupo similar) para proteger el nitrógeno de la pirrolidina. Además, el grupo saliente mesilato puede reemplazarse con otro grupo saliente apropiado. Preferiblemente, se añade una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) a la mezcla de reacción. Esta reacción de alquilación se realiza típicamente en presencia de un alcóxido de metal alcalino, preferiblemente terc-butóxido potásico, en un disolvente orgánico polar de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido (DMSO) o

DMF, preferiblemente DMSO. La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, y preferiblemente es de aproximadamente 100°C.

La reducción del compuesto de fórmula XII produce el compuesto de fórmula IVF. Esta reducción se realiza preferiblemente usando hidruro de litio y aluminio como agente reductor y tetrahidrofurano (THF) u otro éter orgánico (por ejemplo, éter etílico o glime) como disolvente. También pueden usarse otros agentes reductores de hidruro de aluminio, tales como hidruro de diisobutilaluminio. También puede usarse diborano. La reacción anterior se realiza generalmente a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Como se ilustra en el Esquema 10, la alquilación del compuesto de fórmula IVD con 1-(2-cloroetil)-pirrolidina produce el compuesto de fórmula IVE. Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato potásico o carbonato sódico, preferiblemente carbonato de cesio, en un disolvente tal como acetona, DMSO o acetonitrilo, preferiblemente acetona, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula IV en la que NR^3R^4 no forma un anillo también pueden prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 10 y descrito anteriormente para la formación del compuesto de fórmula IVE. La fórmula estructural IVG, representada en el Esquema 5, incluye tales compuestos.

El Esquema 11 ilustra un procedimiento para preparar los intermedios del ácido bencenoborónico usados en la síntesis descrita anteriormente en los Esquemas 6 y 8, en los que el anillo de benceno del ácido bencenoborónico contiene un sustituyente cicloalquilo. Tales intermedios pueden usarse en los procedimientos de los Esquemas 6 y 8 para formar compuestos de fórmula IV en la que uno o los dos grupos R^1 y R^2 son grupos cicloalquilo. Haciendo referencia al Esquema 11, el compuesto de fórmula (39) se deja a reflujo, en presencia de magnesio metálico, en THF o éter etílico durante aproximadamente 8 horas, después de lo cual se añade ciclobutanona a la mezcla de reacción. Esta reacción produce el compuesto de fórmula (40). La reducción del compuesto de fórmula (40) usando, por ejemplo, gas hidrógeno y paladio al 10% sobre carbono, en un disolvente de alcohol inferior tal como etanol, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, produce el correspondiente compuesto de fórmula (41).

La reacción del compuesto de fórmula (41) con bromuro de bencilo en presencia de una base tal como carbonato potásico, de cesio o sódico, en un disolvente tal como acetona, dicloroetano, cloroformo o cloruro de metileno, a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, produce el correspondiente compuesto de fórmula (42).

El compuesto de fórmula (42) formado en la etapa anterior, después se broma mediante la reacción con N-bromosuccinimida (NBS) y gel de sílice en un disolvente hidrocarburo clorado tal como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno o cloroformo. Esta reacción típicamente se realiza a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (43) que se produce en esta reacción después puede convertirse en el derivado de ácido bencenoborónico de fórmula (44) de la siguiente forma. En primer lugar, el compuesto de fórmula (43), en un disolvente tal como THF, se enfría a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente -70°C, después de lo cual se añade n-butil-litio. Después de agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora, se añade borato de trietilo y la mezcla se deja en agitación durante 1-3 horas más. El intermedio de ácido bencenoborónico después puede aislarse por procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, mediante la inactivación con cloruro amónico, adición de agua seguida de ácido clorhídrico concentrado y después extracción con acetato de etilo).

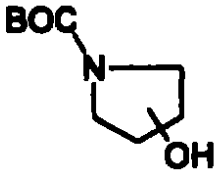
El Esquema 12 ejemplifica un procedimiento para preparar compuestos de fórmula IV en la que G es alquenilo, así como compuestos de fórmula IV en la que G es hidrógeno y R^2 es un grupo alquilo o alquenilo. Haciendo referencia al Esquema 12, el compuesto de fórmula IVA se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula IVH usando una reacción de alquilación análoga a la usada para convertir el compuesto de fórmula IVD en el de fórmula IVG en el Esquema 11. El calentamiento del compuesto resultante de fórmula IVH a aproximadamente 230°C, produce los correspondientes compuestos de fórmulas IVJ y IVK. La hidrogenación de los compuestos de fórmulas IVJ y IKV, usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica (por ejemplo, usando gas hidrógeno en etanol a una presión de aproximadamente 3,40 at., en presencia de paladio al 10% sobre carbono a aproximadamente la temperatura ambiente), produce los correspondientes derivados de alquilo de fórmulas IVL y IVM respectivamente. La alquilación de los compuestos de fórmulas IVL y IVM (en las que G es hidrógeno), usando cualquiera de los procedimientos de alquilación descritos en los Esquemas 7, 9 y 10 y el agente alquilante apropiado, produce los correspondientes compuestos deseados en los que

G es distinto de hidrógeno.

El Esquema 13 ilustra un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula IV en la que G es NR^3R^4-alquilo (C_0-C_4). Haciendo referencia al Esquema 13, un compuesto de fórmula (45) se hace reaccionar con bromo en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Esta reacción produce el correspondiente compuesto que tiene un sustituyente bromo en posición para con respecto al sustituyente fluoro, que después puede convertirse en el correspondiente derivado de ácido borónico de fórmula (46) como se ha descrito anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmula (32) (en el Esquema 6) y (44) (en el Esquema 11).

La adición del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo como se ha descrito anteriormente para la síntesis de los compuestos de fórmula (34) (en el Esquema 6) produce el correspondiente compuesto de fórmula (47). El compuesto de fórmula (47) después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^3R^4NOH y un hidruro de metal alcalino, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente orgánico polar tal como DMF o DMSO, preferiblemente DMF, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 110°C, preferiblemente a aproximadamente 100°C, para formar un compuesto que es idéntico al correspondiente compuesto deseado de fórmula IVN, excepto por la presencia del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo. La eliminación del grupo protector, como se ha descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula IVA (en el Esquema 6), produce el compuesto deseado de fórmula IVN.

El Esquema 14 ilustra un procedimiento para sintetizar compuestos de fórmula I en la que G es un grupo pirrolidin-2-ilo o pirrolidin-3-ilo opcionalmente sustituido. Haciendo referencia al Esquema 14, un compuesto de fórmula IVA se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



(49)

trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo u otro azodicarboxilato soluble en agua, en THF, en condiciones de reacción habituales de Mitsunobo. Típicamente, los reactivos se combinan a aproximadamente 0°C y después se dejan calentar a temperatura ambiente. (Si se desea un sustituyente alquilo sobre el nitrógeno de pirrolidina distinto de metilo en el producto final de fórmula IVP, puede conseguirse reemplazando el grupo BOC de la fórmula (46) con un grupo de fórmula -C(=O)R, en la que R es el grupo alquilo deseado).

El compuesto de fórmula (48) que se forma en la reacción anterior (o el correspondiente compuesto protegido con -C(=O)R) puede convertirse en el producto deseado de fórmula IVP (o un compuesto similar en el que el sustituyente metilo representado en la estructura IVP se reemplaza con otro grupo alquilo) mediante reducción. Esta reducción puede realizarse mediante la reacción del producto de la reacción anterior con hidruro de litio y aluminio y cloruro de aluminio en THF, o con borano en THF, como se ha descrito anteriormente para la formación de compuestos de fórmula IVC.

