



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-21035

54. TÍTULO Z- Amino-6- (Fenilo sustituido en las
posiciones 2,4,5) - Piridines

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61P 25/00 A61K 31/4418

71. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DOMICILIO Eastern Point Road, Glaston, Connecticut
06340, Estados Unidos de América.

74. APODERADO Carlos R. Olarte

22. BOGOTÁ, D. C., 09 Marzo, 2004.

PETITORIO

04/21

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

34 021035 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Adicación: 04021035 00000000 Folios: 99
Fecha (IMP): 2004-03-09 08:36:18
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 Fase NNCI 411 PRESENTAR: adicación
Dependencia: EDES DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Connecticut, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: JOHN ADAMS LOWE III, ROBERT ALFRED VOLKMANN.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/03939

Fecha Septiembre 24, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/030993

Fecha Abril 17, 2003

6 Título (54)

2-AMINO-6-(FENILO SUSTITUIDO EN LAS POSICIONES 2, 4, 5)-PIRIDINAS.

7 Clasificación Internacional (51)

A61P 25/00 A61K31/4418

8 Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 10, 2001

(31) Número de Solicitud

60/328,253

9 Comprobante de pago No. 12,957

Fecha 19-02-04

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

N

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, al fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Bta T.P. 74.295

3

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COORDINACION

Radicación : 00001005 00000000

Folios: 54

Fecha (ANO): 2004-02-19 08:56:16

Trámite : 011 PAT-PAIENT 379 PASA NULO 411 PRESENTAR

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 12,957

FECHA : FEBRERO 19 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594217	16/02/2004	3,302,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.
Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

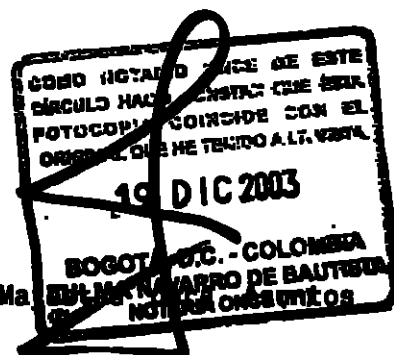
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 8. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Archivo para
Marlen Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

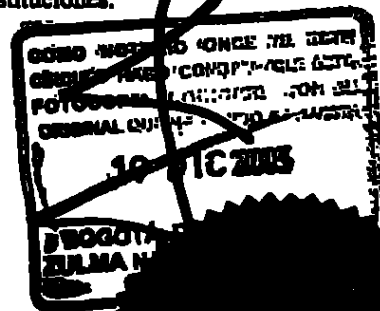
City/Country/Ciudad,País: New York, USA

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

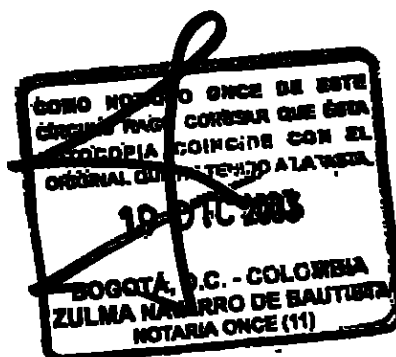
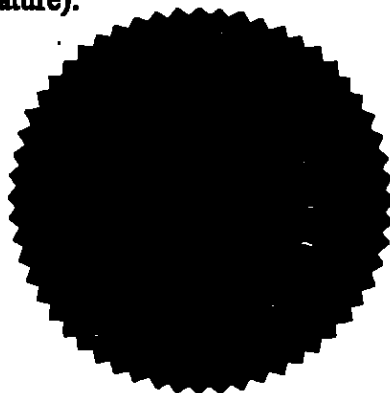
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14* Day Of *July*
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/dimbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

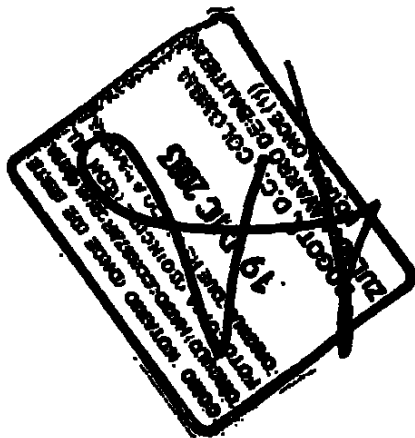
8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



N

Traducción ficial No. 04-105

Efectuada el día 2 de marzo de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 de Febrero 11 de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN

PC23112ADRG

CO-1

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS, INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en el Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendo y cedo a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo mi derecho, título e interés en mi invento para una nueva y útil Mejora en **PIRIDINAS DE 2-AMINO-6-(2,4,5-FENIL-SUSTITUIDAS)** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizo y solicito al Comisario de Patentes de Colombia que expida dicha patente a **PFIZER PRODUCTS, INC** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmo este documento de mi puño y letra


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.421773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

16
Q

(Fdo.) John Adams LOWE III en Groton, Connecticut, Estados Unidos de América el 10 de julio de 2002.

(Fdo.) Robert Alfred VOLKMANN en Groton, Connecticut, Estados Unidos de América el 10 de julio de 2002.

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham en Surrey a los 25 días del mes de julio de 2002.

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
2. Fue firmado por K. Greenwood
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certificó
5. En Londres 6. El 26 de julio de 2002
7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
8. Bajo el Número **H055967**
9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad
10. Firmado por M. Monaghan, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

04/21
A

PC23112ADRG

CO-1

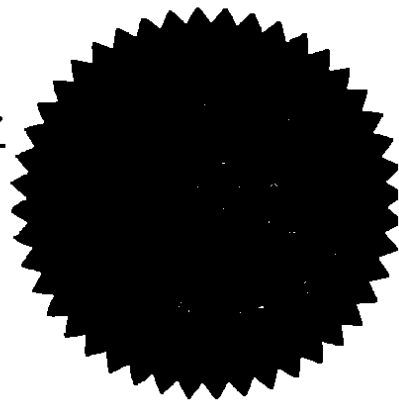
ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **2-AMINO-6-(2,4,5-SUBSTITUTED-PHENYL)-PYRIDINES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

 Place, date and signature - John Adams LOWE III	10 July 2002 Groton, Connecticut, USA
 Place, date and signature - Robert Alfred VOLKMANN	10 July 2002 Groton, Connecticut, USA

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 7th Day Of July 2002
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



8981

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

10

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 26 July 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

H055967

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: M. Monaghan

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/030993 A1

(51) International Patent Classification: A61P 25/00,
A61K 31/4418, 31/4427, C07D 213/73, 401/12

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/03939

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CR~~, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
24 September 2002 (24.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/328,253 10 October 2001 (10.10.2001) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER
PRODUCTS INC./US/US; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): LOWE, John,
Adams, III/US/US; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
VOLKMANN, Robert, Alfred/US/US; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

Published:

— with international search report

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: 2-AMINO-6-(2,4,5-SUBSTITUTED-PHENYL)-PYRIDINES FOR USE AS NITRIC OXIDE SYNTHASE
INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to the compounds 6-[4-(N-methyl-3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-
pyridin-2-ylamine, 6-[4-(N, N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, 6-[4-(N-methy-
laminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, 6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine
and 6-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, and the pharmaceutically acceptable salts
thereof, to pharmaceutical compositions containing such compounds and to the use of such compounds as nitric oxide synthase
inhibitors in the treatment and prevention of central nervous system and other disorders.

WO 03/030993 A1

A 12

2-AMINO-6-(2,4,5-SUBSTITUTED-PHENYL)-PYRIDINES FOR USE AS NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

The present invention relates to certain 2-amino-6-(2,4,5-substituted-phenyl)-pyridines, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment and prevention of central nervous system and other disorders. The compounds of this invention exhibit activity as nitric oxide synthase (NOS) inhibitors.

There are three known isoforms of NOS - an inducible form (I-NOS) and two constitutive forms referred to as, respectively, neuronal NOS (N-NOS) and endothelial NOS (E-NOS). 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 I-NOS 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, *i.e.*, inducible NOS (I-NOS), see Chemical & Engineering News, Dec. 20, p. 33, (1993). I-NOS inhibitors can reverse this. It is also believed that I-NOS plays a role in the pathology of diseases of the central nervous system such as ischemia. For example, inhibition of I-NOS 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 I-NOS is reported in Eur. J. Pharmacol., 273, p. 15-24 (1995).

NO produced by N-NOS is thought to play a role in diseases such as cerebral ischemia, pain, and opiate tolerance. For example, inhibition of N-NOS decreases infarct volume after proximal middle cerebral artery occlusion in the rat, see J. Cerebr. Blood Flow Metab., 14, p. 924-929 (1994). N-NOS 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). Finally, opiate withdrawal in rodents has been reported to be reduced by N-NOS inhibition, see Neuropsychopharmacol., 13, p. 269-293 (1995).

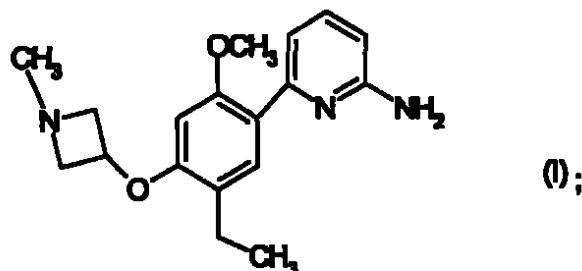
Other NOS inhibitors and their utility as pharmaceutical agents in the treatment of central nervous system disorders and other disorders are referred to in the following references: United States Patent No., 6,235,750, issued May 22, 2001; United States Patent Application No. 09/802,086, filed March 8, 2001, and counterpart International Patent Application No. WO 98/24766, published June 11, 1998; United States Patent No. 6,235,747, issued May 22, 2001, United States Patent Application No. 09/826,132, filed April 4, 2001, and counterpart International Patent Application No. WO 97/36871, published October 9, 1997; United States Patent Application No. 09/740,385, filed December 20, 2000, and

counterpart International Patent Application No. WO 99/10339, published March 4, 1999; United States Patent Application No. 09/381,887, filed March 28, 2000, and counterpart International Patent Application No. WO 99/11620, published March 11, 1999; United States Patent Application No. 09/127,158, filed July 31, 1998, and counterpart International Patent Application No. WO 98/34919, published August 13, 1998; and United States Patent Application No. 09/403,177, filed October 18, 1999, and counterpart International Patent Application No. WO 99/62883, published December 9, 1999.

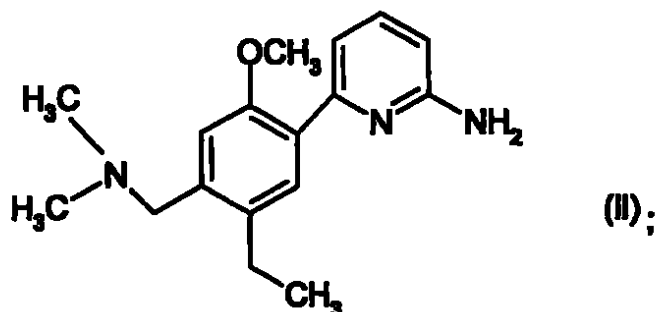
Summary of the Invention

The present invention relates to a compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

(a) 6-[4-(N-methyl-3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, which has the following structure

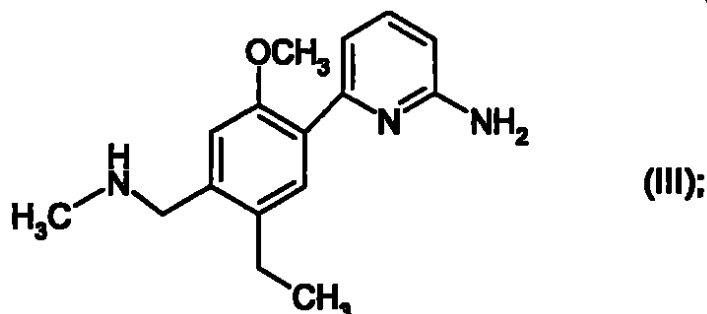


(b) 6-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, which has the following structure

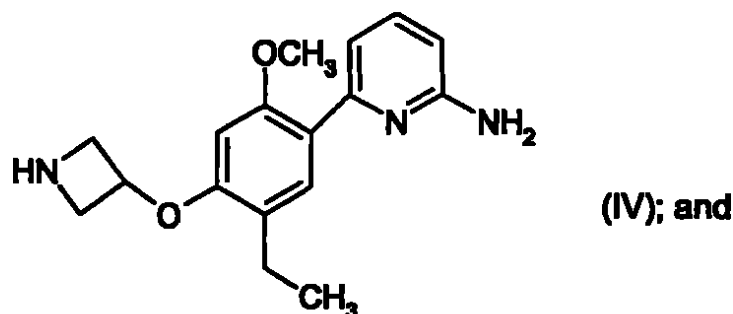


(c) 6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, which has the following structure

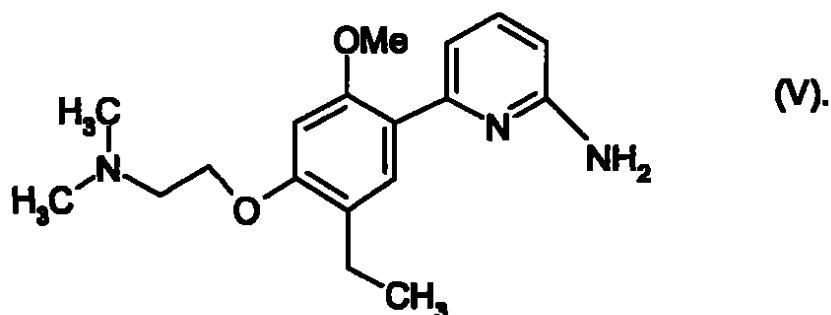
13



(d) 6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, which has the following structure



5 (e) 6-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, which has the following structure



In so far as the compounds of formulas I, II, III, IV and V of this invention contain basic groups, they can form acid addition salts with various inorganic and organic acids. The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the formulas I, II, III, IV and V. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the base compound from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert to the free base compound by treatment with an alkaline reagent, and thereafter, convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the 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 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 acids that are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, *i.e.*, salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (*i.e.*, 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate))salts.

The present invention also includes isotopically-labeled compounds that are identical to those recited in formulas I, II, III, IV and V, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into the compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen and oxygen, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , respectively. The compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of such compounds or of such prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes are within the scope of this invention. Such compounds may be useful as research and diagnostic tools in metabolism pharmacokinetic studies and in binding assays. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example, those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, *i.e.*, ^3H , and carbon-14, *i.e.*, ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.*, ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically-labeled compounds of the present invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes and discussion of the schemes and/or in the examples and preparations described herein, by substituting a readily available isotopically-labeled reagent for a nonisotopically-labeled reagent.

More specific embodiments of this invention relate to a compound of the formula I, which has the chemical name 6-[4-(N-methyl-3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, and the pharmaceutically acceptable salts of such compound.

Other more specific embodiments of this invention relate to a compound of the formula II, which has the chemical name 6-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, and the pharmaceutically acceptable salts of such compound.

25
14

Other more specific embodiments of this invention relate to a compound of the formula III, which has the chemical name 6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, and the pharmaceutically acceptable salts of such compound.

5 Other more specific embodiments of this invention relate to a compound of the formula IV, which has the chemical name 6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, and the pharmaceutically acceptable salts of such compound.

Other more specific embodiments of this invention relate to a compound of the formula V, which has the chemical name 6-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, and the pharmaceutically acceptable salts of such compound.

10 The compounds of formulas I, II, III, IV and V of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, have useful pharmaceutical and medicinal properties. The compounds of formulas I, II, III, IV and V, and their pharmaceutically acceptable salts, are useful as NOS inhibitors *Le.*, they possess the ability to inhibit the NOS enzyme in mammals, and therefore they are able to function as therapeutic agents in the treatment of the disorders and diseases enumerated below in an afflicted mammal.

15 The term "treating," as used herein, refers to reversing, alleviating, or inhibiting the progress of the disease, disorder or condition, or one or more symptoms of such disease, disorder or condition, to which such term applies. Depending on the condition of the patient, as used herein, this term also refers to preventing a disease, disorder or condition, and includes preventing the onset of a disease, disorder or condition, or preventing the symptoms associated with a disease, disorder or condition. As used herein, this term also refers to reducing the severity of a disease, disorder or condition or symptoms associated with such disease, disorder or condition prior to affliction with the disease, disorder or condition. Such prevention or reduction of the severity of a disease, disorder or condition prior to affliction refers to administration of the composition of the present invention, as described herein, to a subject that is not at the time of administration afflicted with the disease, disorder or condition. "Preventing" also refers to preventing the recurrence of a disease, disorder or condition or of one or more symptoms associated with such disease, disorder or condition. The terms "treatment" and "therapeutically," as used herein, refer to the act of treating, as "treating" is defined above.