El correspondiente compuesto de fórmula IV en la que el sustituyente alquilo sobre el nitrógeno de pirrolidina de fórmula IVP se reemplaza con hidrógeno, puede obtenerse mediante la reacción del compuesto de fórmula (48), o un análogo de alquilo de (48), como se ha mencionado anteriormente, con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano, o éter, preferiblemente dioxano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 6-14, cuyas síntesis no se han descrito anteriormente, están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

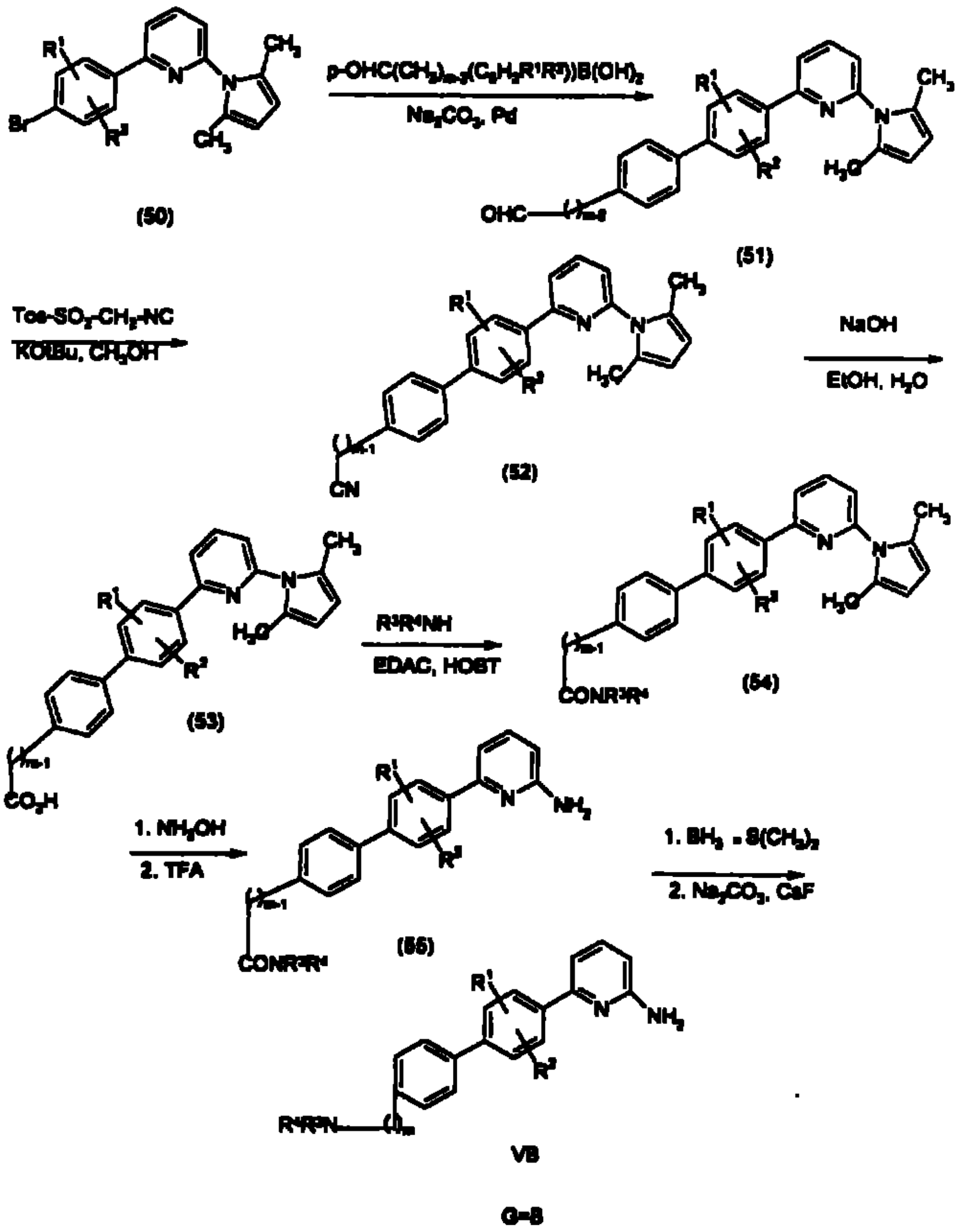
La preparación de otros compuestos de fórmula IV no descritos específicamente en la sección experimental anterior, puede conseguirse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En cada una de las reacciones discutidas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente, son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas y se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmula V y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse como se describe en la Solicitud de Patente Mundial WO 98/24766, titulada "Derivados de 6-Fenilpiridil-2-amina", publicada el 11 de Junio de 1998, y la solicitud provisional de Estados Unidos de la que reivindica prioridad, con el No. de Serie 60/032793, presentada el 6 de Diciembre de 1996. Las solicitudes anteriores se incorporan en su totalidad en este documento como referencia.

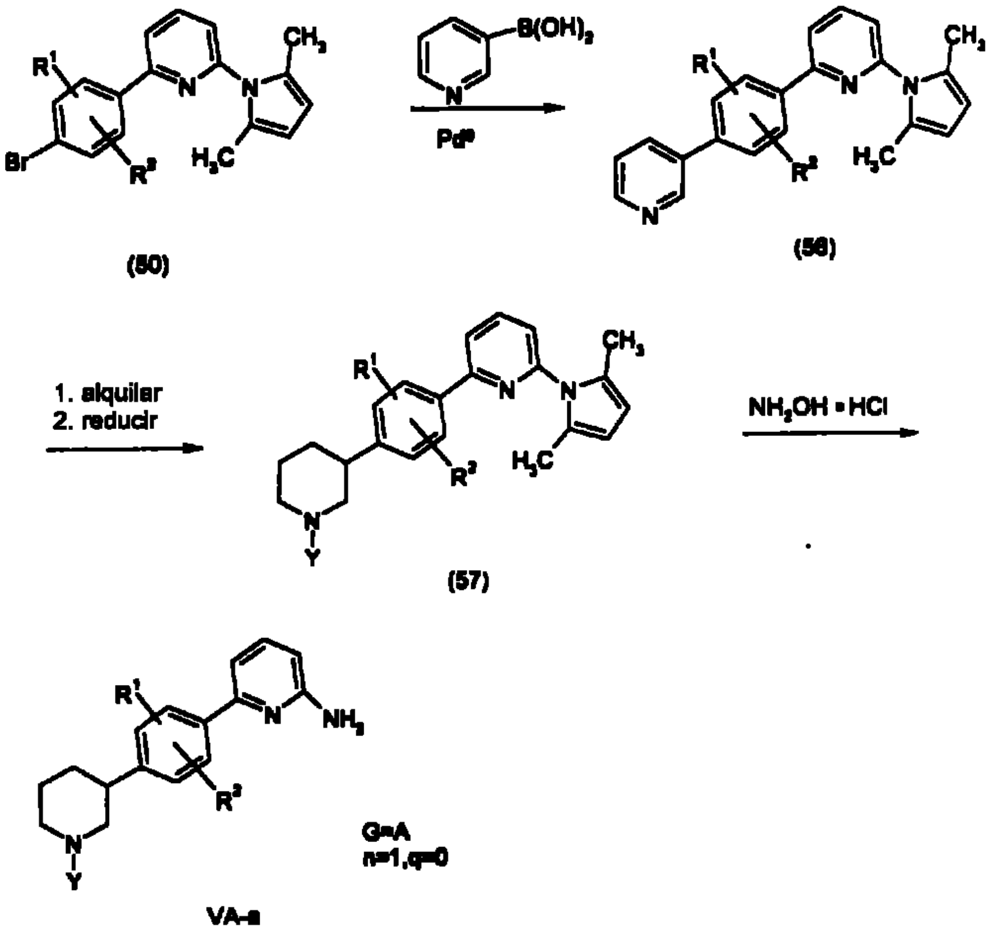
Los Esquemas 15-19 mostrados a continuación ilustran procedimientos para preparar los compuestos de fórmula V.

ESQUEMA 15

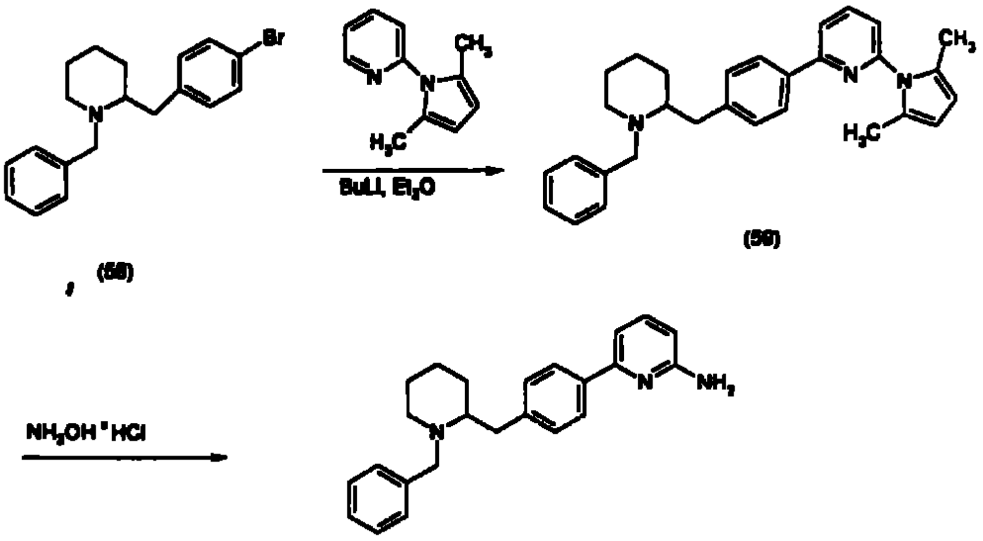


(50)
p-OHC(CH2)m-2(C6H2R1R2))B(OH)2
Na2CO3, Pd
(51)
Tos-SO2-CH2-NC
KOtBu, CH3OH
(52)
NaOH
EtOH, H2O
(53)
R3R4NH
EDAC, HOBT
(54)
1. NH2OH
2. TFA
(55)
1. BH3 · S(CH3)2
2. Na2CO3, CsF
VB
G=B

ESQUEMA 16


R1
Br
R2
CH3
N
H3C
(50)
B(OH)2
N
Pd0
(56)
1. alquilar
2. reducir
N
Y
(57)
NH2OH • HCl
NH2
VA-a
G=A
n=1,q=0

ESQUEMA 17



(58)

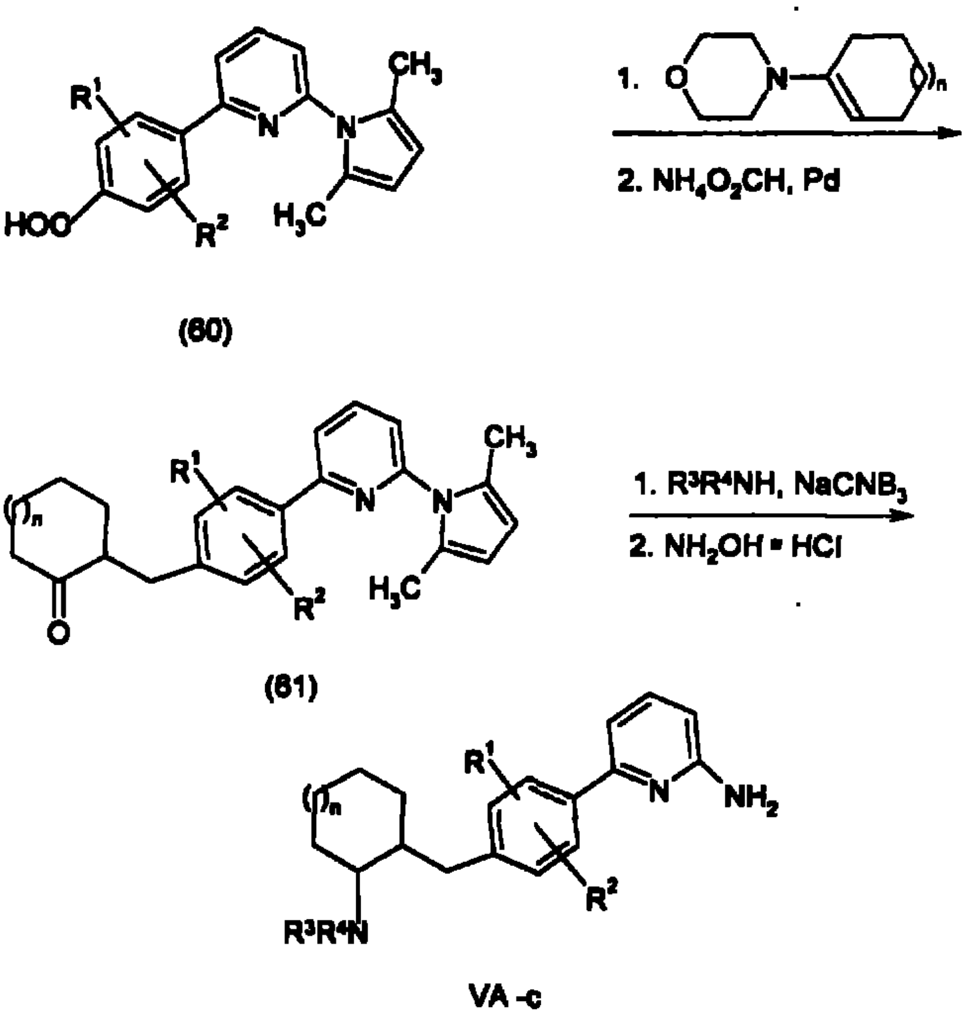
(59)

VA-b

G=A, X=N
n=1, q=1, Y es bencilo

480

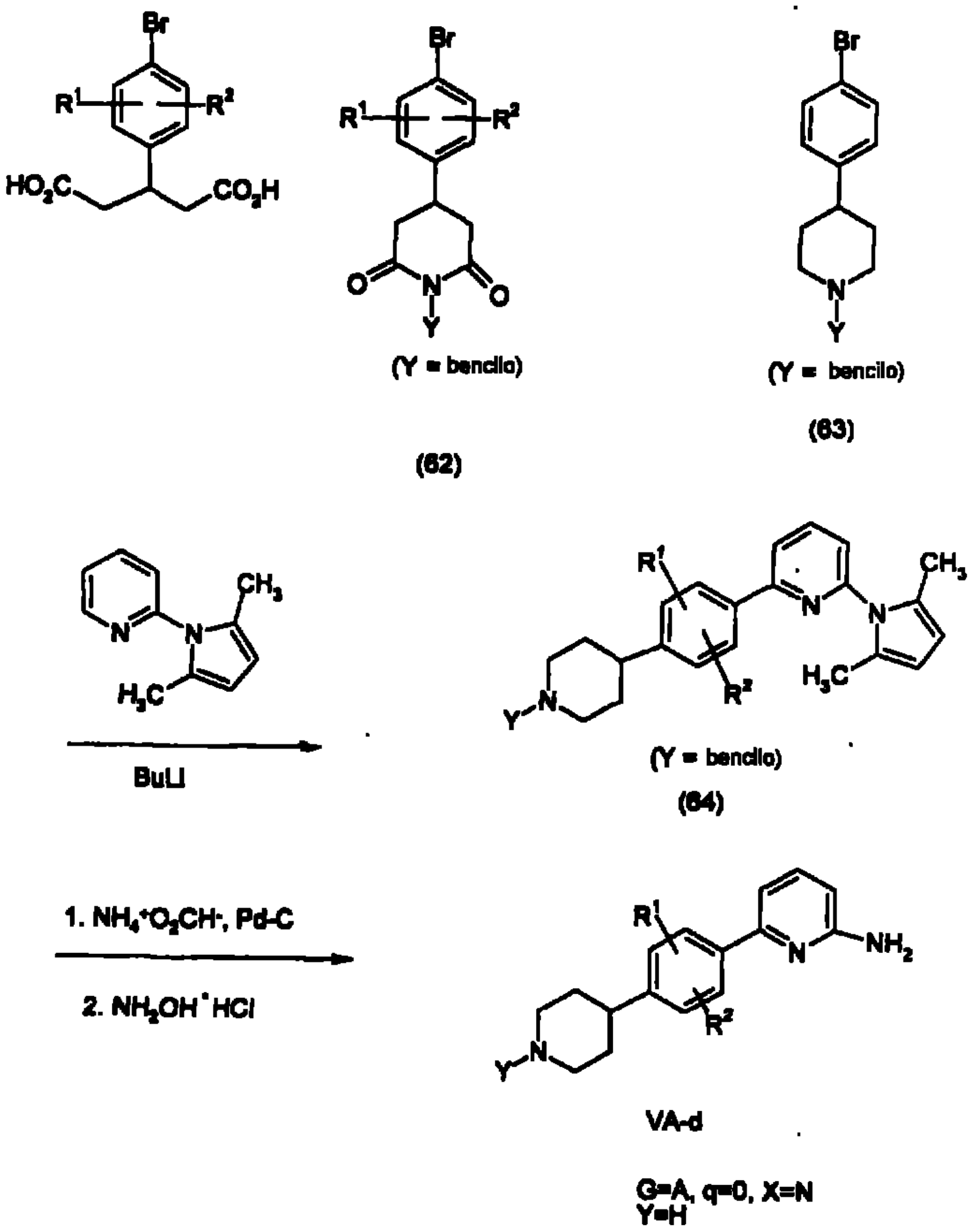
ESQUEMA 18



G=A, q=1

X=CH, Y=NR^3R^4

eSQUEMA 19


Br
R1
R2
HO2C
CO2H
O
N
Y
(Y = bencilo)
(62)
(Y = bencilo)
(63)
N
CH3
H3C
BuLi
(Y = bencilo)
(64)
1. NH4+O2CH-, Pd-C
2. NH2OH·HCl
NH2
VA-d
G=A, q=0, X=N
Y=H