25 The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a condition selected from the group consisting of migraine, inflammatory diseases (e.g., asthma, psoriasis, eczema, arthritis), stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock, traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependencies and addiction (e.g., dependencies on drugs, alcohol and nicotine), emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head

trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord injury, Huntington's disease, Parkinson's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method of treating a condition selected from the group consisting of migraine, inflammatory diseases (e.g., asthma, psoriasis, eczema, arthritis), stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock, traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependences and addictions (e.g., dependences on drugs, alcohol and nicotine), emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord injury, Huntington's disease, Parkinson's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for inhibiting nitric oxide synthase (NOS) in a mammal, including a human, comprising a NOS inhibiting effective amount of a compound of the formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method of inhibiting NOS in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal a NOS inhibiting effective amount of a compound of the formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a condition selected from the group consisting of migraine, inflammatory diseases (e.g., asthma, psoriasis, arthritis, eczema), stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock, traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependences and addictions (e.g., dependences on drugs, alcohol and nicotine), emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord

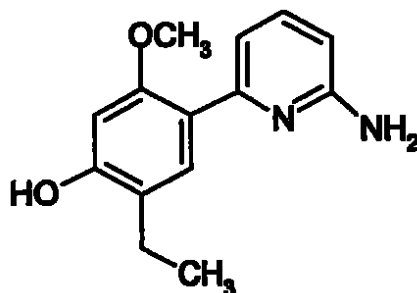
14
15

-7-

injury, Huntington's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, including a human, comprising a NOS inhibiting effective amount of a compound of the formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The present invention also relates to a method of treating a condition selected from the group consisting of migraine, inflammatory diseases (e.g., asthma, psoriasis, eczema, arthritis), stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock, traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on drugs, alcohol or nicotine), emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord injury, Huntington's disease, Parkinson's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal a NOS inhibiting effective amount of a compound of the formula I, II, III, IV or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also relates to the compound, 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol which has the following structure



(8)

(VI)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds of the formula VI are useful as intermediates in the preparation of compounds of the formulas I, IV and V (and II and III).

Detailed Description of the Invention

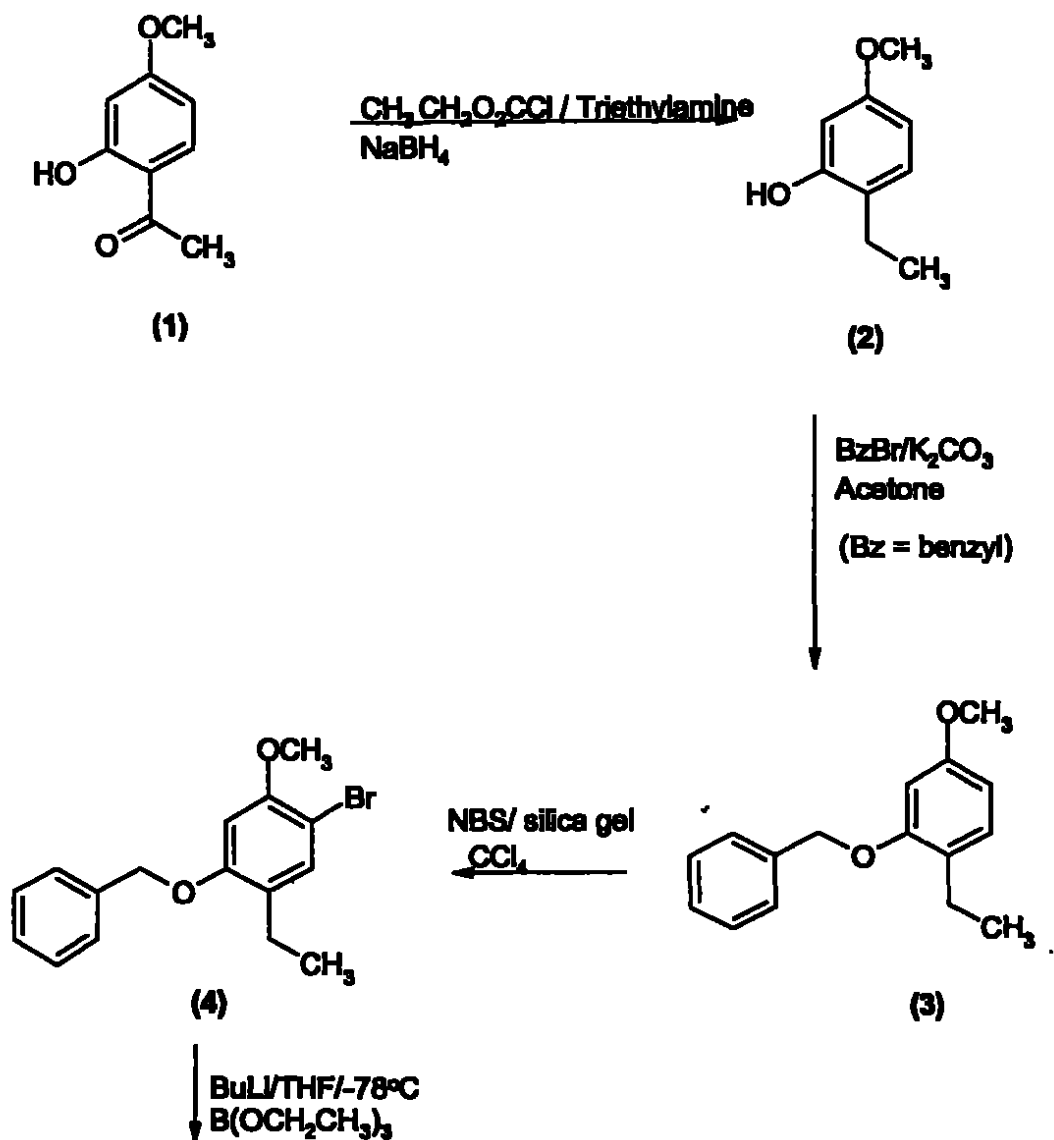
15 In the reaction schemes and discussion that follow, formulas I, II, III, IV, V and VI are defined as set forth above in the Summary of the Invention.

The compound of the formula V, and its pharmaceutically acceptable salts, (and the compound of the formula VI, and its pharmaceutically acceptable salts,) may be prepared as described in the following reaction schemes and discussion, and as described in United States

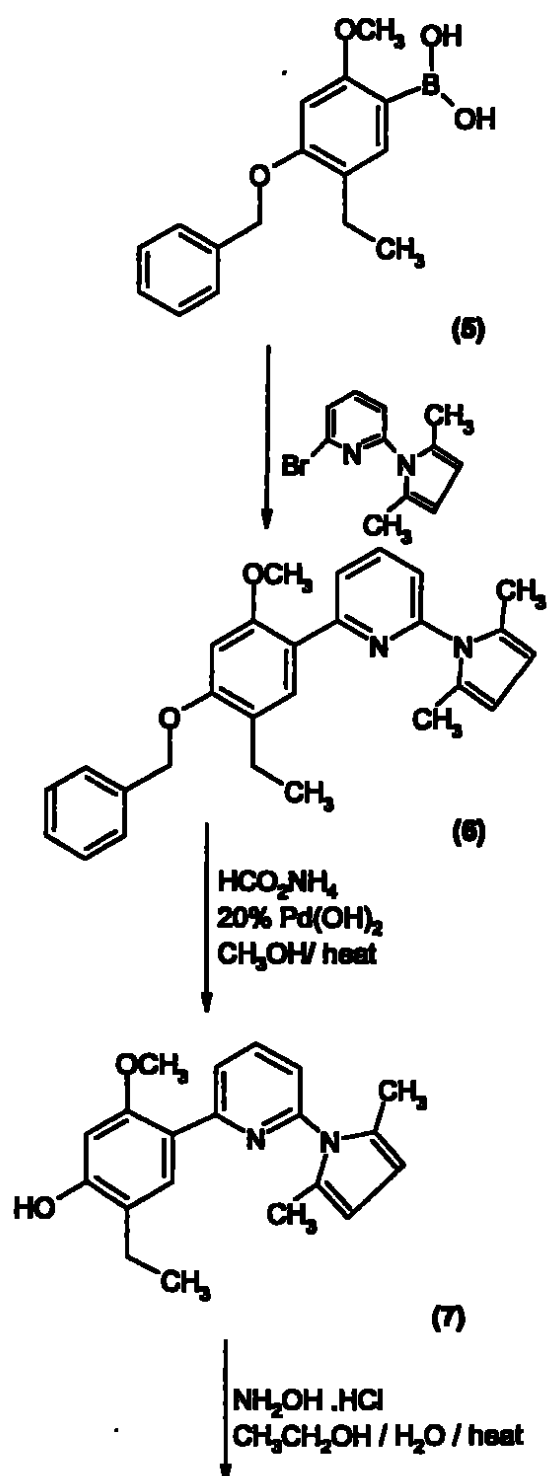
Patent Application No. 08/127,158, filed July 31, 1998, entitled 2-Amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substituted-pyridines, and counterpart International Patent Application No. WO 98/34919, published August 13, 1998. The foregoing patent applications are incorporated herein by reference in their entirety.

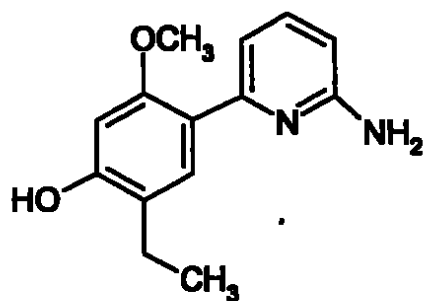
5/16

Scheme 1



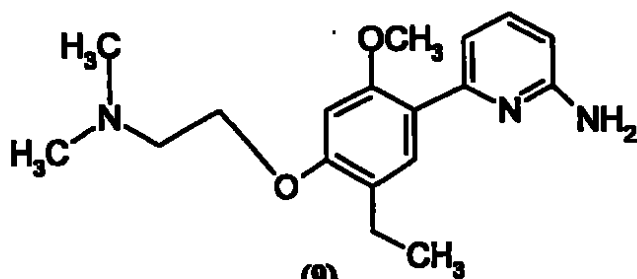
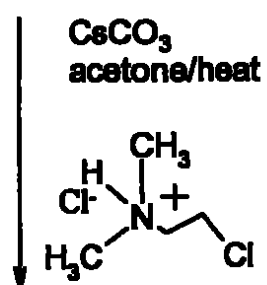
Scheme 1 (cont'd)



16
17Scheme 1 (cont'd)

(8)

(VI)



(9)

(V)

Scheme 1 illustrates a method for preparing the compound 6-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, the compound of the formula V. This compound is referred to in Scheme 1 as the compound of the formula "(V)" (or "(9)").

5 (Additionally, Scheme 1 illustrates a method for preparing the compound 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol, the compound of the formula VI. This compound is referred to in Scheme 1 as the compound of the formula "(VI)" (or "(8)").

The following reactions, which are illustrated in Scheme 1, are preferably conducted under a nitrogen atmosphere (unless otherwise indicated).

Referring to Scheme 1, 2-acetyl-5-methoxy phenol (1) may be reduced to 2-ethyl-5-methoxyphenol (2) by the methods described in Chem. Pharm. Bull. (Japan), 27 (1979) 1490-94. For example, 2-acetyl-5-methoxyphenol (1) can be treated with a reducing agent such as sodium borohydride in tetrahydrofuran (THF) along with a base such as triethylamine and an acylating agent such as ethyl chloroformate. Other tertiary amines and chloroformates can be used. While THF is the preferred solvent, diethyl ether can also be used. This reaction can
15 be carried out at a temperature from about 0°C to about 10°C, preferably about 0°C.

The alcohol group in the 2-ethyl-5-methoxyphenol (2) is protected by conversion to 3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3). More specifically, 2-ethyl-5-methoxyphenol (2) is allowed to react with benzyl bromide and potassium carbonate in a polar solvent such as acetonitrile, dimethylformamide (DMF) or acetone, preferably acetone. The reaction yields 3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3). This reaction can be carried out at a temperature
20 from about room temperature to about 60°C, preferably at about 60°C.

Alternatively, 2-ethyl-5-methoxyphenol (2) may be allowed to react with benzyl bromide and potassium hydroxide in a polar solvent such as acetonitrile, dimethylsulfoxide (DMSO) or dimethylformamide (DMF), preferably acetonitrile. In this alternative reaction, a catalyst such as dibenzo-18-crown-6 may be used. This reaction also yields 3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3). The reaction is generally carried out at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature of the reaction mixture.

In a bromination reaction, the 3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3) is combined
30 with N-bromosuccinimide (NBS) and silica gel 60 (EM Science, 480 Democrat Road, Gibbstown, NJ 08027, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany) in a nonpolar solvent such as carbon tetrachloride at a temperature from about 0°C to about room temperature. Preferably, the reaction is conducted at about room temperature. This reaction is allowed to stir, in the absence of light, to yield 5-benzyloxy-2-bromo-4-ethyl-1-methoxybenzene (4).

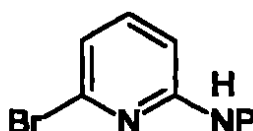
35 The resulting 5-benzyloxy-2-bromo-4-ethyl-1-methoxybenzene (4) is allowed to react with n-butyl lithium in a polar solvent such as ether, glyme or tetrahydrofuran (THF), preferably THF, at a temperature of about -78°C. Triethyl borate is then added to the reaction

18

mixture, and the reaction mixture is allowed to stir at a temperature of about -78°C. The reaction mixture is then allowed to warm to about room temperature. The reaction yields 4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenylboronic acid (5).

Reacting the 4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenylboronic acid (5) with 2-bromo-6-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)pyridine, sodium carbonate and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in a polar solvent such as methanol/water, ethanol/water, or tetrahydrofuran (THF)/water, preferably ethanol/water, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature, yields 2-(4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridine (6).

Alternatively, the 2-bromo-6-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)pyridine in the above reaction may be replaced with a compound having the structural formula



wherein P is a nitrogen protecting group such as trimethylacetyl or another appropriate nitrogen protecting group. Such protecting groups are well known to those of skill in the art. For example, nitrogen protecting groups are discussed in Greene, Theodore W. and Wuts, Peter G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 at pages 309-405. The above compounds are either commercially available, known in the scientific literature or easily obtained using well known methods and reagents.

The benzyl protecting group can be removed from the 2-(4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridine (6) by reacting this compound with ammonium formate in a polar solvent such as water or a lower alcohol solvent (e.g., methanol or ethanol), or in a mixture of one or more of these solvents, preferably methanol, at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the reaction mixture. This reaction is preferably carried out at about the reflux temperature in the presence of about 20% palladium hydroxide on carbon. The aminopyridine protecting group is then removed from the resulting 4-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-2-yl]-6-ethyl-3-methoxyphenol (7) in a conversion to 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8). The 4-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-2-yl]-6-ethyl-3-methoxyphenol (7) is converted to 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) by reacting it with hydroxylamine in a polar solvent such as water, a lower alcohol, such as methanol or ethanol, or a mixture of these solvents, preferably methanol/water. This reaction is conducted at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature of the solvent, preferably at about the reflux temperature.

The 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) is converted to 6-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (9) by treating 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) with N-(chloroethyl)-dimethyl amine hydrochloride and a base, preferably cesium carbonate, in a polar solvent such as acetone, acetonitrile, dimethylsulfoxide (DMSO) or dimethylformamide (DMF), preferably acetone. Other suitable bases include potassium carbonate and sodium carbonate. This reaction is generally conducted at a temperature from about 0°C to about the reflux temperature of the reaction mixture, preferably at about the reflux temperature of the reaction mixture.

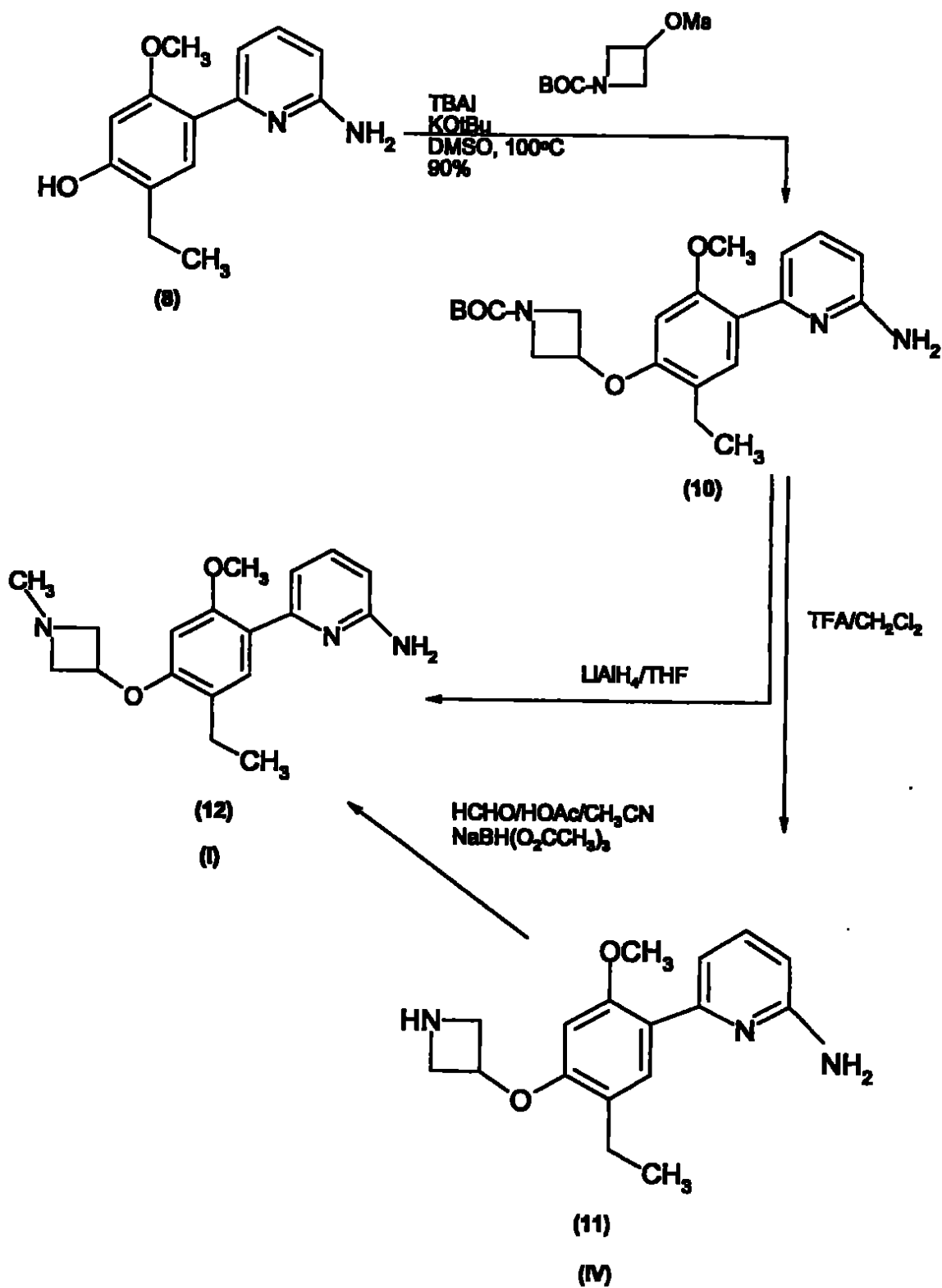
The starting materials used in the procedures of Scheme 1, the syntheses of which are not described above, are either commercially available, known in the art or readily obtainable from known compounds using methods that will be apparent to those skilled in the art.