Los materiales de partida usados en los procedimientos de los Esquemas 15-19 están disponibles en el mercado, son conocidos en la técnica o se pueden obtener fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

Haciendo referencia al Esquema 15, el compuesto (50) se prepara mediante la reacción de 1,4-dibromobenceno con un reactivo de organolitio, preferiblemente butil-litio, a una temperatura de -100°C a aproximadamente 0°C, seguido de la adición a 2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C en un disolvente etéreo, preferiblemente éter dietílico, durante aproximadamente 1 a 24 horas. El compuesto (51) se prepara mediante la reacción de (50) con un derivado de ácido borónico de fórmula $p\text{-}OHC(CH_2)_{m-2}(C_6H_3R^1R^2)B(OH)_2$ en un disolvente que consta de un alcohol, preferiblemente etanol, opcionalmente mezclado con agua y un hidrocarburo halogenado, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas, usando un catalizador basado en paladio, paladio en estado de oxidación cero o en estado de oxidación dos, típicamente con ligandos de fosfina, preferiblemente tetraquis-trifenilfosfina paladio.

El compuesto (52) se prepara mediante la reacción de (51) con isocianuro de tosilmetilo en presencia de t-butóxido potásico y etanol, en un disolvente etéreo tal como 1,2-dimetoxietano, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas. El compuesto (53) se prepara a partir de (52) mediante hidrólisis básica del nitrilo usando un hidróxido de metal alcalino en un disolvente acuoso basado en alcohol, tal como etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto (54) se prepara a partir de (53) mediante acoplamiento deshidratante con amoniaco o con una amina primaria o secundaria de fórmula R^3R^4NH obtenida por un agente deshidratante tal como una carbodiimida, por ejemplo, N-etil-N-(dimetilaminopropil)-carbodiimida, en un disolvente que es un hidrocarburo halogenado o una N,N-dialquilamida, tal como dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un período de 1 a 48 horas. El compuesto (55) se prepara a partir de (54) mediante desbloqueo usando clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente acuoso o alcohólico, preferiblemente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, durante un período de 1 a 48 horas, y puede incluir el desbloqueo de un grupo protector tal como el grupo t-butoxicarbonilo mediante la reacción con ácido trifluoroacético, con un ácido acético polihalogenado relacionado o con un haluro de hidrógeno gaseoso tal como HCl, en un hidrocarburo halogenado, un disolvente etéreo o acetato de etilo, a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

El compuesto final en el Esquema 15, VB, en el que G=B, se prepara mediante reducción de (55) con borano, un trialquil-borano, alano o hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo, tal como éter etílico o tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas y, opcionalmente, usando fluoruro de cesio y un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo en un disolvente acuoso alcohólico, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C durante un período de 1 a 72 horas.

Haciendo referencia al Esquema 16, el compuesto (56) se prepara a partir de (50) mediante la reacción con ácido 3-piridil-borónico y un catalizador de paladio, en estado de oxidación cero o en estado de oxidación dos, con ligandos compuestos típicamente de trialquil- o triaril-fosfinas, tales como tetraquis-trifenilfosfina paladio, en un disolvente alcohólico acuoso a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. El compuesto (57) se prepara a partir de (56) mediante alquilación con un haluro o un sulfonato de alquilo o aralquilo, en un disolvente etéreo, alcohólico, alcohólico acuoso o basado en dialquilamina, tal como dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 30 minutos a 72 horas, seguida de reducción con un reactivo basado en borohidruro o en hidruro de aluminio, tal como borohidruro sódico, en un disolvente etéreo, alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente metanol, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas. El compuesto final del Esquema 16, Compuesto VA-a, en el que G=A, n=1 y q=0 se prepara a partir de (57) mediante desbloqueo con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas.

En el procedimiento del Esquema 16, el valor preferido de Y en las fórmulas (57) y VA-a es bencilo. Los compuestos de fórmula VA-a en la que Y es bencilo, pueden convertirse en los correspondientes compuestos en los que Y es distinto de bencilo mediante desbencilación, usando hidrógeno o formiato amónico en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de 0°C a 100°C durante un período de 30 minutos a 24 horas, seguido de una aminación reductora con un alquil- o aralquil-aldehído en presencia de un reactivo basado en borohidruro tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de 0°C a 100°C, durante un período de tiempo de 1 a 72 horas.

Haciendo referencia al Esquema 17, el compuesto (58) se prepara mediante aminación reductora de 2-(4-bromofenilmetil)-piperidina con benzaldehído y un reactivo basado en borohidruro, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas. El compuesto (59) se prepara a partir del compuesto (58) mediante reacción del compuesto (58) con un reactivo de organolitio, típicamente butil-litio, seguido de la adición del reactivo de organolitio resultante a 2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina, en un disolvente etéreo tal como éter etílico, a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto final del Esquema 17, IA-b, en el que G=A, n=1, q=1 e Y es bencilo, se prepara a partir del compuesto (59) mediante desbloqueo con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas.

Los compuestos de fórmula IA-b pueden convertirse en los correspondientes compuestos en los que Y es distinto de bencilo, usando el procedimiento descrito anteriormente para convertir los compuestos de fórmula IA-a en compuestos análogos en los que Y es distinto de bencilo.

Haciendo referencia al Esquema 18, el compuesto (60) se prepara a partir de 6-bromo-2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina y ácido 4-formilfenilborónico en presencia de un catalizador de paladio, en estado de oxidación cero o en estado de oxidación dos, con ligandos compuestos típicamente de trialquil- o triaril-fosfinas tales como tetraquis-trifenilfosfina paladio, en un disolvente alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. El compuesto (61) después se prepara a partir de (60) mediante la reacción de (60) con la enamina de una cetona o un aldehído, típicamente la enamina de morfolina o pirrolidina, en un disolvente hidrocarburo aromático, hidrocarburo o hidrocarburo halogenado, preferiblemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C durante un período de aproximadamente

1 a 72 horas, seguido de una etapa de hidrólisis acuosa, típicamente con ácido clorhídrico acuoso, y después reducción con hidrógeno o formiato amónico en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas. El compuesto final del Esquema 18, VA, en el que G=A, q=1, X=CH e Y=NR^3R^4, se prepara mediante aminación reductora del compuesto (61) con amoniaco; una amina primaria o una amina secundaria en presencia de un reactivo basado en borohidruro, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas, seguido de desbloqueo con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C durante un período de aproximadamente 1 a 72 horas.

Haciendo referencia al Esquema 19, el compuesto (62) se prepara a partir de ácido 3-(4-bromofenil)-glutárico mediante deshidratación con anhídrido acético o un reactivo deshidratante similar, seguido de la reacción con bencilamina

489

en un disolvente hidrocarburo, hidrocarburo aromático o hidrocarburo halogenado, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 180°C durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas, seguido de deshidratación con anhídrido acético, o un reactivo deshidratante similar, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente la temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. El compuesto (63) se prepara mediante reducción de (64) con borano, borano sulfuro de metilo, alano o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente etéreo o hidrocarburo, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto (64) se prepara a partir del compuesto (63) mediante reacción del compuesto (63) con un reactivo de organolitio, típicamente butil-litio, seguido de la adición del reactivo de organolitio resultante a 2-(2,5-dimetilpirrolil)-piridina, en un disolvente etéreo, tal como éter etílico, a una temperatura de aproximadamente -70°C a aproximadamente 100°C durante un período de aproximadamente 30 minutos a 48 horas. El compuesto final del Esquema 19, VA-d, en el que G=A, Y=H, q=0 y X=N, se prepara mediante desbencilación del compuesto (64) usando hidrógeno o formiato amónico en presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura

490

de 0°C a 100°C durante un período de tiempo de 30 minutos a 24 horas, seguido de desbloqueo con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso, típicamente etanol acuoso, a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 125°C, durante un período de 1 a 72 horas.