The compound of formula V, and the intermediates, including the compound of formula VI, shown in the above reaction scheme, can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

Compounds of the formulas I and IV, and their pharmaceutically acceptable salts, may be prepared as described in the following reaction schemes and discussion, and as described in United States Patent Application No. 09/127,158, filed July 31, 1998, entitled 2-Amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substituted-pyridines, and counterpart International Patent Application No. WO 98/34919, published August 13, 1998. The foregoing patent applications are incorporated herein by reference in their entirety.

19

Scheme 2

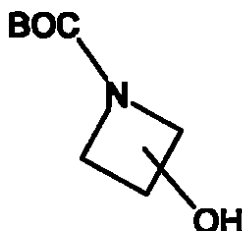


Scheme 2 illustrates a method for preparing the compound 6-[4-(N-methyl-3-azetidin-1-yl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, the compound of the formula I, and 6-[4-(3-azetidin-1-yl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, the compound of the formula IV. These compounds are referred to in Scheme 2 as compounds of the formula "(I)" (or "(12)") and "(IV)" (or "(11)"), respectively.

The following reactions, which are illustrated in Scheme 2, are preferably conducted under a nitrogen atmosphere (unless otherwise indicated).

Referring to Scheme 2, the 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) is treated with potassium *t*-butoxide and allowed to react with 3-methanesulfonyloxy-azetidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester in a polar solvent such as dimethylsulfoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF) or 1-methyl-2-pyrrolidinone, preferably DMSO, to form 6-[4-(3-azetidin-1-yl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10). Other nitrogen protecting groups such as $-C(=O)OCH_2C_6H_5$, trifluoroacetyl and COOR (wherein R is benzyl, phenyl, alkyl, formyl or a similar group) can be used to protect the azetidine nitrogen. In addition, the mesylate leaving group can be replaced with another appropriate leaving group such as tosylate, trifluoroacetate or triflate. Other bases such as lithium *t*-butoxide can also be used. Preferably, a catalytic amount of tetrabutylammonium iodide (TBAI) is added to the reaction mixture. Other catalysts such as tetrabenzylammonium iodide and benzyltrimethylammonium iodide may also be used. This alkylation reaction is typically carried out in the presence of an alkali metal alkoxide such as lithium or potassium *tert*-butoxide, preferably potassium *tert*-butoxide, in a high boiling polar organic solvent such as DMSO, DMF or 1-methyl-2-pyrrolidinone, preferably DMSO. The reaction temperature can range from about 50°C to about 100°C, and is preferably about 100°C.

Alternatively, 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) may be reacted with a compound having the structural formula



using triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate or a water soluble azodicarboxylate in tetrahydrofuran (THF) under standard Mitsunobu reaction conditions to yield 6-[4-(3-azetidin-1-yl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10). Typically, the reactants are combined at about 0°C and then allowed to warm to room temperature.

Reduction of the 6-[4-(3-azetidin-1-yl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10) yields the compound of formula I, 6-[4-(N-methyl-3-

20

azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (12). 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 as the reducing agent. 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.

Alternatively, the 6-[4-(3-azetidinoxy-1-carboxylic acid tert-butyl ester)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10) may be deprotected to yield the compound of formula IV, (6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (11). This transformation is preferably accomplished using trifluoroacetic acid (TFA) as the acid catalyst, either neat or in a polar solvent such as dichloromethane, chloroform or dichloroethane, preferably dichloromethane. Other acid catalysts can also be used, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid or toluenesulfonic acid. This reaction is generally conducted at a temperature from about 0°C to about room temperature, preferably at about room temperature.

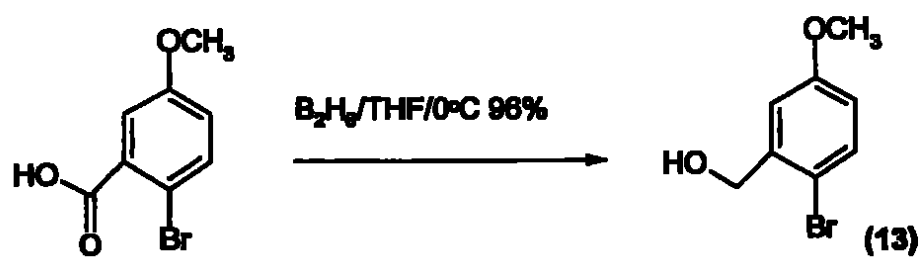
The compound of formula IV, 6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (11), may itself be converted to the compound of formula I, 6-[4-(N-methyl-3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (12), by reductive amination. This reductive amination is preferably accomplished using formaldehyde, acetic acid and sodium triacetoxy borohydride as the reducing agent and acetonitrile/water, dichloromethane or methanol, preferably acetonitrile/water, as the solvent. Other reducing agents can also be used, such as sodium cyanoborohydride. The above reaction is generally conducted at a temperature from about 0°C to about room temperature, preferably at about room temperature.

The starting materials used in the procedures of Scheme 2, the syntheses of which are not described above, 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.

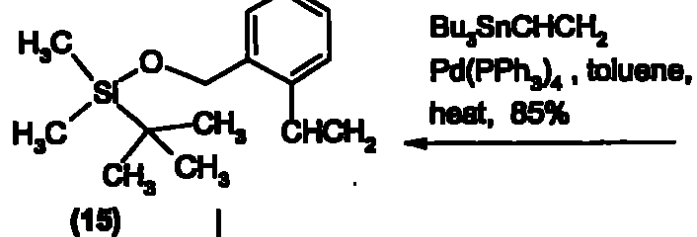
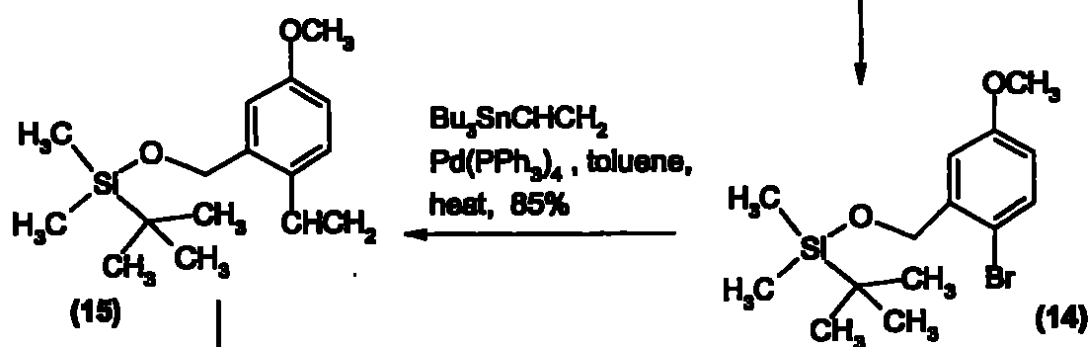
The compounds of formulas I and IV, and the intermediates shown in the above reaction schemes, can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

Compounds of the formulas II and III, and their pharmaceutically acceptable salts, may be prepared as described in the following reaction schemes and discussion.

Scheme 3



TBDMSCl
imidazole/THF 96%

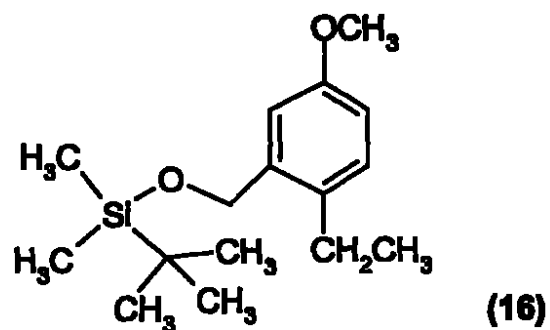
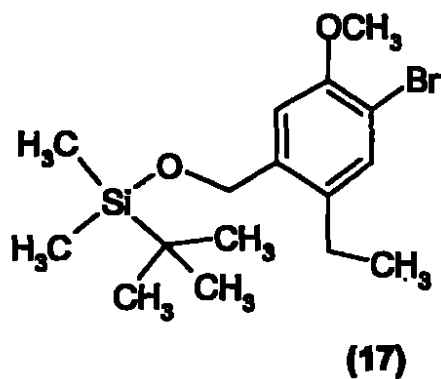


H_2 / PtO_2 / CH_3CH_2Ac
30 PSI 100%

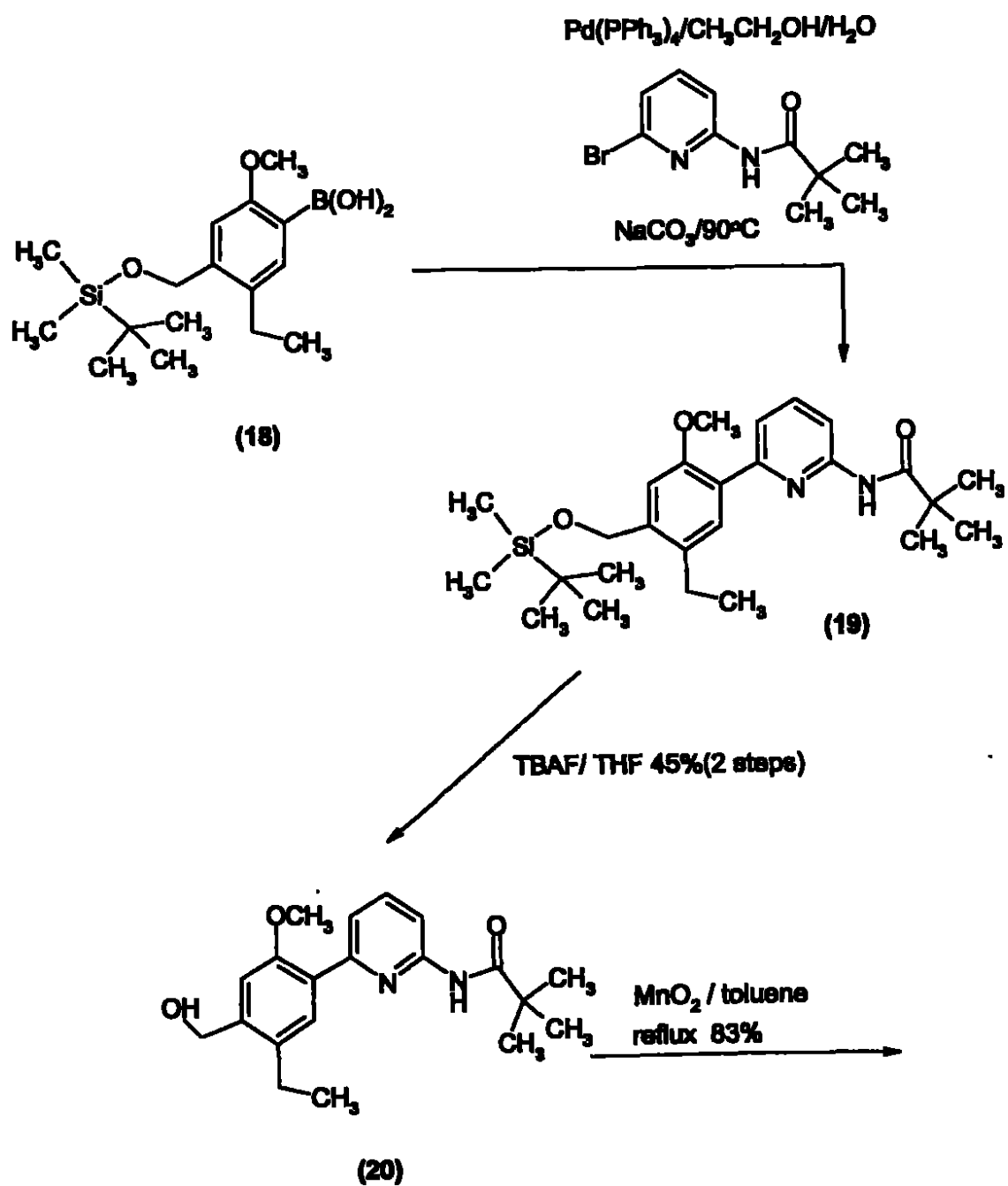


20
21

Scheme 3 (cont'd)

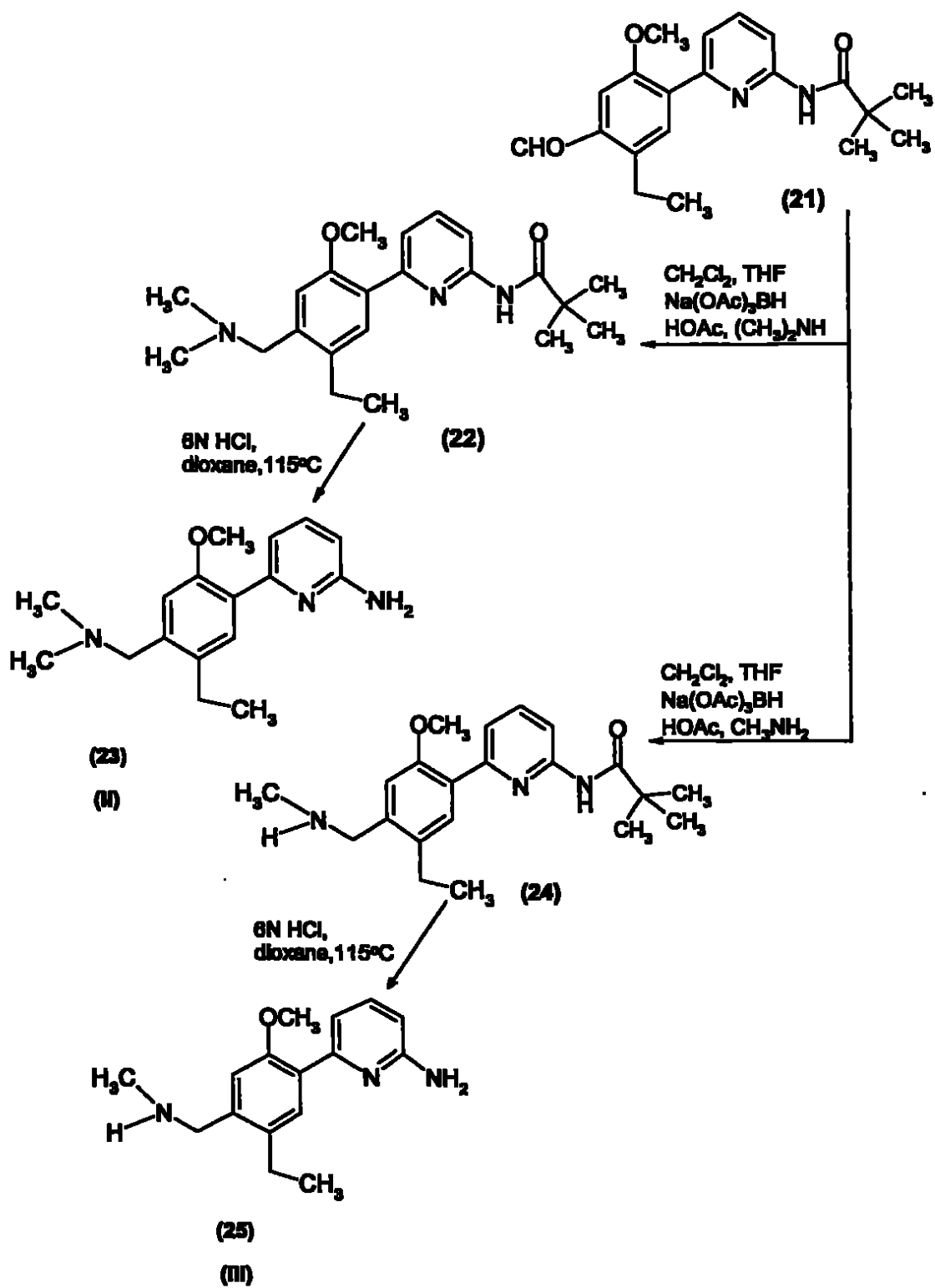
NBS/silica gel/ CCl_4 62% BuLi/THF/
 $-78^\circ\text{C/ B(OCH}_2\text{CH}_3)_3$

Scheme 3 (cont'd)



22

Scheme 3 (cont'd)



Scheme 3 illustrates a method for preparing the compound 6-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, the compound of the formula II, and 6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, the compound of the formula III. These compounds are referred to in Scheme 3 as compounds of the formulas "(II)" (or "(23)") and "(III)" (or "(25)"), respectively.