Los compuestos de fórmula VA-d, que se preparan usando los procedimientos del Esquema 19, pueden convertirse en los compuestos análogos en los que Y es alquilo o aralquilo mediante aminación reductora con un alquil- o aralquil-aldehído en presencia de un reactivo basado en borohidruro, tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente etéreo, hidrocarburo halogenado, alcohólico o alcohólico acuoso, a una temperatura de 0°C a 100°C durante un período de tiempo de 1 a 72 horas.

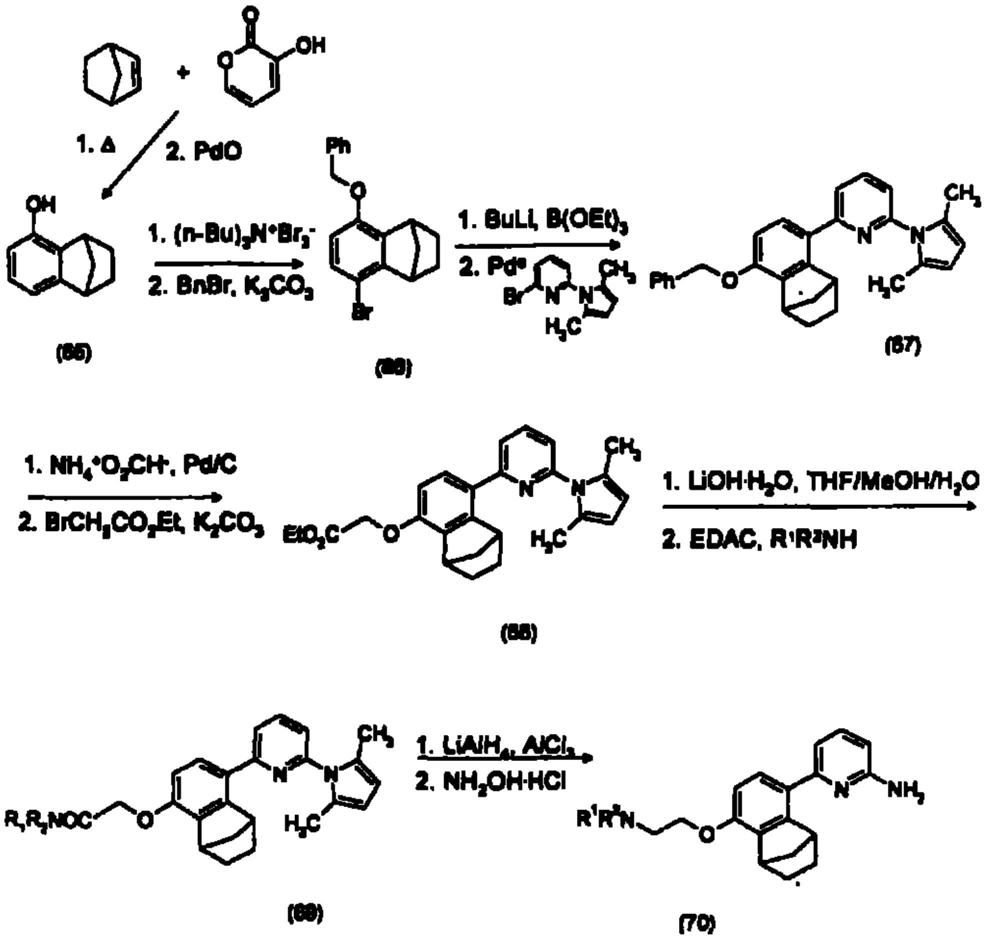
La preparación de otros compuestos de fórmula V no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede conseguirse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En cada una de las reacciones descritas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, pero se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse como se describe más adelante y en la solicitud provisional de Estados Unidos 60/087881, presentada el 3 de Junio de 1998, titulada "2-Aminopiridinas que Contienen Sustituyentes de Anillos Condensados"; y en la Solicitud de Patente Mundial PCT/IB99/00825, presentada el 7 de Mayo de 1999, que designa a los Estados Unidos, que reivindica la prioridad de la solicitud provisional 60/087881. Las solicitudes anteriores se incorporan en su totalidad a este documento como referencia.

El esquema 20, mostrado a continuación, ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula VI.

Esquema 20


OH
1. Δ
2. PdO
1. (n-Bu)₃N⁺Br₃⁻
2. BnBr, K₂CO₃
Ph
O
Br
1. BuLi, B(OEt)₃
2. Pd⁰
N
CH₃
H₃C
(65)
(66)
(67)
1. NH₄⁺O₂CH⁻, Pd/C
2. BrCH₂CO₂Et, K₂CO₃
EtO₂C
1. LiOH·H₂O, THF/MeOH/H₂O
2. EDAC, R¹R²NH
(68)
R₁R₂NOC
1. LiAlH₄, AlCl₃
2. NH₂OH·HCl
R¹R²N
NH₂
(69)
(70)

Haciendo referencia al Esquema 20, el compuesto de fórmula (65) se prepara mediante la reacción de norbornileno y 2-hidroxipirona, seguido de aromatización con óxido de paladio, de acuerdo con el procedimiento descrito en Syn. Commun., 5, 461, (1975). Después, este compuesto se hace reaccionar con tribromuro de tetrabutilamonio en 1,2-dicloroetano a aproximadamente la temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas. El producto de esta reacción después se trata con bromuro de bencilo y carbonato potásico en un disolvente tal como acetonitrilo, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas, para formar el compuesto de fórmula (66).

El compuesto de fórmula (66) después se convierte en ácido5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftaleno-8-borónico mediante refrigeración del compuesto de fórmula III a aproximadamente -70°C en tetrahidrofurano seco (THF), y adición de una solución de n-butil-litio. La solución resultante después se trata con borato de trietilo y se deja calentar a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas para formar ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftaleno-8-borónico. La reacción del ácido 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftaleno-8-borónico con 6-bromo-2-(2,5-

dimetilpirrolil)piridina en un disolvente de etanol, en presencia de carbonato sódico y tetraquistrifenilfosfina paladio, a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas, produce el compuesto de fórmula (67).

El compuesto de fórmula (67) puede convertirse en el compuesto de fórmula V usando el siguiente procedimiento de dos etapas. El compuesto de fórmula (67) se hace reaccionar con formiato amónico y paladio al 10% sobre carbono, en etanol como disolvente, a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas, produciendo un compuesto análogo al de fórmula (67) en el que el grupo benciloxi de fórmula (67) se reemplaza con un grupo hidroxi. El compuesto de fórmula (68) después se forma mediante la reacción del derivado de hidroxi anterior con acetato de 2-bromoetilo y carbonato potásico en acetonitrilo a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas.

La hidrólisis básica del compuesto de fórmula (68), seguida de la reacción con N-etil-N-3-dimetilaminopropil-carbodiimida (EDAC) y el compuesto apropiado de fórmula R^1R^2NH produce el compuesto deseado de fórmula (69). La hidrólisis básica se realiza típicamente usando un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en una mezcla de THF, metanol y agua a aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. La reacción con el compuesto apropiado de fórmula R^1R^2NH y N-etil-N-dimetilaminopropil-carbodiimida (EDAC) se realiza en presencia de una base. Son ejemplos de bases adecuadas las seleccionadas entre trialquilaminas, carbonatos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinotérreos. Esta reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 a 48 horas. Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de un aditivo catalítico tal como N-hidroxisuccinamida o hidroxibenzotriazol.

El compuesto de fórmula (69) puede convertirse en el compuesto deseado de fórmula I como se indica a continuación. El compuesto de fórmula (69) se reduce para formar el correspondiente compuesto en el que el grupo carbonilo se reemplaza con un grupo metileno, después de lo cual se retira el grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo. La reducción puede realizarse usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, con o sin cloruro de aluminio, o usando borano sulfuro de metilo en

157

496

tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente de aproximadamente -70°C a aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 a 24 horas.

La eliminación del grupo protector 2,5-dimetilpirrolilo puede realizarse mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina. Esta reacción se realiza generalmente en un disolvente alcohólico o alcohólico acuoso (preferiblemente, usando etanol como alcohol), a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 72 horas.

Los compuestos de fórmula VI en la que hay un heteroátomo en uno de los anillos de unión en puente, pueden prepararse de una forma análoga, partiendo del compuesto apropiado que es análogo al de fórmula (65), en la que el anillo de unión en puente no sustituido de fórmula (65) se reemplaza por un anillo de unión que comprende un heteroátomo.

La preparación de otros compuestos de fórmula VI no descritos específicamente en la sección experimental anterior puede conseguirse usando combinaciones de las reacciones descritas anteriormente que serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En cada una de las reacciones descritas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Generalmente son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, pero se prefiere la presión ambiente, es decir, de aproximadamente 1 atmósfera, por motivos de conveniencia.

Los compuestos de fórmulas I-VI que son de naturaleza básica pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a los animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI a partir de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos activos de esta invención se preparan fácilmente mediante tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada.

Los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V y VI y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como inhibidores de la NOS, es decir, poseen la capacidad de inhibir la enzima NOS en mamíferos y, por lo tanto, son útiles para funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades mencionados anteriormente en un animal afectado.

La capacidad de los compuestos de fórmulas I-IV para inhibir la NOS puede determinarse usando procedimientos descritos en la bibliografía. La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir la NOS endotelial puede determinarse usando los procedimientos descritos por Schmidt y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, págs. 365-369 (1991) y por Pollock y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, págs. 10480-10484 (1991). La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir la NOS inducible puede determinarse usando los procedimientos descritos por Schmidt y col., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, págs. 365-369 (1991) y por Garvey y col., en J. Biol. Chem., 269, págs. 26669-26676 (1994). La capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir la NOS neuronal puede determinarse usando el procedimiento descrito por Bredt y Snyder en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685 (1990).

Los compuestos de fórmulas I-VI y sus sales farmacéuticamente aceptables puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica. En general, es más deseable administrar estos compuestos, cuando se usan como único agente activo para el tratamiento de trastornos o afecciones que pueden tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos, en dosificaciones que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg al día, en dosis únicas o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis al día), aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la especie, el peso peso y la afección del sujeto a tratar, y de la vía de administración particular elegida. Sin embargo, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 21 mg por kg de peso corporal y por día. No obstante, pueden producirse variaciones dependiendo de la especie de animal a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo durante el que se realiza tal administración. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrarse a lo largo del día.

Los compuestos de fórmulas I-VI pueden administrase solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las tres vías indicadas previamente, y tal administración puede realizarse en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, tales agentes terapéuticos pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse o aromatizarse convenientemente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son muy útiles para formar comprimidos agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato sódico y el talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, con agentes colorantes o tintes y, si se desea, con agentes emulsionantes y/o de suspensión, así como con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH superior a 8) si es necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones aceitosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Además, también es posible administrar tópicamente los compuestos de fórmulas I-VI cuando se tratan trastornos inflamatorios de la piel, y esto puede realizarse por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Esta invención se refiere tanto a procedimientos para tratar trastornos o afecciones que pueden tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos, en los que se administran conjuntamente el compuesto inhibidor de la NOS, el SSRI y/o el antagonista del receptor NK-1 como parte de la misma composición farmacéutica, y a procedimientos en los que estos agentes activos se administran por separado como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los efectos beneficiosos de la terapia de combinación. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos específicos entre las dosis de cada agente activo dependerán

503

del sujeto a tratar y de la fuente y gravedad de la afección. Generalmente, cuando se realicen los procedimientos de esta invención, el compuesto inhibidor de la NOS se administrará a un ser humano adulto con un peso medio de 70 kg en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal del sujeto a tratar y por día, en dosis únicas o divididas, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/kg, el SSRI se administrará en una cantidad que varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg por kg de peso corporal del sujeto a tratar y por día, en una sola dosis o en dosis divididas, y el antagonista del receptor NK-1 se administrará en una cantidad que varía de aproximadamente 0,16 a aproximadamente 500 mg al día, en una sola dosis o en dosis divididas. Sin embargo, pueden existir variaciones dependiendo de la especie de animal a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período e intervalo de tiempo durante el que se realiza tal administración. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores primero se dividan en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, que comprende un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que los agentes "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un antagonista del receptor NK-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que los agentes "a", "b" y "c" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los tres agentes eficaz para tratar un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) un compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un SSRI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que los agentes "a" y "b" están presentes en tal composición en cantidades que hacen a la combinación de los dos agentes eficaz para tratar un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el trastorno o afección se selecciona entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y

trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 ó 4, en la que el trastorno o afección se selecciona entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de la memoria.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 3 ó 4, en la que el SSRI es sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram o paroxetina.

como encaja
la tú → 1
0,2
5

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con las

reivindicaciones 2 ó 3, en la que el antagonista del receptor NK-1 que se emplea en dicho procedimiento se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

2-(Difenilmetil)-N-((2-difluorometoxi)fenil)metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(2-Metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-amina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Metoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-Dimetoxihexil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(2-trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Hidroxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-2-Fenil-3-(3-trifluorometoxibencil)-aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-Butil-2-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Isopropil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]-

508

amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Dimetilamino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-N,N-dimetilamino-bencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[2,5-bis(difluorometoxi)bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-Butil-2-difluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Isopropoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Etoxi-5-trifluorometoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-nitrobencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-isopropilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-[5-Acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencil]amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-etilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-t-Butil-2-metoxibencil)amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

cis-2-(3,5-Dibromofenil)-3-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencil)aminopiperidina;

(2S,3S)-3-(2-Difluorometoxi-5-metilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-metoxibencil)-amino-2-(3-trifluorometoxifenil)piperidina;

(2S,3S)-3-(5-terc-butil-2-trifluorometoxibencil)-amino-2-fenilpiperidina;

2-(difenilmetil)-N-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenil)metil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

cis-3-(2-clorobencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-trifluorometilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(2-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metoxifenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-clorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-metilfenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(4-fluorofenil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-(3-tienil)-piperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilazaciclo-heptano;

3-(2-metoxibencilamino)-4-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-5-metil-2-fenilpiperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-6-metil-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-carboetoxipent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(6-hidroxi-hex-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-hidroxi-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-oxo-4-fenilbut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-fluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-[4-fluorofenil)-4-hidroxibut-1-il]-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxinaft-1-ilmetilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxibencilamino)-1-(5-N-metil-carboxamidopent-1-il)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(4-cianobut-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-[4-(2-naftamido)but-1-il]-3-(2-metoxi-bencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-il)-3-(2-metoxibencil-amino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-il)-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

(2S,3S)-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(3,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(4,5-difluoro-2-metoxibencilamino)-2-fenil-piperidina;

cis-3-(2,5-dimetoxibencilamino)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobut-1-il]-2-fenilpiperidina;

cis-3-(5-cloro-2-metoxibencilamino)-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-2-fenilpiperidina;

cis-1-(5,6-dihidroxihex-1-il)-3-(2,5-dimetoxi-bencilamino)-2-fenilpiperidina;

cis-2-fenil-3-[2(prop-2-iloxi)bencilamino]piperidina;

clorhidrato de cis-3-(2,5-dimetoxibencil)amino-2-(3-

metoxi-fenil)piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-metoxi-fenil)piperidina;

diclorhidrato de cis-3-(5-cloro-2-metoxibencil)amino-2-(3-cloro-fenil)piperidina;

3-(2-metoxibencilamino)-2,4-difenilpiperidina;

cis-3-(2-metoxibencilamino)-2-fenilpirrolidina;

(2S,3S)-3-(5-etil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-n-butil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-n-propilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-isopropil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-s-butil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(5-t-butil-2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina;

(2S,3S)-3-(2-metoxi-5-fenilbencil)amino-2-fenilpiperidina;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-fenil]metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-N-[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il-aminometil)fenil]-metanosulfonamida;