The following reactions, which are illustrated in Scheme 3, are preferably conducted under a nitrogen atmosphere (unless otherwise indicated).

Referring to Scheme 3, 2-bromo-5-methoxybenzoic acid is reduced to 2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol (13) using borane (1 M in tetrahydrofuran (THF)) in a solvent such as THF, diethyl ether or diglyme, preferably THF. Other suitable reducing agents that may be used in the above transformation include $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ and lithium aluminum hydride/aluminum chloride. The reduction may be carried out at a temperature from about 0°C to about room temperature, preferably about 0°C.

The alcohol group in the 2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol (13) is protected by conversion to 2-bromo-5-methoxy-benzyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (14). More specifically, 2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol (13) is converted to 2-bromo-5-methoxy-benzyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (14) with imidazole and t-butyl dimethylsilylchloride(TBDMSCl), or TBDMOS O_2CF_3 , in a solvent such as tetrahydrofuran (THF), dimethylformamide (DMF) or methylene chloride, preferably anhydrous THF, at a temperature from about 0°C to about room temperature, preferably about room temperature.

In a Stille coupling reaction, 2-bromo-5-methoxy-benzyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (14) is converted to tert-butyl-dimethyl-(2-vinyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (15). The conversion is carried out using tributylvinyl tin in a solvent such as toluene, dimethylformamide (DMF), acetone, xylene or benzene, preferably toluene, at a temperature from about room temperature to about 100°C, preferably about 100°C. A palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), $\text{BnPdCl}(\text{PPh}_3)_2$, or $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, preferably $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, may be used.

Tert-butyl-dimethyl-(2-vinyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (15) is reduced to tert-butyl-dimethyl-(2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (16) using a hydrogenation catalyst, preferably platinum oxide, under a hydrogen pressure of about 1 to 4 atmospheres, preferably under a hydrogen pressure of about 2 atmospheres. Suitable solvents include methanol, ethanol, ethyl acetate and acetic acid, preferably ethyl acetate. Catalysts such as 10% palladium (Pd) on calcium carbonate, Rh-C or Pd-C may also be used. The reaction is generally carried out at about room temperature.

In a bromination reaction, tert-butyl-dimethyl-(2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (16) is converted to tert-butyl-dimethyl-(4-bromo-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (17) using N-bromosuccinimide (NBS) followed by the addition of silica gel 60 (EM Science, 480

20
23

Democrat Road, Gibbstown, NJ 08027, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany). The reaction is allowed to stir in the absence of light. The reaction may also be carried out using NBS without silica gel, or using bromine instead of NBS. Suitable solvents include carbon tetrachloride, chloroform, acetic acid and carbon disulfide, preferably carbon tetrachloride. The reaction may be carried out at about room temperature.

Tert-butyl-dimethyl-(4-bromo-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (17) is cooled to about -78°C in tetrahydrofuran (THF) and treated with n-butyl lithium. The reaction mixture is then treated with triethyl borate, at about -78°C, and allowed to warm to room temperature. Following acid work up, the reaction mixture yields tert-butyl-dimethyl-(4-boronic acid-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (18). THF is the preferred solvent, but other suitable solvents such as diethyl ether may also be used. Similarly, n-butyl lithium is the preferred reagent, but other suitable reagents such as t-butyl lithium may also be used.

In a Suzuki coupling reaction, 2-bromo-6-(N-2,2-dimethylpropamido)pyridine and tert-butyl-dimethyl-(4-boronic acid-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (18) are treated with sodium carbonate and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) in ethanol and water. The reaction is heated to reflux to yield 2-2-(4-tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (19). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) is the preferred catalyst. However, other suitable palladium catalysts include $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ and $[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2$. Similarly, ethanol/water is the preferred solvent, but other suitable solvents such as tetrahydrofuran (THF), acetone, benzene and dimethoxyethane (DME) may be used.

The tert-butyl-dimethylsilyl protecting group is removed from the 2-2-(4-tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (19) by treatment with 1M tetrabutylammonium fluoride (TBAF) in tetrahydrofuran (THF) at about room temperature. The reaction yields 2-(4-hydroxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (20). Although TBAF is the preferred reagent, other reagents such as KF/18-crown-6 and TBAF/KF may also be used. Similarly, although THF is the preferred solvent, other solvents such as diethyl ether and acetonitrile may be used.

The alcohol, 2-(4-hydroxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (20), is oxidized to the corresponding aldehyde, 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21), by treatment with manganese dioxide in toluene. In addition to the preferred catalyst, manganese dioxide, other suitable catalysts include BaMnO_4 and AgMnO_4 . Benzene may also be used as the solvent in the above reaction, although toluene is preferred. The above reaction is carried out at a temperature from about room temperature to about 100°C, preferably about 90°C.

Reductive amination of the aldehyde, 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21), with N,N-dimethylamine yields the amine, 2-(4-N,N-

dimethylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (22). This reductive amination is accomplished by treating 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21) in dichloromethane with N,N-dimethylamine in tetrahydrofuran (THF), sodium triacetoxyborohydride and acetic acid at about room temperature. Other suitable reducing agents include sodium cyanoborohydride.

The aminopyridine protecting group is removed from the 2-(4-N,N-dimethylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (22) by treatment with 6N hydrogen chloride in dioxane at a temperature from about room temperature to about the reflux temperature, preferably at about the reflux temperature. The reaction yields the compound of formula II, 6-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (23). Aside from the 6N hydrogen chloride, which is preferred, other reagents that may be used in the above reaction include sodium hydroxide/methanol and barium hydroxide/methanol. Aside from dioxane, which is also preferred, other solvents that may be used include methanol/water and ethanol/water.

Alternatively, reductive amination of the aldehyde, 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21), with N-methylamine yields the amine, 2-(4-N-methylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (24). This reductive amination is accomplished by combining 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21) in dichloromethane with N-methylamine in tetrahydrofuran (THF), acetic acid and sodium triacetoxyborohydride. The reaction is carried out at a temperature from about 0°C to about room temperature, preferably about room temperature. Other suitable reducing agents include sodium cyanoborohydride.

The aminopyridine protecting group is removed from the 2-(4-N-methylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (24) by treatment with dioxane and 6N hydrogen chloride at a temperature of about room temperature to about the reflux temperature, preferably at about the reflux temperature. The reaction yields the compound of formula III, 6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (25). Aside from the 6N hydrogen chloride, which is preferred, other reagents which may be used in the above reaction include sodium hydroxide/methanol and barium hydroxide/methanol. Aside from dioxane, which is also preferred, other solvents which may be used include methanol/water and ethanol/water.

The starting materials used in the procedures of Scheme 3, the syntheses of which are not described above, 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.

The compounds of formulas II and III, and the intermediates shown in the above reaction schemes, can be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation.

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.

5 This invention relates to the compounds of formulas I, II, III, IV and V, and their pharmaceutically acceptable salts. The compounds of formulas I, II, III, IV and V, and their pharmaceutically acceptable salts, are hereinafter collectively referred to as "the active compounds of the present invention." The active compounds of the present invention can be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, 10 intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, intranasal or topical routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.01 mg to about 1500 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 15 level that is in the range of about 0.5 mg to about 500 mg per kg of body weight per day is most desirably employed. Nevertheless, variations may 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 20 aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dosage levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the routes 25 previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the active compounds of the present invention 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, 30 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.

35 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 (preferably corn, potato or tapioca

starch), alginate acid and certain complex silicates, together with granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred materials in this connection include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or emulsions 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 an active compound of the present invention 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 intra-articular, 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 active compounds of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin. This may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The active compounds of the present invention are useful as NOS inhibitors *Le.*, they possess the ability to inhibit the NOS enzyme in 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 the formulas I, II, III, IV and V of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, to inhibit NOS may be determined using procedures described in the literature. The ability of compounds of the present invention 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 present invention 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 present invention 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).

25

As indicated above, inhibition of NO synthase activity may be determined by conversion of [^3H]arginine to [^3H]citrulline as described by Bredt and Snyder in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **87**, 682-685 (1990), but with slight modification. Specifically, 10 μL of crude enzyme lysate and 10 μL of 350 nM [^3H]arginine are added to 100 μL of buffer containing 10 mM Hepes, 0.32 M sucrose, 0.75 mM NADPH, 0.1 mM EDTA, 0.63 mM CaCl_2 , 1 mM dithiothreitol, 30 nM calmodulin (CaM), 2 μM Flavin Adenin dinucleotide (FAD), 2 μM Flavin mononucleotide (FMN), 3 μM tetrahydrobiopterin (H_4B) and trace bovine serum albumin in 96-well plate format. After incubation for 50 minutes at 30°C , assays are terminated by application to 75 μL BioRex-70 resin (H^+ form) and eluted with 90 μL of water. [^3H]citrulline may be quantified by liquid scintillation spectroscopy of the total flow-through.

The title compounds of Examples 1-5 below were tested according to the foregoing procedure and each exhibited an $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ for inhibition of neuronal NOS. Specifically, the title compounds of Examples 1-5 below exhibited the following IC_{50} values: Example 1, 80 nM; Example 2, 58 nM; Example 3, 36 nM; Example 4, 112 nM; and Example 5, 30 nM.

The present invention is illustrated by the following examples. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of these examples. Melting points are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance spectra (^1H NMR) and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra were measured for solutions in deuteriochloroform (CDCl_3) or in CD_3OD or CD_3SOCD_3 and peak positions are expressed in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane (TMS). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad.

Preparation 1

2-ethyl-5-methoxyphenol (2)

Under a nitrogen atmosphere, 36.70 g (120.4 mmol) of 2-acetyl-5-methoxyphenol (1) was combined with 20.13 ml (144.4 mmol) of triethylamine in 150 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was cooled to 0°C , and 13.81 ml (144.4 mmol) of ethyl chloroformate was added dropwise to the reaction mixture over a 30 minute period. The reaction mixture was allowed to stir for an additional 30 minutes. The resultant white solids were filtered. A solution of 13.64 g (361.1 mmol) of sodium borohydride in 200 ml of water was added dropwise to the filtrate over a period of 45 minutes at a temperature of $5-10^\circ\text{C}$. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1.5 hours. The resultant solution was acidified to pH 2 with 1M HCl and extracted with ether (1 X 250 ml). The ether layer was then extracted with 10% sodium hydroxide (5 X 100 mL). The combined base extracts were acidified with concentrated HCl and extracted with ether. The combined ether extracts were washed with water (1 X 100 ml), dil NaHCO_3 (1 X 100 ml) and brine (1 X 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 18.37 g of crude product, 2-ethyl-5-methoxyphenol (2), as a colorless oil. The crude product was used in Preparation 2 below.

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (t-3H; J = 7.26 Hz), 1.87 (bs-1H), 2.55 (q-2H), 3.75 (s-3H), 6.35 (d-1H, J = 0.5Hz), 6.44 (dd-1H), 7.01 (d-1H, J = 8.3 Hz).

Preparation 2

3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3)

5 Under a nitrogen atmosphere, 18.30 g (120.2 mmol) of 2-ethyl-2 methoxyphenol (2) was dissolved in 150 ml of acetone. To this solution was added 33.24 g (240.5 mmol) of potassium carbonate followed by 15.02 ml (126.3 mmol) of benzyl bromide. The resultant mixture was heated to reflux for 16 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and partitioned between ethyl acetate (300 ml) and water (300 ml). The ethyl acetate layer
10 was separated, washed with 1M NaOH (2 X 200 mL) and brine (1 X 200 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 29.70 g of crude 3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3). Chromatography of the crude product on 400 g of silica gel 60 (EM Science) using 97:3 hexane: ethyl acetate yielded 12.62 g (43%) of 3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3).

15 ¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (t-3H; J = 7.47Hz), 2.64 (q-2H; J = 7.47 Hz), 3.78 (s-3H), 5.06 (s-2H), 6.45 (dd-1H, J = 2.28, 8.30 Hz), 6.50 (d-1H; J = 2.28 Hz), 7.07 (d-1H, J = 8.30 Hz), 7.30-7.45 (m-5 H).

Preparation 3

5-benzyloxy-2-bromo-4-ethyl-1-methoxybenzene (4)

20 Under a nitrogen atmosphere, 12.60 g (52.00 mmol) of 3-benzyloxy-4-ethyl-1-methoxybenzene (3) and 9.72 g (54.60 mmol) of NBS were combined in 350 mL of carbon tetrachloride, followed by the addition of 50 g of silica gel 60 (EM Science). The reaction was allowed to stir for 16 hours in the absence of light. The reaction mixture was filtered and the silica gel was washed with dichloromethane. The filtrate was washed with ethyl acetate (1 X
25 300 mL). The combined organic extracts were washed with 1M NaOH (2 X 300 mL), dilute NaHSO₃ (1 X 200 mL) and brine (1 X 200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 16.82 g (100%) of crude, 5-benzyloxy-2-bromo-4-ethyl-1-methoxybenzene (4) as a colorless oil.

30 ¹H NMR (CDCl₃): 1.17 (t-3H; J = 7.48 Hz), 2.80 (q-2H; J = 7.48 Hz), 3.82 (s, 3H), 5.07 (s-2H), 6.50 (s, 1H), 7.25-7.44 (m-6H).

Preparation 4

4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenylboronic acid (5)

Under a nitrogen atmosphere, 16.70 g (52.00 mmol) of 5-benzyloxy-2-bromo-4-ethyl-1-methoxybenzene (4) was added to 110 mL of anhydrous THF. The solution was cooled to
35 -78°C, and 22.88 mL (57.19 mmol) of a 2.5 M solution of butyl lithium was added dropwise while maintaining the temperature below -70°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 45 minutes. 9.73 mL (57.19 mmol) of triethyl borate was then added, and the reaction was

9
26

allowed to stir at -78°C for an additional 2 hours. The reaction mixture was then allowed to warm to 23°C over a 30 minute period and was quenched with 100 mL of saturated NH₄Cl. The pH was adjusted to 5.0 with 1M HCl, and the resultant solution was extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The combined extracts were washed with brine (1 X 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product as a greenish-tan solid. The crude product was triturated with hexane and filtered to afford 10.85 g (84 %) of 4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenylboronic acid (5) as an off-white solid.

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (t-3H), 2.62 (q-2H), 3.85 (s, 3H), 5.13 (s-2H), 5.77 (bs, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.25-7.59 (m-6H).

Preparation 5

2-(4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridine (6)

Under a nitrogen atmosphere, 5.00 g (19.91 mmol) of 2-bromo-6-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)pyridine, 5.98 g (20.91 mmol) of 4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenylboronic acid (5), 8.44 g (79.64 mmol) of sodium carbonate and 1.15 g (0.996 mmol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were combined in 90 mL of ethanol and 10 mL of water. The solution was allowed to reflux for 64 hours, and then the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resultant yellow residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted again with ethyl acetate (200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 X 200 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product as a yellow oil which crystallized upon standing. Recrystallization of this solid from absolute ethanol afforded 6.00 g (73 %) of 2-(4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridine (6) as a tan solid.

¹H NMR (CDCl₃): 1.21 (t-3H; J = 7.47 Hz), 2.22 (s-6H), 2.67 (q-2H; J = 7.47 Hz), 3.85 (s, 3H), 5.15 (s-2H), 5.91 (s-2H), 6.56 (s, 1H), 7.04-7.91 (m-9H).

Preparation 6

4-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-2-yl]-6-ethyl-3-methoxyphenol (7)

Under a nitrogen atmosphere, 5.90 g (14.30 mmol) of 2-(4-benzyloxy-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridine (6) and 27.06 g (429.1 mmol) of ammonium formate were combined in 125 mL of methanol and 500 mg of 20% Pd(OH)₂ on carbon. The resultant slurry was allowed to reflux for 45 minutes. 500 mg of 20% Pd(OH)₂ on carbon was added twice more, and the resultant slurry was allowed to reflux for 45 minutes. The reaction mixture was then allowed to cool to ambient temperature and passed through a pad of celite to remove the catalyst. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant yellow residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted again with ethyl acetate (200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 X 200 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 4.52 g (98 %) of 4-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-2-yl]-6-ethyl-3-methoxyphenol (7) as a tan solid.

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (t-3H; J = 7.41 Hz), 2.20 (s-6H), 2.55 (q-2H; J = 7.41 Hz), 3.82 (s, 3H), 5.45 (bs-1H), 5.90 (s-2H), 6.50 (s, 1H), 7.04 (dd-1H; J = 0.99, 7.74 Hz), 7.70 (s-1H), 7.76-7.91 (m-2H).

Preparation 7

4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8)

Under a nitrogen atmosphere, 4.50 g (13.96 mmol) of 4-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-2-yl]-6-ethyl-3-methoxyphenol (7) and 11.84 g (167.5 mmol) of hydroxylamine hydrochloride were combined in 84 mL of ethanol and 14 mL of water. The resultant mixture was allowed to reflux for 16 hours. The reaction mixture was then allowed to cool to ambient temperature and concentrated *in vacuo*. The resultant yellow residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and dilute sodium bicarbonate (200 mL). The aqueous layer was extracted again with ethyl acetate (2 X 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 X 200 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product as a brown solid. Chromatography of the crude product on 250 g of silica gel 60 (EM Science) using 4:1 ethyl acetate: hexane yielded 1.86 g (55 %) of 4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) as a salmon colored solid.

¹H NMR (CD₃OD): 1.21 (t-3H; J = 7.41 Hz), 1.87 (s-2H), 2.40 (s-1H), 2.61 (q-2H; J = 7.41 Hz), 3.78 (s-3H), 6.46 (dd-1H, J = 0.82, 8.14 Hz), 6.52 (s-1H), 6.92 (dd-1H, J = 0.82, 7.41), 7.26 (s-1H), 7.45 (dd-1H).

227

Example 16-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (9)

Under a nitrogen atmosphere, 125 mg (0.51 mmol) of 4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) and 722 mg (2.047 mmol) of cesium carbonate were combined in 20 mL of acetone, followed by the addition of 110 mg (0.77 mmol) of N-(2-chloroethyl)dimethylamine hydrochloride. The reaction was allowed to reflux with stirring for 16 hours and concentrated *in vacuo*. The solid residue was partitioned between ethyl acetate and 1M NaOH. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (1 X 200 mL). The combined organic extracts were washed with 1M NaOH (2 X 100 mL) and brine (1 X 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on 35 g of silica gel 60 (EM Science) using 95:5:0.05 dichloromethane:methanol:ammonium hydroxide to afford 149 mg (83%) of 6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (9) as an off-white solid. 185 mg of the corresponding dihydrochloride salt of 6-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (9) was prepared by dissolving aminopyridine (9) in dichloromethane and adding an ether solution saturated with HCl.

¹H-NMR (d,CDCl₃): 1.22 (t, J=7.47 Hz, 3H), 2.42 (s, 6H), 2.65 (q, J = 7.47 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.91 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.17 (t, J = 5.91 Hz, 2H), 4.47 (bs, 2H), 6.43 (dd, J = 0.93 Hz, J = 8.09 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.17 (dd, J 0.93 Hz, J = 8.09 Hz), 7.47 (t, J = 7.78 Hz), 7.57 (s, 1H).

¹³C-NMR (d,CDCl₃): 14.69, 22.92, 46.42, 56.32, 56.63, 67.33, 97.16, 106.29, 115.41, 121.81, 125.48, 131.38, 137.73, 154.77, 156.46, 157.83, 158.29

MS (%): 316 (p + 1, 100)

Anal. Calc'd for C₁₈H₂₂N₃O₂ 2HCl H₂O: C 53.20, H 7.19, N 10.34. Found: C, 53.7, H 7.21, N 10.44

Preparation 86-[4-(3-azetidinonyl-1-carboxylic acid tert-butyl ester)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10)

Under a nitrogen atmosphere, 100 mg (0.41 mmol) of 4-(6-Amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol (8) and 92 mg (0.82 mmol) of potassium t-butoxide were combined in 8 mL of anhydrous DMSO. The reaction mixture was allowed to stir for 10 minutes. 206 mg (0.82 mmol) of 3-methanesulfonyloxy-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 2 mL of anhydrous DMSO was added to the reaction mixture, followed by the addition of 50 mg of tetrabutylammonium iodide. The reaction mixture was heated to 100°C and stirred for 18.5 hours. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature. Ethyl acetate (100 mL) was added, and the solution was washed with 1N NaOH (1 X 100 mL) and brine (1 X 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude

product. The crude product was chromatographed on a Flash 12M silica gel column with 100% ethyl acetate. The crude product was then concentrated *in vacuo* and rechromatographed with 0 to 3% methanol in dichloromethane to afford 142 mg (87%) of 6-[4-(3-azetidin-1-carboxylic acid tert-butyl ester)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10) as an off-white solid.

¹H NMR (CDCl₃): 1.18 (t-3H; J = 7.3 Hz), 1.44 (s-9H), 2.80 (s-2H), 2.81 (q-2H), 3.76 (s-3H), 4.00-4.44 (m-4H), 4.92 (m-1H), 6.10(s-1H), 6.39 (m-1H), 7.10 (m-1H), 7.42 (m-1H), 7.53 (s-1H).

Example 2

6-[4-(N-methyl-3-azetidin-1-oxo)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (12)

Under a nitrogen atmosphere, 357 mg (0.92 mmol) of crude 6-[4-(3-azetidin-1-carboxylic acid tert-butyl ester)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10) and 39 mg (1.02 mmol) of lithium aluminum hydride were added to 15 mL of anhydrous THF. The reaction mixture was heated to reflux for 16 hours, and then an additional 75 mg (2.04 mmol) of lithium aluminum hydride was added. After 2 hours, the reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature. The reaction mixture was then carefully quenched sequentially with 114 μ l of water, 114 μ l of 1N NaOH and 342 μ l of water. The aluminum salts were filtered and washed with ethyl acetate, and the filtrate was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a Flash 12M silica gel column with 5 to 10% methanol in dichloromethane to afford 48 mg (38%) of 6-[4-(N-methyl-3-azetidin-1-oxo)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (12). The 6-[4-(N-methyl-3-azetidin-1-oxo)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (12) was converted to its dihydrochloride salt by dissolving the aminopyridine (12) in dichloromethane and adding 1 ml of an ether solution saturated with HCl. The resultant residue was concentrated and triturated with ethyl acetate.

¹H NMR (CDCl₃): 1.17 (t-3H; J = 7.58 Hz), 2.40 (s-3H), 2.59 (m-2H), 3.07-3.11 (m-2H), 3.75 (s-3H), 3.83-3.89 (m-2H), 4.39 (bs-2H), 4.77 (m-1H), 6.20 (s-1H), 6.37 (d-1H; J = 8.07 Hz), 7.09 (m-1H), 7.41 (m-1H), 7.51 (s-1H).

Example 3

6-[4-(3-azetidin-1-oxo)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (11)

Under a nitrogen atmosphere, 82 mg (0.21 mmol) of 6-[4-(3-azetidin-1-carboxylic acid tert-butyl ester)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (10) and 10 mL of TFA were added to 20 mL of dichloromethane. The reaction mixture was allowed to stir for 1.5 hours at ambient temperature, and then concentrated *in vacuo* to yield crude amine. This crude product was partitioned between saturated NaHCO₃ (25 mL) and dichloromethane (100 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. This material was chromatographed on a Flash 12M silica gel column, beginning with 1% and

20

-33-

increasing to 10% methanol in dichloromethane, to afford 26 mg (43%) of 6-[4-(3-azetidinooxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (11).

¹H NMR (CDCl₃): 1.17 (t-3H), 2.59 (m-2H), 3.20 (bs-1H), 3.76 (s-3H), 3.80-4.00 (m-4H), 4.50 (bs-2H), 5.00 (m-1H), 6.14 (s-1H), 6.37 (m-1H), 7.07 (m-1H), 7.42 (m-1H), 7.50 (s-1H).

Preparation 9

2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol (13)

Under a nitrogen atmosphere, 25 g (0.11 mol) of 2-bromo-5-methoxybenzoic acid was dissolved in 100 mL of anhydrous THF. 140 mL (0.14 mol) of borane (1 M in THF) was added to this solution over a period of 1 hour. The reaction was allowed to stir and was carefully quenched with 1:1 THF: saturated K₂CO₃. Ether was added and the aqueous and organic layers were separated. The aqueous layer was extracted again with ether (2 X 100 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford 23.0 g (96%) of 2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol (13).

¹H NMR (CDCl₃): 2.02 (t-1H; J = 6.23 Hz), 3.79 (s-3H), 4.89 (d-2H; J = 6.23 Hz), 6.70 (dd-1H; J = 3.12, 8.72 Hz), 7.04 (d-1H; J = 3.12 Hz), 7.39 (d-1H; J = 8.72 Hz).

Preparation 10

(2-bromo-5-methoxy-benzyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (14)

Under a nitrogen atmosphere, 23.0 g (0.11 mol) of 2-bromo-5-methoxybenzyl alcohol (13) was dissolved in 100 mL of anhydrous THF. 14.43 g (0.21 mol) of imidazole was added, followed by 17.6 g (0.12 mol) of t-butyl dimethylsilylchloride. The reaction mixture was allowed to stir overnight at ambient temperature. Ether was added and the reaction was diluted with water (200 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ether (2X 300 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford crude product. The crude product was loaded onto a 4 inch X 6 inch silica gel column. Using 40% ether in hexane as an eluant afforded 33.63 g (96%) of (2-bromo-5-methoxy-benzyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (14).

¹H NMR (CDCl₃): 0.12 (s-3H), 0.12 (s-3H), 0.96 (s-9H), 3.78 (s-3H), 4.87 (s-2H), 6.64 (m-1H), 7.14 (d-1H; J = 3.11 Hz), 7.34 (d-1H; J = 8.71 Hz).

Preparation 11

tert-butyl-dimethyl-(2-vinyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (15)

Under a nitrogen atmosphere, 33.63 g (0.10 mol) of (2-bromo-5-methoxy-benzyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (14), 32.18 g (0.10 mol) of tributylvinyl tin and 4.7 g (0.004 mol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were combined in 250 mL of toluene, and the solution was heated to reflux for 6 hours. The reaction was allowed to cool to ambient temperature and was quenched with 5% NH₄OH (2 X 100 mL). The organic layer was washed with water (1 X 200 mL) and brine (1 X 200 mL), dried over sodium sulfate, filtered

and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a silica gel column, first with hexane, then with 20% CHCl₃ in hexane, and finally with 40% CHCl₃ in hexane to afford 25.0 g (89%) of *tert*-butyl-dimethyl-(2-vinyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (15).

- 5 ¹H NMR (CDCl₃): 0.10 (s-6H), 0.95 (s-9H), 3.81 (s-3H), 4.77 (s-2H), 5.18 (dd-1H; J = 11.0, 1.45 Hz), 5.52 (dd-1H; J = 17.45, 1.45 Hz), 6.77 (m-2H), 7.05 (d-1H; J = 2.70 Hz), 7.40 (d-1H; J = 8.51 Hz).

Preparation 12

tert-butyl-dimethyl-(2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (16)

- 10 25.0 g (0.0899 mol) of *tert*-butyl-dimethyl-(2-vinyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (15) was dissolved in 100mL of ethyl acetate and was placed in a 1 L Parr Shaker bottle. 1.93 g (0.0084 mol) of catalyst (PtO₂) was added and the solution was placed under 30 PSI of hydrogen for 25 minutes. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a silica gel column with 40% CHCl₃ in hexane to afford 24.85 g (99%) of *tert*-butyl-dimethyl-(2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (16).

15 ¹H NMR (CDCl₃): 0.11 (s-6H), 0.95 (s-9H), 1.18 (t-3H; J = 7.68 Hz), 2.52 (m-2H), 3.79 (s-3H), 4.72 (s-2H), 6.75 (m-1H), 7.06 (m-2H).

Preparation 13

tert-butyl-dimethyl-(4-bromo-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (17)

- 20 Under a nitrogen atmosphere, 24.85 g (0.0885 mol) of *tert*-butyl-dimethyl-(2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (16) and 15.77 g (0.0885 mmol) of NBS were combined in 500 mL of carbon tetrachloride, followed by the addition of 100 g of silica gel 60 (EM Science). The reaction was allowed to stir for 16 hours in the absence of light. The reaction mixture was filtered and the silica gel was washed with dichloromethane. The filtrate was washed with dichloromethane (1 X 300 mL). The combined organic extracts were washed with 1M NaOH (2 X 300 mL), dilute NaHSO₃ (1 X 200 mL) and brine (1 X 200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude *tert*-butyl-dimethyl-(4-bromo-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (17). Crude *tert*-butyl-dimethyl-(4-bromo-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (17) was chromatographed on a silica gel column with 20% CHCl₃ in hexane to afford 19.70 g (62%) of *tert*-butyl-dimethyl-(4-bromo-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (17).

30 ¹H NMR (CDCl₃): 0.10 (s-6H), 0.94 (s-9H), 1.16 (t-3H; J = 7.68 Hz), 2.47(m-2H), 3.87 (s-3H), 4.67 (s-2H), 7.09 (s-1H), 7.29 (s-1H).

28
29Preparation 14tert-butyl-dimethyl-(4-boronic acid-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (18)

Under a nitrogen atmosphere, 10.00 g (0.027 mol) of tert-butyl-dimethyl-(4-bromo-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (17) was added to 250 mL of anhydrous THF. The solution was cooled to -78°C, and 12.25 mL (0.031 mol) of a 2.5 M solution of butyl lithium was added dropwise while maintaining the temperature below -70°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 hour, and then the temperature was raised to -30°C. 5.21 mL (0.031 mol) of triethyl borate was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to warm to 23°C over a 2 hour period and was quenched with 100 mL of saturated NH₄Cl. The pH was adjusted to 5.0 with 1M HCl, and the resultant solution was extracted with ethyl acetate (2 x 200 mL). The combined extracts were washed with brine (1 X 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford 9.0 g (100 %) of crude tert-butyl-dimethyl-(4-boronic acid-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (18) which was used directly in Preparation 14.

¹H NMR (CDCl₃): 0.12 (s-6H), 0.96 (s-9H), 1.18 (t-3H), 2.51(m-2H), 3.90 (s-3H), 4.76 (s-2H), 7.12 (s-1H), 7.25 (s-1H), 7.57 (s-1H).

Preparation 152-(4-tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (19)

Under a nitrogen atmosphere, 6.49 g (0.025 mol) of 2-bromo-6-(N-2,2-dimethylpropamido)pyridine, 9.0 g (0.027 mol) of tert-butyl-dimethyl-(4-boronic acid-2-ethyl-5-methoxy-benzyloxy)-silane (18), 10.6 g (0.10 mol) of sodium carbonate and 5.85 g (0.005 mol) of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were combined in 180 mL of ethanol and 20 mL of water. The solution was allowed to reflux for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*. The resultant yellow residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted again with ethyl acetate (200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (1 X 200 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude 2-(4-tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (19). The crude 2-(4-tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (19) was chromatographed on a silica gel column with 20% ether in hexane to afford 13.93 g of still crude 2-(4-tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (19) which was used directly in Preparation 15.

¹H NMR (CDCl₃): 0.13 (s-6H), 0.96 (s-9H), 1.21 (t-3H; J = 7.48 Hz), 1.32 (s-9H), 2.57(m-2H), 3.83 (s-3H), 4.78 (s-2H), 7.19 (s-1H), 7.46 (s-1H), 7.52 (m-1H), 7.68 (t-1H), 8.07 (bs-1H), 8.12 (dd-1H; J = 0.83, 8.10 Hz).

Preparation 16

2-(4-hydroxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (20)

Under a nitrogen atmosphere, 76.34 mL (0.76 mol) of 1M TBAF in THF was added to a THF (100 mL) solution containing 13.93 g of crude 2-(4-tert-butyldimethylsilyloxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (19). The solution was allowed to stir for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*. The resultant residue was partitioned between ether (200 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted again with ether (200 mL). The combined organic extracts were washed with water (1 X 100 mL) and brine (1 X 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 3.88 g (35% for three steps) of 2-(4-hydroxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (20) as a white semisolid. The 2-(4-hydroxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (20) was washed with ether and dried.

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (t-3H), 1.35 (s-9H), 2.60 (q-2H; J = 7.47 Hz), 3.12 (t-1H; J = 6.22 Hz), 3.67 (s-3H), 4.73 (m-2H), 6.90 (s-1H), 7.36 (s-1H), 7.41 (dd-1H; J = 0.83, 7.47 Hz), 7.70 (t-1H; J = 8.09 Hz), 8.22 (dd-1H; J = 0.83, 8.30 Hz), 8.52 (s-1H).

Preparation 172-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21)

Under a nitrogen atmosphere, 1.98 g (2.28 mmol) of MnO₂ was added to a toluene (50 mL) solution containing 1.56 g (4.56 mmol) of 2-(4-hydroxymethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (20). The solution was allowed to stir for 18 hours at 90°C. The reaction mixture was then cooled and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted again with ethyl acetate (2 X 200 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a silica gel column with 20% ether in hexane followed by 50% ether in hexane to afford 1.29 g (83 %) of 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21).

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (t-3H), 1.34 (s-9H), 2.60 (q-2H; J = 7.48 Hz), 3.89 (s-3H), 7.46 (s-1H), 7.56 (dd-1H; J = 0.83, 7.69 Hz), 7.63 (s-1H), 7.73 (t-1H; J = 7.69 Hz), 8.05 (bs-1H), 8.22 (dd-1H; J = 0.83, 8.30 Hz), 10.35 (s-1H).