{5-[(4,5-dimetiltiazol-2-il)metilamino]-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-il)amina;

{5-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-2-metoxibencil}-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilamina;

metil-[3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)-4-trifluorometoxifenil]-amida del ácido 4,5-dimetiltiazol-2-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-metilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isopropilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-metoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

[4-isopropoxi-3-((2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilaminometil)fenil]-isobutilamida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-sulfónico;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxifenil)metil-2-

difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-metil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-etil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-isopropil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-sec-butil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(2S,3S)-N-(5-n-propil-2-metoxifenil)metil-2-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octan-3-amina;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

(3R,4S,5S,6S)-N,N-dietil-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxamida;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-2-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-difenil-metil-1-azabiciclo-[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-

difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxil-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxi-bencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metiltiobencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimetoxibencilamino)-6-

difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-etil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-n-propilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butil-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

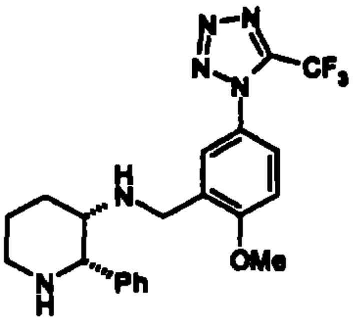
ácido(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-metil-metanosulfonilamino-2-metoxibencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

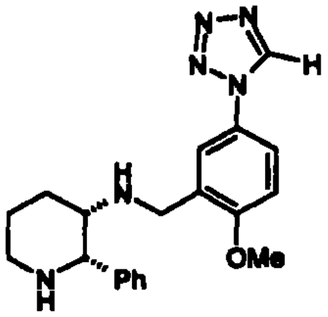
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfinilbencil-amino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-trifluorometoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;

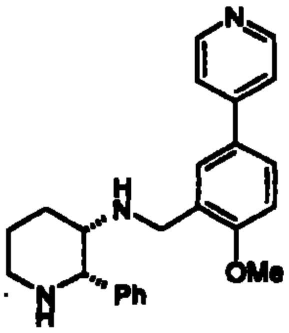
ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(2-metoxi-5-metilsulfonilbencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico; y

ácido (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimetilamino-2-metoxibencilamino)-6-difenilmetil-1-azabiciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico;





y



9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en la que el compuesto inhibidor de la NOS se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-

ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-Piperidin-3-ilmetoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidinil-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-{2-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-etoxi}-naftalen-1-il)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-naftalen-1-iloxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-

il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Fenil-piperidin-1-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Furan-2-ilmetil-azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-3-iloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Azetidin-2-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Dimetilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-

ilamina;

6-[7-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(Bencil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-[7-(2-Diisopropilamino-etoxi)-indan-4-il]-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-{7-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-indan-4-il}-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(terc-Butil-metil-amino)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Diisopropilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(7,8-Dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-6-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-

ilamina;

6-[4-(1-Isobutil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoxi)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Pirrolidin-2-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina; y

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclopentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-Amino-ciclobutiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-ciclohexiloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopentiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclobutiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-Amino-ciclopropiloxi)-naftalen-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi))-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1-il]-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenoxi-etanona;

(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-ciclopentil-metanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

(3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il)-dimetil-amina;

6-[4-(2-Amino-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(8-Aza-espiro[4.5]dec-8-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-

piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

p-Tolil-amida del ácido 4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazina-1-carboxílico;

6-(4-{2-[4-(3-Fenil-propil)-piperazin-1-il]-etil}-fenil)-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-bencil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;

8-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilamina;

2-Amino-1-(4-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-3-fenil-propan-1-ona;

6-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Benzhidril-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Metoxi-4-(fenetilamino-metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[(Ciclohexil-metil-amino)-metil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metoxi-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-metil-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etil]-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metil-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil}-piridin-2-ilamina;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-

pirrolidin-3-il)-2-fenil-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(3-trifluorometilfenil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-tolil)-acetamida;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-(4-metoxifenil)-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

N-(1-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-pirrolidin-3-il)-2-ciclohexil-acetamida;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-tolil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-metoxifenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-clorofenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-etanona;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-ciclohexil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-fenil-etanona;

6-{4-[2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanona;

1-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-fenil)-etanona;

6-{4-[2-(4-Fenetil-piperazin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-1-fenil-etanol;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-(4-{2-[4-(2-Amino-2-fenil-etil)-piperazin-1-il]-etil}-2-fluoro-fenil)-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2-fluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-(4-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-fluoro-fenil]-etil}-piperazin-1-il)-N-isopropil-acetamida;

6-[4-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-2-fluoro-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dietil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-Amino-2,6-dibencil-piperidin-1-il)-etil]-

fenil}-piridin-2-ilamina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-fluoro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-cloro)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metil)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-etil}-(9-(4-metoxi)-bencil-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-amina;

6-[2-Isopropoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isobutoxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopropoxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-dimetilaminoetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-4-((4-fenetilpiperazin-1-il)-etil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclohexiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclobutiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Ciclopropiloxi-(N-(2-metil)propil-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isopentiloxi-(N-(2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-Isohexiloxi-(N-2-metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isobutoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(6,7-dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(4-

dimetilamino-piperidin-1-il)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-isopropoxi-fenil]-2-(dimetilamino)-etanol;

1-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-ciclopentiloxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-etoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isopropil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclopropil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclobutil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclopentil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-5-propil-fenil]-piridinilamina;

6-[4-(1-metilazetin-3-iloxi)-2-metoxi-5-etil-fenil]-piridin-2-ilamina;

2-(6-amino-piridin-2-il)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-fenol;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-propoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isopropoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-etoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-5-propil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-alil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-isopropil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-terc-butil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxifenol;

6-[4-(2-pirrolidinil-etoxi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(4-(N-metil)piperidiniloxi)-2,3-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-pirrolidinil-etoxi)-3-metoxi-fenil]-piridin-2-

ilamina;

6-{4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{3-metoxi-4-[2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-pirrolidinil-etoxi)-3-etoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-il)-3-ciclopropil-fenol;

6-[2-ciclopropil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 3-[3-(6-amino-piridin-2-il)-4-ciclopropil-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico;

6-[2-ciclopropil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciclobutil-fenol;

6-[2-ciclobutil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[2-ciclobutil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciclopentil-fenol;

6-[2-ciclopentil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-

piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico;

6-[4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 4-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(aliloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-6-alil-fenol;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-2-alil-fenol;

4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-6-propil-fenol;

6-[2-isopropil-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropil-4-(2-metil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-acetamida;

6-[4-(2-amino-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-etanol;

6-[2-metoxi-4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-2-metoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-1-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etanona;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-propoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-etoxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-etoxi-etoxi)-2-isopropoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(3-metil-butoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-etoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[2-etoxi-4-(3-metil-butoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

1-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-etoxi-fenoxi]-etanona;

6-[2-etoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-3-etoxi-fenoxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

1-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-etanona;

3-{2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2-isopropoxi-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-2-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

540

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-etoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

éster terc-butílico del ácido 3-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-metoxi-fenoxi]-azetidina-1-carboxílico;

6-[4-(azetidin-3-iloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-azetidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-isopropoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-

piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(2-metil-2-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[5-alil-2-metoxi-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2,6-dimetil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2,6-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{2,6-dimetil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2,6-dimetil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(bencil-metil-amino)-etoxi]-2,6-dimetil-fenil}-piridin-2-ilamina;

2-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3,5-dimetil-fenoxi]-acetamida;

6-[4-(2-amino-etoxi)-2,6-dimetil-fenil]-piridin-2-ilamina;

542

6-[2-isopropil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

2-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-6-[2-isopropil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridina;

6-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-2-isopropil-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[2-terc-butil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-2-ilamina;

3-{2-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-il]-etil}-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

6-[4'-(4-Fenetil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-piridin-2-ilamina;

3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

3-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-3-ilmetil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamina;

2-Amino-N-[4'-(6-amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-propionamida;

2-Amino-N-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-3-il]-3-fenil-propionamida;

6-[4-(1-Bencil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(1-Bencil-piperidin-2-ilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