22
30Preparation 182-(4-N,N-dimethylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (22)

Under a nitrogen atmosphere, 330 mg (0.97 mmol) of 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21), 3 mL (6.00 mmol) of 2M N,N-dimethylamine in THF, 390 mg (1.84 mmol) of sodium triacetoxyborohydride and 120 μ L (1.94 mmol) of acetic acid were combined in dichloromethane (5 mL). The solution was allowed to stir for 5 hours at 23°C. The reaction mixture was then washed with 1M NaOH. The aqueous layer was extracted again with dichloromethane (2 X 50 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a silica gel column with 10% methanol in dichloromethane to afford 367 mg (100%) of 2-(4-N,N-dimethylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (22).

¹H NMR (CDCl₃): 1.20 (t-3H), 1.31 (s-9H), 2.30 (s-8H), 2.69 (q-2H; J = 7.48 Hz), 3.48 (s-2H), 3.83 (s-3H), 7.08 (s-1H), 7.48-7.52 (m-2H), 7.69 (t-1H), 8.10 (bs-1H), 8.15 (d-1H; J = 8.30 Hz).

Example 46-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (23)

Under a nitrogen atmosphere, 367 mg (0.97 mmol) of 2-(4-N,N-dimethylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (22) and 10 mL of 6N HCl were combined in 10 mL of dioxane. The reaction was allowed to reflux with stirring for 16 hours, allowed to cool to ambient temperature, and diluted with 1M NaOH until the solution was basic. The resultant solution was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a silica gel column with 80% ethyl acetate in hexane followed by 10% methanol in dichloromethane to afford 137 mg (49 %) of 6-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (23).

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (t-3H), 2.25 (s-6H), 2.66 (q-2H; J = 7.68 Hz), 3.41 (s-2H), 3.82 (s-3H), 4.41 (bs-2H), 6.42 (d-1H; J = 8.10 Hz), 6.99 (s-1H), 7.14 (d-1H; J = 7.48 Hz), 7.43-7.49 (m-2H).

Preparation 192-(4-N-methylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (24)

Under a nitrogen atmosphere, 830mg (2.44 mmol) of 2-(4-formyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (21), 12.2 mL (24.4 mmol) of 2M N-methylamine in THF and 979 mg (4.62 mmol) of sodium triacetoxyborohydride were combined in dichloromethane (25 mL). The resultant solution was stirred for 12 hours. 1.82

mL (32.9 mmol) of acetic acid was added, followed by another 979 mg (4.62 mmol) of sodium triacetoxyborohydride. The solution was allowed to stir for an additional 12 hours at 23°C. The reaction mixture was then washed with 1N NaOH. The aqueous layer was extracted again with dichloromethane (3 X 50 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a silica gel column with 5-10% methanol in dichloromethane to afford 551 mg (84 %) of 2-(4-N-methylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (24).

¹H NMR (CDCl₃): 1.23 (t-3H; J = 7.48 Hz), 1.32 (s-9H), 1.56 (bs-1H), 2.52 (s-3H), 2.69 (q-2H; J = 7.48 Hz), 3.79 (s-2H), 3.83 (s-3H), 7.03 (s-1H), 7.49-7.51 (m-2H), 7.69 (t-1H; J = 7.89 Hz), 8.05 (bs-1H), 8.15 (d-1H; J = 7.89 Hz).

Example 5

6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (25)

Under a nitrogen atmosphere, 550 mg (1.55 mmol) of 2-(4-N-methylaminomethyl-5-ethyl-2-methoxy-phenyl)-6-(N-2,2-dimethylpropamido)-pyridine (24) and 30 mL of 6N HCl were combined in 30 mL of dioxane. The reaction was allowed to reflux with stirring for 48 hours, allowed to cool to ambient temperature, and diluted with 1N NaOH until the solution was basic. The resultant solution was extracted with dichloromethane (3 X 50 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The crude product was chromatographed on a silica gel column with 80% ethyl acetate in hexane, followed by 10 %-15 % methanol in dichloromethane, to afford 290 mg (89 %) of 6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine (25).

¹H NMR (CDCl₃): 1.19 (t-3H; J = 7.47 Hz), 1.80 (bs-1H), 2.50 (s-3H), 2.65 (q-2H; J = 7.47 Hz), 3.77 (s-2H), 3.82 (s-3H), 4.44 (bs-2H), 6.42 (d-1H; J = 8.30 Hz), 6.99 (s-1H), 7.13 (d-1H; J = 7.89 Hz), 7.44 (t-1H; J = 7.89 Hz), 7.51 (s-1H).

8/23

CLAIMS

1. A compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, that is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:

6-[4-(N-methyl-3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

5 6-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine;

6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine; and

6-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine.

2. A compound according to claim 1, wherein said compound is 6-[4-(N-methyl-3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1, wherein said compound is 6-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 4. A compound according to claim 1, wherein said compound is 6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to claim 1, wherein said compound is 6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 6. A compound according to claim 1, wherein said compound is 6-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A pharmaceutical composition for treating a condition selected from the group consisting of migraine inflammatory diseases, stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock, traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependencies and addictions, emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord injury, Huntington's disease, Parkinson's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, comprising an amount of a compound according to any of claims 1-6 that is effective in treating such condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A method of treating a condition selected from the group consisting of migraine inflammatory diseases, stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock,

traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependencies and addictions, emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord injury, Huntington's disease, Parkinson's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of a compound according to any of claims 1-6 that is effective in treating such condition.

9. A pharmaceutical composition for inhibiting nitric oxide synthase (NOS) in a mammal, comprising a NOS inhibiting effective amount of a compound according to any of claims 1-6 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A method of inhibiting NOS in a mammal, comprising administering to said mammal a NOS inhibiting effective amount of a compound according to any of claims 1-6.

11. A pharmaceutical composition for treating a condition selected from the group consisting of migraine, inflammatory diseases, stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock, traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependencies and addictions, emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord injury, Huntington's disease, Parkinson's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, comprising a NOS inhibiting effective amount of a compound according to any of claims 1-6 and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A method of treating a condition selected from the group consisting of migraine, inflammatory diseases, stroke, acute, chronic and neuropathic pain, hypovolemic shock, traumatic shock, reperfusion injury, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, multiple sclerosis, AIDS associated dementia, neurodegenerative diseases, neuron toxicity, Alzheimer's disease, chemical dependencies and addictions, emesis, epilepsy, anxiety, psychosis, head trauma, adult respiratory distress syndrome (ARDS), morphine induced tolerance and withdrawal symptoms, inflammatory bowel disease, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ovulation, dilated cardiomyopathy, acute spinal cord injury, Huntington's disease, Parkinson's disease, glaucoma, macular degeneration, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy and cancer in a mammal, comprising administering to said mammal a NOS inhibiting effective amount of a compound according to any of claims 1-6.

x
m
3

13. The compound 4-(6-amino-pyridin-2-yl)-2-ethyl-5-methoxyphenol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

H
3
3

2-AMINO-6-(FENILO SUSTITUIDO EN LAS POSICIONES 2,4,5)-
PIRIDINAS

5 La presente invención se refiere a ciertas 2-amin -6-
(fenilo sustituido en las posiciones 2,4,5)piridinas, a
composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en
el tratamiento y prevención de trastornos del sistema
nervioso central y otros trastornos. Los compuestos de esta
10 invención muestran actividad como inhibidores de la óxido
nitríco sintasa (NOS).

Existen 3 isoformas conocidas de la NOS : una forma
inducible (I-NOS) y dos formas constitutivas denominadas
respectivamente, NOS neuronal (N-NOS) y NOS endotelial
(E-NOS). Cada una de estas enzimas realiza la conversión de
15 arginina en citrulina, al tiempo que produce una molécula de
óxido nítrico (NO) en respuesta a diversos estímulos. Se
piensa que la producción en exceso de óxido nítrico (NO) por
la NOS desempeña un papel importante en la patología de
numerosos trastornos y estados de los mamíferos. Por ejempl ,
20 se opina que el NO producido por la I-NOS desempeña un papel
importante en enfermedades que implican hipotensión sistémica
tales como el choque tóxico y la terapéutica con ciertas
citoquinas. Se ha puesto de manifiesto que pacientes c n
cáncer tratados con citoquinas tales como la interleuquina 1
25 (IL-1), la interleuquina 2 (IL-2) o el factor de la necrosis
tumoral (TNF) padecen choque inducido por citoquina e
hipotensión que se deben al NO producido a partir de macrófa-
gos, es decir, NOS inducible, véase Chemical and Engineering
News, 20 de Diciembre, p. 33 (1993). Los inhibidores de la
30 I-NOS pueden invertir esta acción. Se cree también que la
I-NOS desempeña un papel importante en la patología de
enfermedades del sistema nervioso central tales como isque-
mia. Por ejemplo, se ha expuesto que la inhibición de la
I-NOS mejora el daño isquémico cerebral en la rata, véase Am.
35 J. Phisiol. 268, p.R286 (1995)). La supresión de la artritis
inducida con coadyuvantes mediante inhibición selectiva de la
I-NOS ha sido indicada en Eur. J. Pharmacol., 273, p. 15-24

734

(1995).

Se opina que el NO producido por la N-NOS desempeña un papel importante en enfermedades tales como la isquemia cerebral, el dolor y la tolerancia opiácea. Por ejemplo, la inhibición de la N-NOS hace disminuir el volumen de infart después de la oclusión de la arteria cerebral media proximal en la rata, véase J. Cerebr. Blood Flow Metab. 14, p. 924-929 (1994). Se ha indicado también que la inhibición de la N-NOS es eficaz en la antinocicepción, como se pone de manifiest por la actividad en la fase postrera de los ensayos de lamedura de la pata trasera inducida por formalina y de constricción abdominal inducida con ácido acético, véase Br. J. Pharmacol., 110, p.219-224 (1993). Finalmente, se ha indicado que la retirada opiídea en roedores es reducida por la inhibición de la N-NOS, véase Neuropsychopharmacol, 13, p. 269-293 (1995).

Otros inhibidores de la NOS y su utilidad como agentes farmacéuticos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y otras afecciones, están descritos en las siguientes referencias bibliográficas : patente de Estados Unidos No.6.235.750, otorgada el 22 de Mayo de 2001; solicitud de patente de Estados Unidos No. 09/802.086, presentada el 8 de Marzo de 2001 y la solicitud de patente internacional equivalente No. WO 98/24766, publicada el 11 de Junio de 1998; patente de Estados Unidos No. 6.235.747, otorgada el 22 de Mayo de 2001, solicitud de patente Estados Unidos No. 09/826.132, presentada el 4 de Abril de 2001 y la solicitud de patente internacional equivalente No. WO 97/36871, publicada el 9 de Octubre de 1997; solicitud de patente de Estados Unidos No. 09/740.385, presentada el 20 de Diciembre de 2000, y la solicitud de patente internacional equivalente No. WO 99/10339, publicada el 4 de Marzo de 1999; solicitud de patente de Estados Unidos No. 09/381.887, presentada el 28 de Marzo de 2000, y la solicitud de patente internacional No. WO 99/11620, publicada el 11 de Marzo de 1999; solicitud de patente de Estados Unidos No.

75

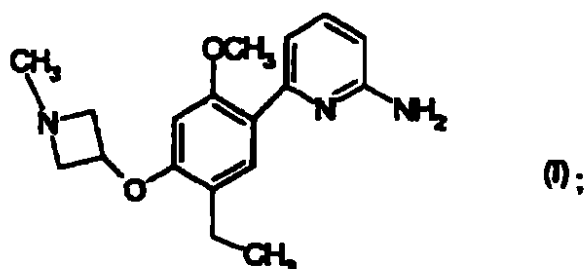
09/127.159, presentada el 31 e Julio de 1998, y la s lolicitud
de patente internacional equivalente No. WO 98/34919,
publicada el 13 de Agosto de 1998; y la solicitud de patente
de Estados Unidos No. 09/403.177, presentada el 18 de Octubre
5 de 1999, y la solicitud de patente internacional equivalente
No. WO 99/62883, publicada el 9 de Diciembre de 1999.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto o su sal
10 farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre los compues-
tos y sus sales farmacéuticamente aceptables que figuran
seguidamente :

(a) 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-
fenil]piridin-2-ilamina, que posee la estructura siguiente:

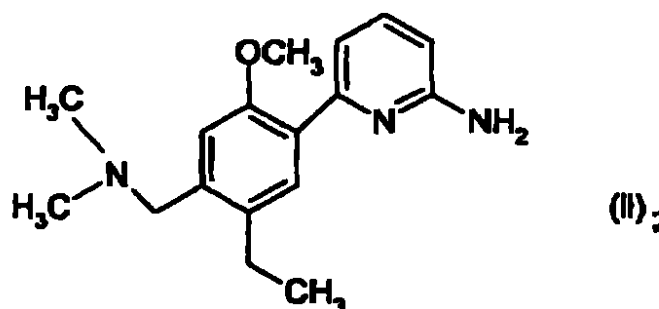
15



20

(b) 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-
fenil]piridin-2-ilamina, que posee la estructura siguiente :

25

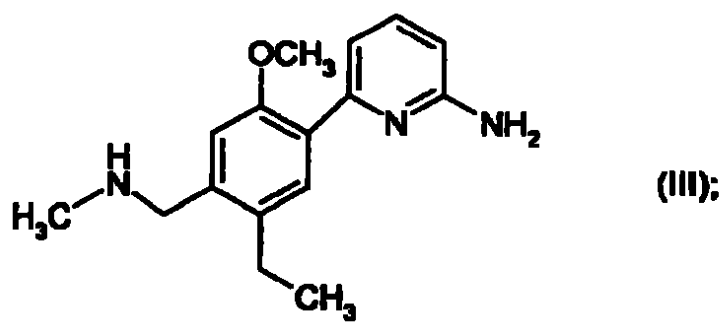


30

(c) 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piri-
din-2-ilamina, que posee la estructura siguiente:

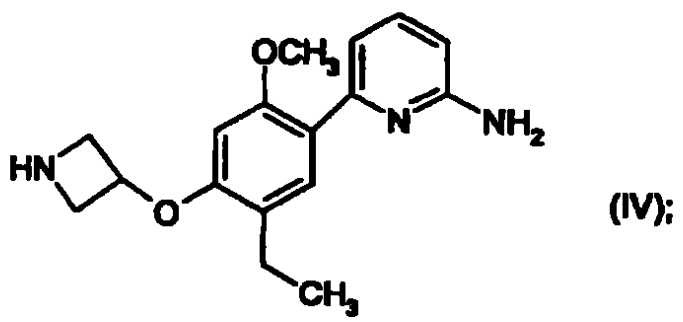
35

5



10 (d) 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, que posee la estructura siguiente :

15

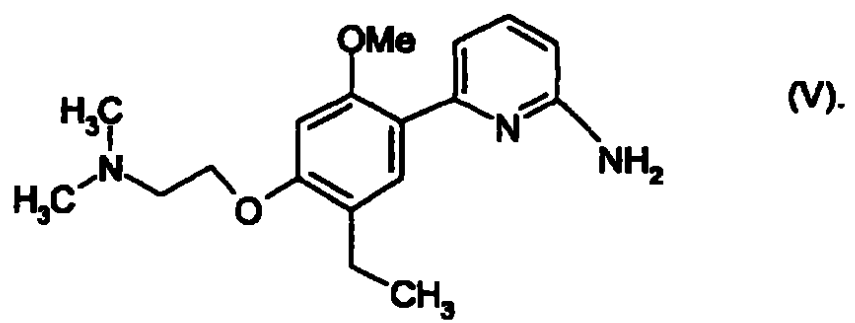


y

20

(e) 6-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, que posee la estructura siguiente :

25



30

Dado que los compuestos de fórmulas I, II, III IV y V de esta invención contienen grupos básicos, pueden formar sales de adición de ácido con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV y V. Aun cuando

8 27

tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administrar a animales, con frecuencia es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto básico desde la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y luego, simplemente, convertir al compuesto en forma de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y después de ello, convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención, se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico escogido, en el seno de un disolvente acuoso o en el seno de un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Por evaporación cuidadosa del disolvente se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. Los ácidos que se emplean para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención citados, son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrat ácido, tartrato o bi-tartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los mencionados en las fórmulas I, II, III, IV y V, excepto el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , respectivamente. Los compuest s

730

de la presente invención, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos o de tales profármacos que contienen los isótopos citados y/u otros isótopos están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos pueden ser útiles como instrumentos de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión. Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, isótopos ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida in vivo aumentada o necesidades de dosis disminuidas y, por tanto, pueden ser preferidos en determinadas circunstancias. Los compuestos de la presente invención y sus profármacos, isotópicamente marcados, pueden prepararse, en general, llevando a cabo los procedimientos operatorios descritos en los esquemas y la discusión de los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones que se describen en esta memoria, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente, fácilmente disponible.

Realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de la fórmula I, que posee el nombre químico 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto.

Otras realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de la fórmula II, que posee el nombre químico 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto.

4/3/9

Otras realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de la fórmula III, que posee el nombre químico 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto.

Otras realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de la fórmula IV, que posee el nombre químico 6-[4--(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto.

Otras realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de la fórmula V, que posee el nombre químico 6-[4--(2-dimetilamino-etoxi)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de tal compuesto.

Los compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V de esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen propiedades farmacéuticas y medicinales útiles. Los compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles como inhibidores de la NOS, es decir, estos compuestos poseen la capacidad de inhibir la enzima NOS en mamíferos y, por consiguiente, son capaces de actuar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades que se enumeran más adelante en esta memoria, de un mamífero aquejado de ello.

El término "tratamiento" tal y como se usa en esta memoria, se refiere a la inversión, el alivio o la inhibición del progreso de la enfermedad, trastorno o estado, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o estado, al que se aplica tal término. Dependiendo del estado del paciente, tal como se usa en esta memoria, el término se refiere también a la prevención de una enfermedad, trastorno o estado, e incluye la prevención del inicio de una enfermedad, trastorno o estado, o la prevención de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o estado. Tal como se usa en esta memoria, el término se refiere también a la reducción de la

2/2

gravedad de una enfermedad, trastorno o estado o de los
síntomas asociados con tal enfermedad, trastorno estad ,
antes de la aflicción con la enfermedad, trastorno o estado.
Tal prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad,
5 trastorno o estado antes de la aflicción, se refiere a la
administración de la composición de la presente invención,
como se describe en esta memoria, a un sujeto que en el
momento de la administración no está aquejado con la enferme-
dad, trastorno o estado. "Prevención" se refiere también a
10 prevenir la recurrencia de una enfermedad, trast rn
estado, o de uno o más síntomas asociados con tal enfermedad,
trastorno o estado. Los términos "tratamiento" y "terapéuti-
camente", tal como se emplean en esta memoria, se refieren al
acto de tratar, como "tratamiento" se ha definido anterior-
15 mente.

La presente invención se refiere también a una composi-
ción farmacéutica para tratar un estado, seleccionado entre
el grupo que consta de: jaqueca, enfermedades inflamatorias
(por ejemplo, asma, psoriasis, eczema, artritis), ataque
20 fulminante, dolor agudo, crónico o neuropático, choque
hipovolémico, choque traumático, daño por reperusión,
enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico,
esclerosis múltiple, demencia asociada al SIDA, enfermedades
neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de
25 Alzheimer, dependencias y adicción a compuestos químicos (por
ejemplo, dependencias de drogas, alcohol y nicotina), emesis,
epilepsia, ansiedad, psicosis, lesiones traumáticas de la
cabeza, síndrome de insuficiencia respiratoria del adult
(ARDS), síntomas de tolerancia y retirada inducidos por
30 morfina, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis,
artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño
agudo de la médula espinal, enfermedad de Huntington,
enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular,
neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer, en
35 mamíferos, incluyendo el ser humano, que comprende una
cantidad de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV ó V, o

21

una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento de dicho estado, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un método de
5 tratamiento de un estado seleccionado entre el grupo que
consta de jaqueca, enfermedades inflamatorias (por ejemplo,
asma, psoriasis, eczema, artritis), ataque fulminante, dolor
agudo, crónico o neuropático, choque hipovolémico, choque
traumático, daño por reperfusión, enfermedad de Crohn,
10 colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple,
demencia asociada al SIDA, enfermedades neurodegenerativas,
toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y
adicción a compuestos químicos (por ejemplo, dependencias de
drogas, alcohol y nicotina), emesis, epilepsia, ansiedad,
15 psicosis, lesiones traumáticas de la cabeza, síndrome de
insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), síntomas de
tolerancia y retirada inducidos por morfina, enfermedad
intestinal inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide,
ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño agudo de la médula
20 espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson,
glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética,
nefropatía diabética y cáncer, en mamíferos, incluyendo el
ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una
cantidad de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV ó V, o
25 una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que es eficaz
para el tratamiento de dicho estado.

La presente invención se refiere también a una composi-
ción farmacéutica para inhibir la óxido nítrico sintasa (NOS)
en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una
30 cantidad eficaz para la inhibición de la NOS de un compuesto
de la fórmula I, II, III, IV ó V, o de una sales farmacéuti-
camente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente acepta-
ble.

La presente invención se refiere también a un método de
35 inhibición de la NOS en un mamífero, incluyendo un ser
humano, que comprende administrar a dicho mamífero una

42

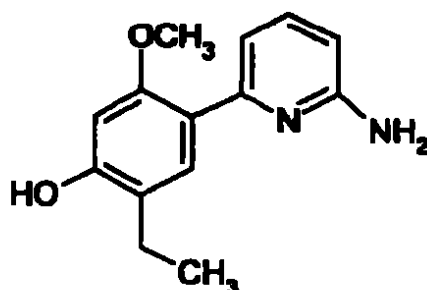
cantidad eficaz para la inhibición de la NOS de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV ó V, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar un estado seleccionado entre el grupo que consta de jaqueca, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, psoriasis, eczema, artritis), ataque fulminante, dolor agudo, crónico o neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, daño por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada al SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y adicción a compuestos químicos (por ejemplo, dependencias de drogas, alcohol y nicotina), emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, lesiones traumáticas de la cabeza, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), síntomas de tolerancia y retirada inducidos por morfina, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño agudo de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer, en mamíferos, incluyendo el ser humano, que comprende una cantidad eficaz para la inhibición de la NOS de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV ó V, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un método de tratamiento de un estado seleccionado entre el grupo que consta de jaqueca, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, psoriasis, eczema, artritis), ataque fulminante, dolor agudo, crónico o neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, daño por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada al SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y adicción a compuestos químicos (por ejemplo, dependencias de

drogas, alcohol y nicotina), emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, lesiones traumáticas de la cabeza, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), síntomas de tolerancia y retirada inducidos por morfina, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño agudo de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer, en mamíferos, incluyendo el ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz para la inhibición de la NOS de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV ó V, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también al compuesto 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol que posee la estructura siguiente:



(8)

(VI)

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula VI son útiles como intermedios en la preparación de compuestos de las fórmulas I, IV y V (y II y III).

Descripción detallada de la invención

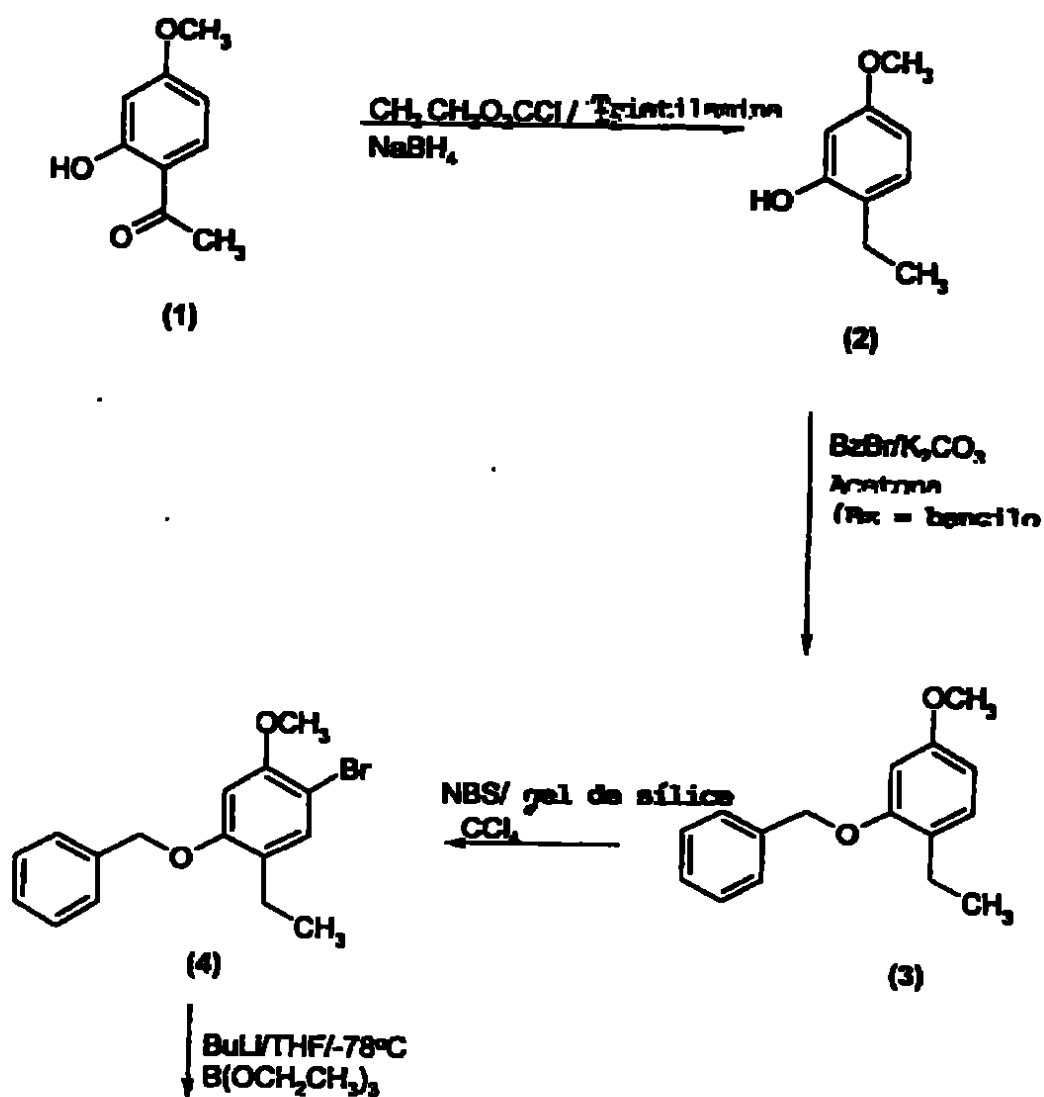
En los esquemas de reacción y discusión que figuran seguidamente, las fórmulas I, II, III, IV, V y VI se definen como se ha establecido anteriormente en el Sumario de la invención.

14

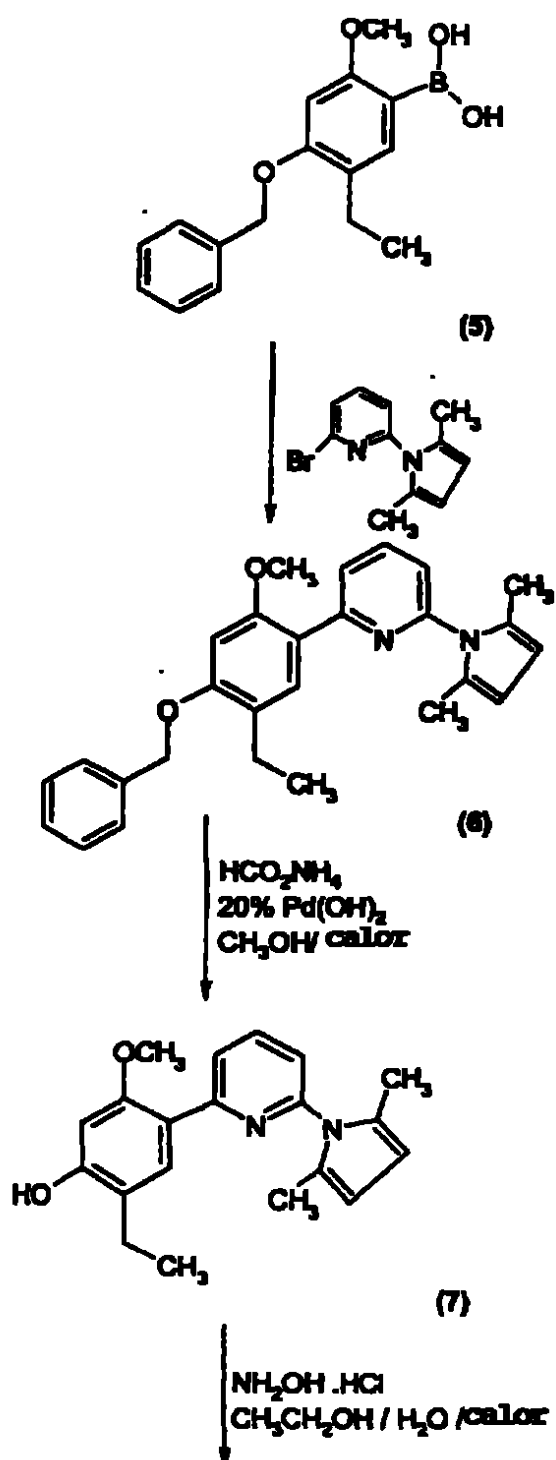
El compuesto de fórmula V y sus sales farmacéuticamente aceptables, (y el compuesto de la fórmula VI y sus sales farmacéuticamente aceptables) pueden prepararse según se describe en los esquemas de reacción y discusión que figuran
5 seguidamente, y como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos No. 09/127.158, presentada el 31 de Julio de 1998, titulada 2-amino-6-(2-sustituido-4-fenoxi)-piridinas
sustituidas y la solicitud de patente internacional equivalente No. WO 98/34919, publicada el 13 de Agosto de 1998. Las
10 solicitudes de patentes anteriores se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

3245

Esquema 1

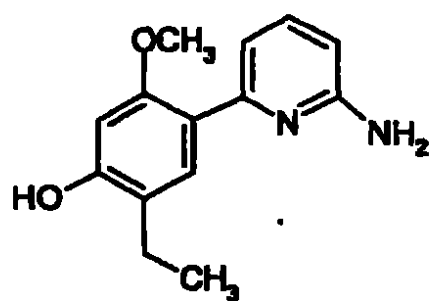


Esquema 1 (continuación)

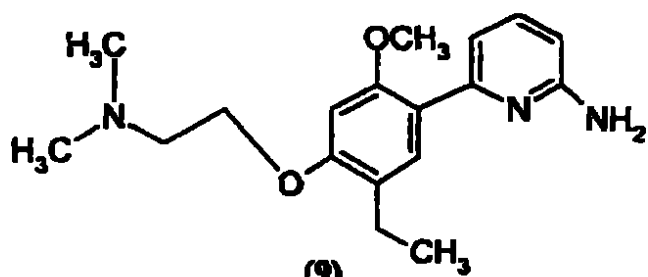
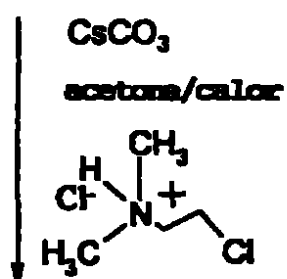


62

Esquema 1 (continuación)



(8)
(VI)



(9)
(V)

13/28

El Esquema 1 ilustra un método de preparación del compuesto 6-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, el compuesto de fórmula V. A este compuesto se alude en el Esquema 1 como el compuesto de la
5 fórmula "(V)" (ó "(9)").

(Adicionalmente, el Esquema 1 ilustra un método de preparación del compuesto 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol, el compuesto de fórmula VI. A este compuesto se hace referencia en el Esquema 1 como el compuesto de la
10 fórmula "(VI)" (u "(8)")

Las reacciones siguientes, que están ilustradas en el Esquema 1, se llevan a cabo preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno (a menos que se indique de otro modo).

Con referencia al Esquema 1, 2-acetil-5-metoxifenol (1)
15 puede reducirse a 2-etil-5-metoxifenol (2) mediante los métodos descritos en Chem. Pharm. Bull. (Japón), 27 (1979) 1490-94. Por ejemplo, el 2-acetil-5-metoxifenol (1) puede tratarse con un agente reductor tal como borohidruro de sodi en tetrahidrofurano (THF) junto con una base tal como la
20 trietilamina y un agente de acilación tal como el cloroformiato de etilo. Pueden utilizarse otras aminas terciarias y otros cloroformiatos. Si bien el THF es el disolvente preferido también puede emplearse el éter dietílico. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde
25 aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 10°C, de preferencia aproximadamente 0°C.

El grupo alcohol del 2-etil-5-metoxifenol (2) se protege por conversión en 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3). Más específicamente, se hace reaccionar el 2-etil-5-metoxifenol
30 (2) con bromuro de bencilo y carbonato de potasio en el seno de un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) o acetona, preferiblemente acetona. La reacción produce 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3). Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde aproximadamente
35 la temperatura ambiente hasta aproximadamente 60°C.

Alternativamente, puede hacerse reaccionar el 2-etil-5-

metoxifenol (2) con bromuro de bencilo e hidróxido de potasio en el seno de un disolvente polar tal como acetonitril , sulfóxido de dimetilo (DMSO) o dimetilformamida (DMF), preferiblemente acetonitrilo. En esta reacción alternativa
5 puede usarse un catalizador tal como dibenzo-18-c rona-6. Esta reacción produce también 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3). La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla
10 de reacción, de preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

En una reacción de bromación, el 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3) se combina con N-bromosuccinimida (NBS) y gel de sílice 60 (EM Science, 480 Democrat Road, Gibbstown,
15 NJ 08027, una compañía asociada de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) en el seno de un disolvente no polar tal como el tetracloruro de carbono, a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente. De preferencia, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente la
20 temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se mantiene en agitación en ausencia de la luz, obteniendo 5-benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4).

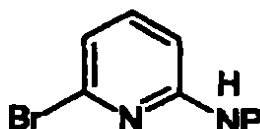
El 5-benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4) resultante se hace reaccionar con n-butil-litio en el seno de
25 un disolvente polar tal como éter, glime o tetrahidrofuran (THF), preferiblemente THF, a una temperatura de aproximadamente -78°C. Luego se añade borato de trietilo a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se mantiene en agitación a una temperatura de aproximadamente -78°C. Después se deja que
30 la mezcla de reacción se caliente hasta aproximadamente la temperatura ambiente. La reacción produce el ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilborónico (5).

Haciendo reaccionar el ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilborónico (5), con 2-bromo-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina, carbonato de sodio y tetrakis(trifenilfosfina)-
35 paladio(0) en el seno de un disolvente p lar tal como

11/50

metanol/agua, etanol/agua, o tetrahidrofurano (THF)/agua, preferiblemente etanol/agua, a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, de preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo, se obtiene 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)piridina (6).

Alternativamente, el 2-bromo-6-(2,5-dimetilpirr 1-1-il)piridina de la reacción anterior puede reemplazarse con un compuesto que posee la fórmula estructural:



en la que P es un grupo de protección del nitrógeno, tal como trimetilacetilo u otro grupo protector del nitrógeno apropiado. Tales grupos de protección son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, grupos protectores del nitrógeno se discuten por Greene, Theodora W y Wuts. Peter G. M. en Protective Groups in Organic Synthesis, Segunda Edición, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1991, en las páginas 309-405. Los compuestos anteriores o bien se encuentran disponibles en el comercio, son conocidos en la bibliografía científica o se obtienen con facilidad utilizando métodos y reactivos bien conocidos.

El grupo protector del grupo bencilo puede ser separado de la 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)piridina (6) haciendo reaccionar este compuesto con formiato de amonio en el seno de un disolvente por tal como agua o un disolvente del tipo de un alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol), o en una mezcla de uno o más de estos disolventes, preferiblemente metanol, a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Esta reacción se lleva a cabo, de preferencia, a aproximadamente la temperatura de reflujo, en presencia de

95

hidróxido de paladio aproximadamente al 20% sobre carbón. El grupo protector de la aminopiridina se separa después del 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7) resultante en una conversión a 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8). El 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7) se convierte en 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) haciéndole reaccionar con hidroxilamina en el seno de un disolvente polar tal como agua, un alcohol inferior tal como metanol etanol, o una mezcla de estos disolventes, preferiblemente metanol/agua. Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, de preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo.

El 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) se convierte en 6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina (9) tratando el 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) con hidrocloreto de N-(2-etil)dimetilamina y una base, preferiblemente carbonato de cesio, en el seno de un disolvente polar tal como acetona, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo (DMSO) o dimetilformamida (DMF), preferiblemente acetona. Otras bases adecuadas incluyen carbonato de potasio y carbonato de sodio. Esta reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, de preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Los materiales de partida utilizados en los procedimientos operatorios del Esquema 1, cuya síntesis no se ha descrito anteriormente, o bien se encuentran disponibles en el comercio, son conocidos en la técnica o pueden obtenerse con facilidad a partir de compuestos conocidos utilizando métodos que son evidentes para los expertos en la técnica.

El compuesto de fórmula V y los intermedios, incluyendo el compuesto de fórmula VI, que se indican en el esquema de reacción anterior, pueden aislarse y purificarse mediante

52

procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.

Los compuestos de las fórmulas I y IV, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse según se describe en los esquemas de reacción y discusión que siguen, y como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos No. 09/127.158, presentada el 31 de Julio de 1998, titulada 2-amino-6-(2-sustituido-4-fenoxi)piridinassustituidas y la solicitud de patente internacional equivalente N .
10 WO 98/34919, publicada el 13 de Agosto de 1998. Las solicitudes de patentes anteriores se incorporan en esta memoria por referencia en su totalidad.

15

20

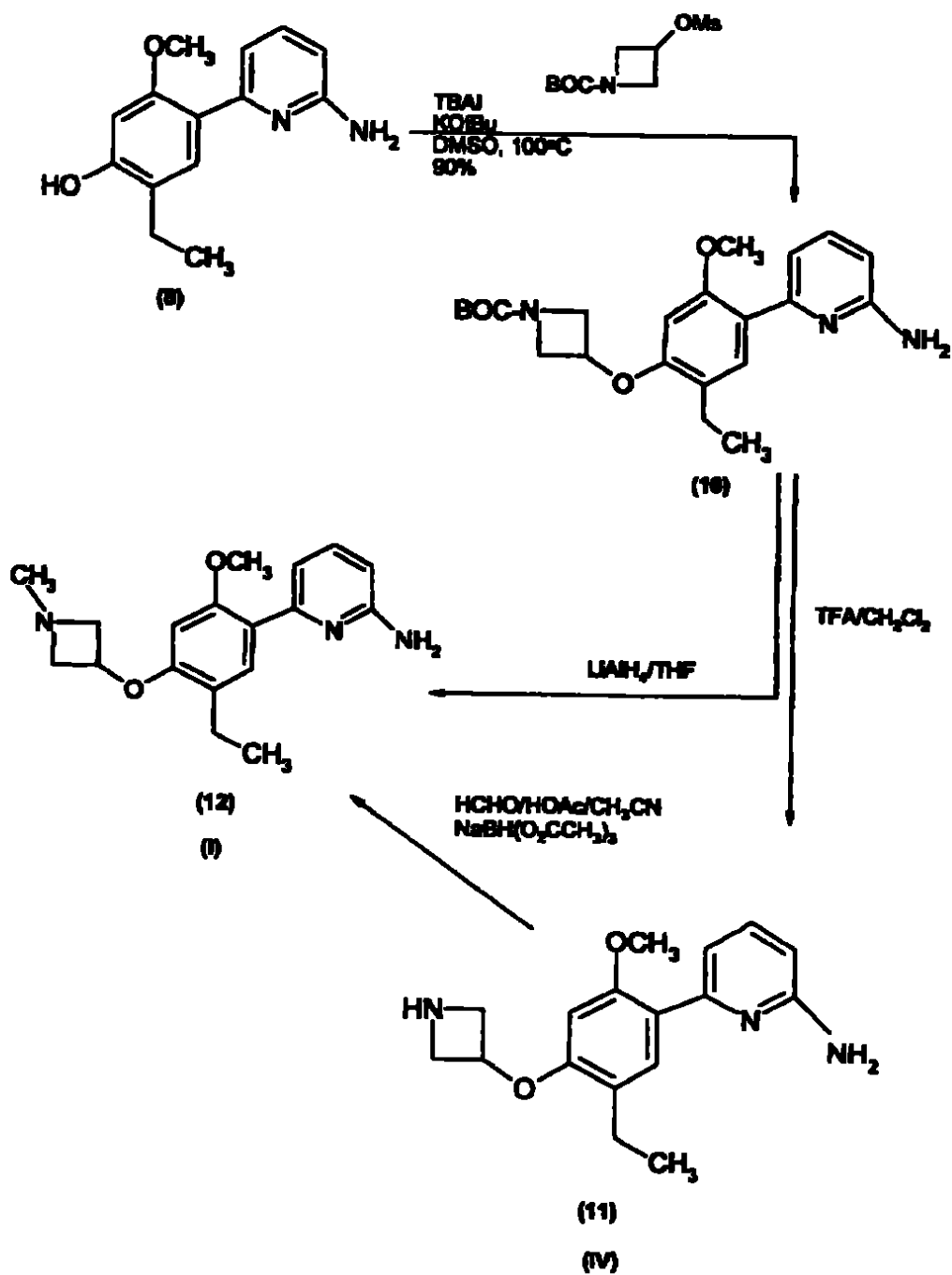
25

30

10
53

-21-

Esquema 2



8/5/2

El esquema 2 ilustra un método de preparación del compuesto 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, el compuesto de fórmula I, y 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, el compuesto de la fórmula IV. A estos compuestos se alude en el Esquema 2 como compuestos de la fórmula "(I)" (ó "(12)") y "(IV)" (u "(11)"), respectivamente.

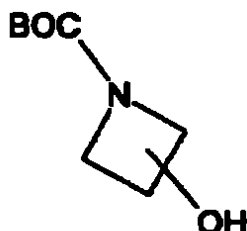
Las reacciones que siguen, que están ilustradas en el Esquema 2, se llevan a cabo preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno (a menos que se indique de otro modo).

Con referencia al Esquema 2, el 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) se trata con t-butóxido de potasio y se deja reaccionar con éster terc-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxi-azetidina-1-carboxílico en el seno de un disolvente polar tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF) ó 1-metil-2-pirrolidinona, preferiblemente DMSO, formando la 6-[4-(éster terc-butílico del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina (10). Otros grupos protectores del nitrógeno tales como $-C(=O)OCH_2C_6H_5$, trifluoroacetilo y COOR (en cuya fórmula R es bencilo, fenilo, alquilo, formilo o un grupo similar), pueden ser usados para proteger el nitrógeno de la azetidina. Además, el grupo eliminable mesilato puede ser reemplazado por otro grupo eliminable apropiado tal como tosilato, trifluoroacetato o triflato. Pueden utilizarse también otras bases tales como t-butóxido de litio. Preferiblemente, se añade a la mezcla de reacción una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI). Pueden emplearse también otros catalizadores tales como yoduro de tetrabencilamonio y yoduro de benciltrimetilamonio. Esta reacción de alquilación se lleva a cabo típicamente en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido de litio o de potasio, preferiblemente terc-butóxido de potasio, en el seno de un disolvente orgánico polar de alto punto de ebullición tal como DMSO, DMF o 1-metil-2-pirrolidinona, preferiblemente DMSO. La temperatura de reacción puede variar desde aproxima-

75

damente 50°C hasta aproximadamente 100°C, y es, de preferencia, 100°C aproximadamente.

Alternativamente, el 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) puede hacerse reaccionar con un compuesto que
5 posee la fórmula estructural



10

usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo o un azodicarboxilato soluble en agua, en tetrahidrofurano (THF) bajo condiciones estándar de reacción de Mitsunobo, obteniendo el 6-[4-(éster terc-butílico del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (10).
15 Típicamente, los reactantes se combinan a aproximadamente 0°C y luego se mantiene calentando a temperatura ambiente.

La reducción del 6-[4-(éster terc-butílico del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (10) proporciona el compuesto de fórmula I, 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (12). Esta reducción se lleva a cabo, preferiblemente, usando como agente reductor hidruro de litio y aluminio y tetrahi-
20 drofurano (THF) u otro éter orgánico (por ejemplo éter etílico o glime) como el disolvente. También pueden usarse otros agentes reductores del tipo de hidruro de aluminio, tal como el hidruro de diisobutilaluminio. También puede usarse como agente reductor diborano. La reacción anterior se lleva
25 a cabo, generalmente, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, de preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Alternativamente, el 6-[4-(éster terc-butílico del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (10) puede ser desprotegido proporcionando el
35

compuesto de fórmula IV, (6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (11). Esta transformación se lleva a cabo preferiblemente utilizando ácido trifluor acético (TFA) como el catalizador ácido, o bien puro o en el seno de un disolvente polar tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano, preferiblemente diclorometano. También pueden utilizarse otros catalizadores ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido toluenosulfónico. Esta reacción se lleva a cabo, generalmente, a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, de preferencia a aproximadamente la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula IV, 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (11), puede convertirse en el compuesto de fórmula I, 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (12) mediante aminación reductora. Esta aminación reductora se lleva a cabo, preferiblemente, usando formaldehído, ácido acético y triacetoxi borohidruro sódico como agente reductor y acetonitrilo/agua, diclorometano o metanol, preferiblemente acetonitrilo/agua, como el disolvente. También pueden usarse otros agentes reductores tales como cianoborohidruro de sodio. La reacción anterior se lleva a cabo generalmente a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, de preferencia a la temperatura ambiente, aproximadamente.

Los materiales de partida empleados en los procedimientos operatorios del Esquema 2, cuyas síntesis no han sido descritas anteriormente, o bien se encuentran disponibles en el comercio, son conocidos en la técnica o pueden obtenerse con facilidad a partir de compuestos conocidos usando métodos que serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I y IV y los intermedios indicados en los esquemas de reacción anteriores, pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convenciona

57

les, tales como recristalización o separación cromatográfica.

Compuestos de las fórmulas II y III y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse como se describe en los esquemas de reacción y discusión que siguen.

5

10

15

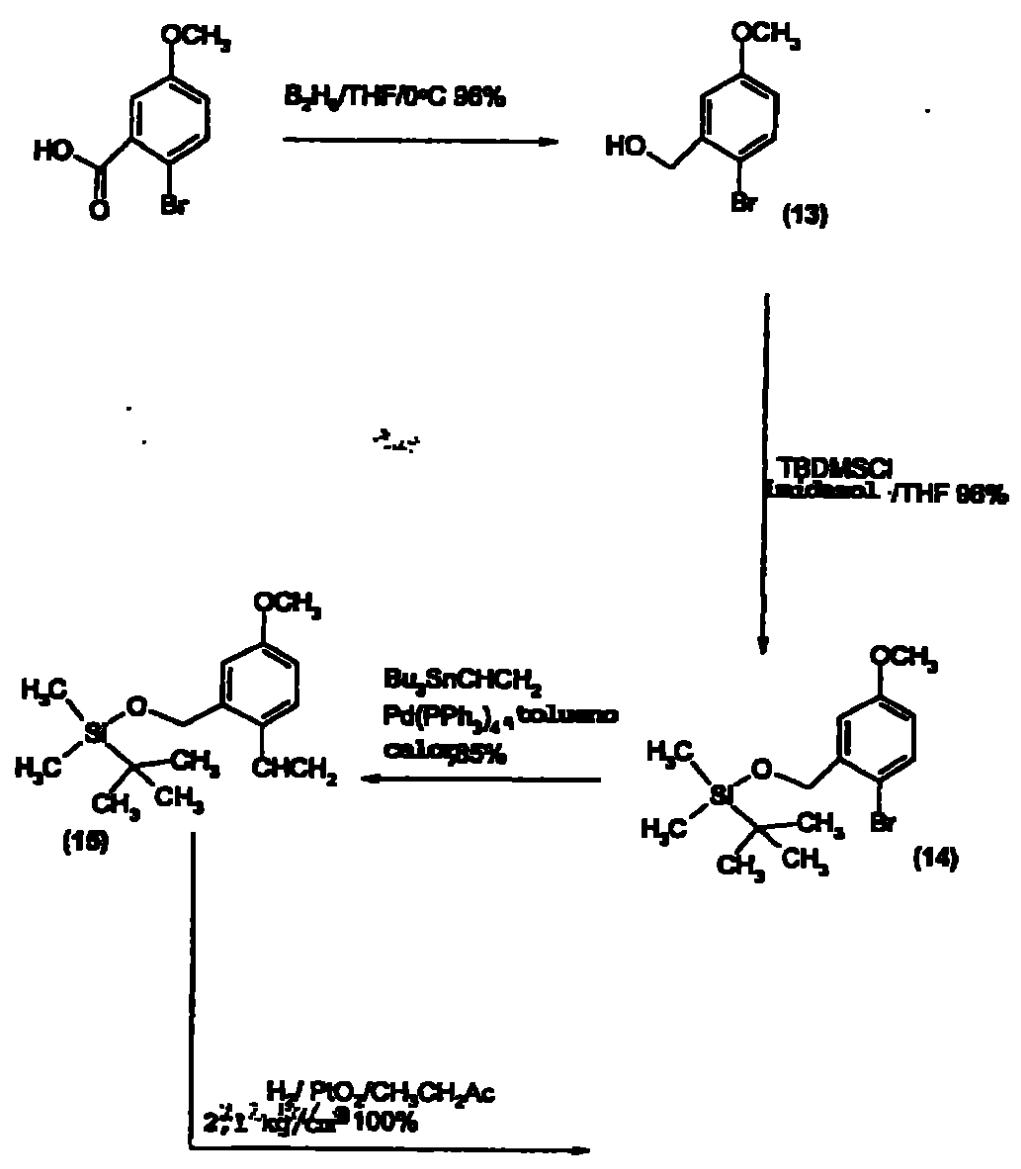
20

25

30

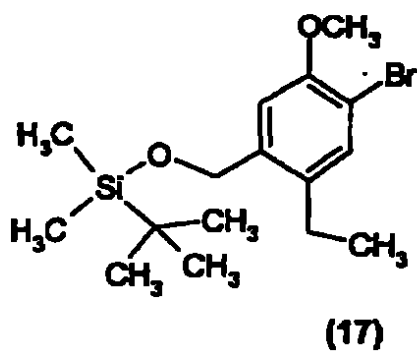
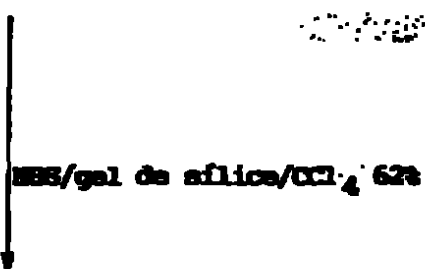
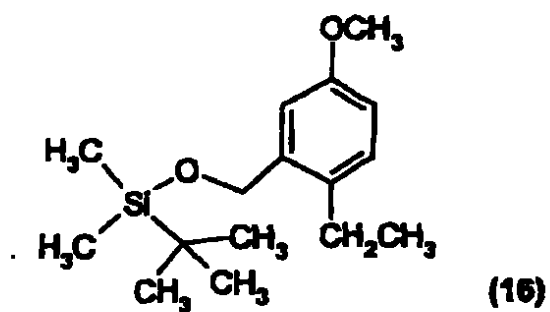
459

Esquema 3