SDS

543

6-{4-[1-(2,2-Difenil-etil)-piperidin-2-ilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-Dimetilamino-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(Piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Ciclohexilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Ciclohexilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Fenetilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Fenetilamino)-ciclopentilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-ciclohexilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[3-(2-(N-Bencilamino)-ciclohexilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-{4-[2-(2-Etoxi-etilamino)-ciclohexilmetil]-fenil}-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-ciclohexilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-(2-(4-(N-Isopropilacetamido)piperazin-1-il)-ciclohexilmetil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciclohept-1-il)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamino)-[2.2.1]biciclohept-1-il)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[2-(N-Fenetilamino)-5-fenil-ciclohexilmetil)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[4-((2-(Fenetil)-[2.2.1]biciclohept-1-il)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((2-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-ilamino)-5-fenil-ciclohexilmetil)metil)-fenil]-piridin-2-ilamina;

N-Metil-(2-aminopirid-6-il-bencilideno)-oxindol;

N-Metil-(2-aminopirid-6-il-bencil)-oxindol;

N-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-bencilideno)-oxindol;

N-(2-Dimetilaminoetil)-(2-aminopirid-6-il-bencil)-oxindol;

6-[(N-5-Isoxazolilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-Acetamido)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-Benzoilmetil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-(3,4-Dimetoxibencil))-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-(3,4-Metilenodioxibencil))-4-(piperidin-4-il)-

fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[((N-(2-Furil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

N-[4'-(6-Amino-piridin-2-il)-bifenil-4-ilmetil]-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

6-[(N-(5-Isotiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(5-Tiazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(3-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(4-Imidazolil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(4-Piridil)metil)-4-(piperidin-4-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Furil)metil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

6-[(N-(2-Metil)propil)-4-(pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-ilamina;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-isobutil-3-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ol;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-furan-2-ilmetil-3-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ol;

8-[4-(6-Amino-piridin-2-il)-fenil]-3-bencil-3-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-ol;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Dimetilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-etano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina;

6-[8-(2-(6,7-Dimetoxi-tetrahidroisoquinol-2-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-lamina; y

6-[8-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il]-piridin-2-ilamina.

10.* Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección que puede tratarse mediante la alteración de los ritmos circadianos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4.

4

11. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre ceguera, obesidad, trastorno afectivo estacional, trastorno bipolar, desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, trastornos del sueño REM, hipersomnia, parasomnias, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4.

12. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional y otros trastornos del estado de ánimo; trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, fobias sociales, agorafobia y otras fobias; ceguera, obesidad, apoplejía, desfase horario, trastornos del sueño tales como trastornos del ritmo circadiano del sueño, narcolepsia, apnea durante el sueño, trastornos del sueño REM, parasomnias, trastornos del ciclo de sueño-vigilia, privación de sueño, insomnio, hipersomnia y trastornos del sueño asociados con la edad avanzada, el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna,

síndrome de las piernas inquietas y trastornos cognitivos tales como demencias y trastornos de la memoria en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 ó 4.

549

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos usos farmacéuticos para compuestos que presentan actividad como inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS). Específicamente, se refiere al uso de inhibidores de la NOS, particularmente de inhibidores selectivos de la NOS neuronal (nNOS), solos o en combinación con otro agente activo, en particular, un SSRI o un antagonista del receptor.NK-1, para el tratamiento de trastornos o afecciones cuyo tratamiento puede realizarse o facilitarse mediante la alteración de los ritmos circadianos. Son ejemplos de tales trastornos y afecciones la ceguera, la obesidad, el trastorno afectivo estacional, el trastorno bipolar, el desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, parasomnias, trastornos del sueño REM, hipersomnia, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas.

550

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.
(22) FECHA DE PRESENTACION:	(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.
(30) PRIORIDAD:	
(31) No. DE SOLICITUD: 60/135,520	(72) INVENTOR/ES : MARIO DAVID SALTARELLI, JOHN ADAMS LOWE III.
(32) FECHA DE PRESENTACION: 21-05-99	
(33) PAIS: US	(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : NUEVAS COMBINACIONES FARMACEUTICAS PARA INHIBIDORES DE LA NOS.

(57) RESUMEN :

El presente invención se refiere a nuevos usos farmacéuticos para compuestos que presentan actividad como inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS). Específicamente, se refiere al uso de inhibidores de la NOS, particularmente de inhibidores selectivos de la NOS neuronal (nNOS), solos o en combinación con otro agente activo, en particular, un SSRI o un antagonista del receptor NK-1, para el tratamiento de trastornos o afecciones cuyo tratamiento puede realizarse o facilitarse mediante la alteración de los ritmos circadianos. Son ejemplos de tales trastornos y afecciones la ceguera, la obesidad , el trastorno afectivo estacional, el trastorno bipolar, el desfase horario, trastornos de los ritmos circadianos del sueño, privación de sueño, parasomnias, trastornos del sueño REM, hipersomnia, trastornos de los ciclos de sueño-vigilia, narcolepsia y trastornos del sueño asociados con el trabajo a turnos o con horarios de trabajo irregulares; enuresis nocturna y síndrome de las piernas inquietas.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02024427 [illegible] Folios: 553
Fecha [illegible]: 20[illegible]-04-04 16:25:40
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

Nombre e identificación del Solicitante	/	[ ]
Nombre e identificación del Inventor	/	[ ]
Título o nombre de la invención	/	[ ]
Descripción		[ ]
Reivindicaciones	175	[ ]
Resumen	215	[ ]
Comprobante de Pago	3	[B.

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

Nombre e identificación del peticionario	[ ]
Nombre e identificación del inventor o diseñador	[ ]
Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse	[ ]
Representacion gráfica	[ ]
Comprobante de pago	[ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha ______________

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-024427
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] NO [ ] EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [x] NO [ ] NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [x] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [x] NO [ ] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [x] NO [ ] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,5 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE N°00-24427
CONCEPTO TÉCNICO N° 643 IPC:A61K 31/015, 31/415, 31/40, 31/425

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO X	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI X NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI X NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI X NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO X	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☐ NO X	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI X NO ☐	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO X	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO X	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO X	CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI X NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 25 de abril de 2000

202012

SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N°643

EXPEDIENTE N° 00-24427 **IPC: A61K 31/015, 31/415, 31/40, 31/425**

□ -El titulo debe estar acorde con el capítulo descriptivo y reivindicatorio, el cual se refiere a una composición farmacéutica que contiene.

□ -La reivindicación 1, no define ninguna composición, se trata de definir una composición farmacéutica en términos de tratamiento o afección a tratar; además con los términos "compuesto inhibidor de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.", no define ni delimita la invención, porque con esos términos no se puede determinar ninguna composición de manera inequívoca.

□ -La reivindicación 2 no esta delimitada la composición, porque los términos "inhibidores de la NOS o una sal farmacéuticamente aceptable" y "antagonista del receptor NK-1 u una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", no definen inequívocamente una composición porque no se sabe que compuestos se quieren significar con dichos términos, por lo tanto no esta delimitada perfectamente.

□ -La reivindicación 3 contiene los mismos defectos anotados arriba.

Además las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 no cumplen el requisito de unidad inventiva, puesto que una invención con un principio activo conocido es diferente a una composición con dos principios activos conocidos y otra invención aún más diferente de las dos anteriores es una composición con tres principios activos conocidos y la ultima contiene dos principios activos uno diferente a la que igualmente contiene dos principios activos. Para que haya unidad inventiva las múltiples invenciones presentadas en una solicitud se requiere que se conserve las características técnicas especiales en las múltiples invenciones, lo cual no se observa, porque cada una de ellas son composiciones generales completamente diferentes.

Las múltiples invenciones se conforman de la siguiente manera:

I- reivindicaciones 1 y 9

II-reivindicaciones 2, 8, 9.

III-reivindicaciones 3, 7, 8, 9.

IV-reivindicaciones 4, 7, 9.

- -Las *reivindicaciones* 5 y 6 no son claras, porque el encabezado se refiere a una composición y el resto del texto se refiere a afecciones de salud; entonces no es claro que una composición se caracterice por afecciones a tratar.

- -Se debe enviar nuevas tarjetas con el título correctamente modificado, junto con el extracto par publicación debidamente diligenciado, con la primera reivindicación para que se sepa realmente de que se trata la solicitud, de acuerdo a las modificaciones realizadas.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 26 de abril de 2000.

556

EXPEDIENTE 00-024427

AUTO 0957

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 0 6 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 0 8 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA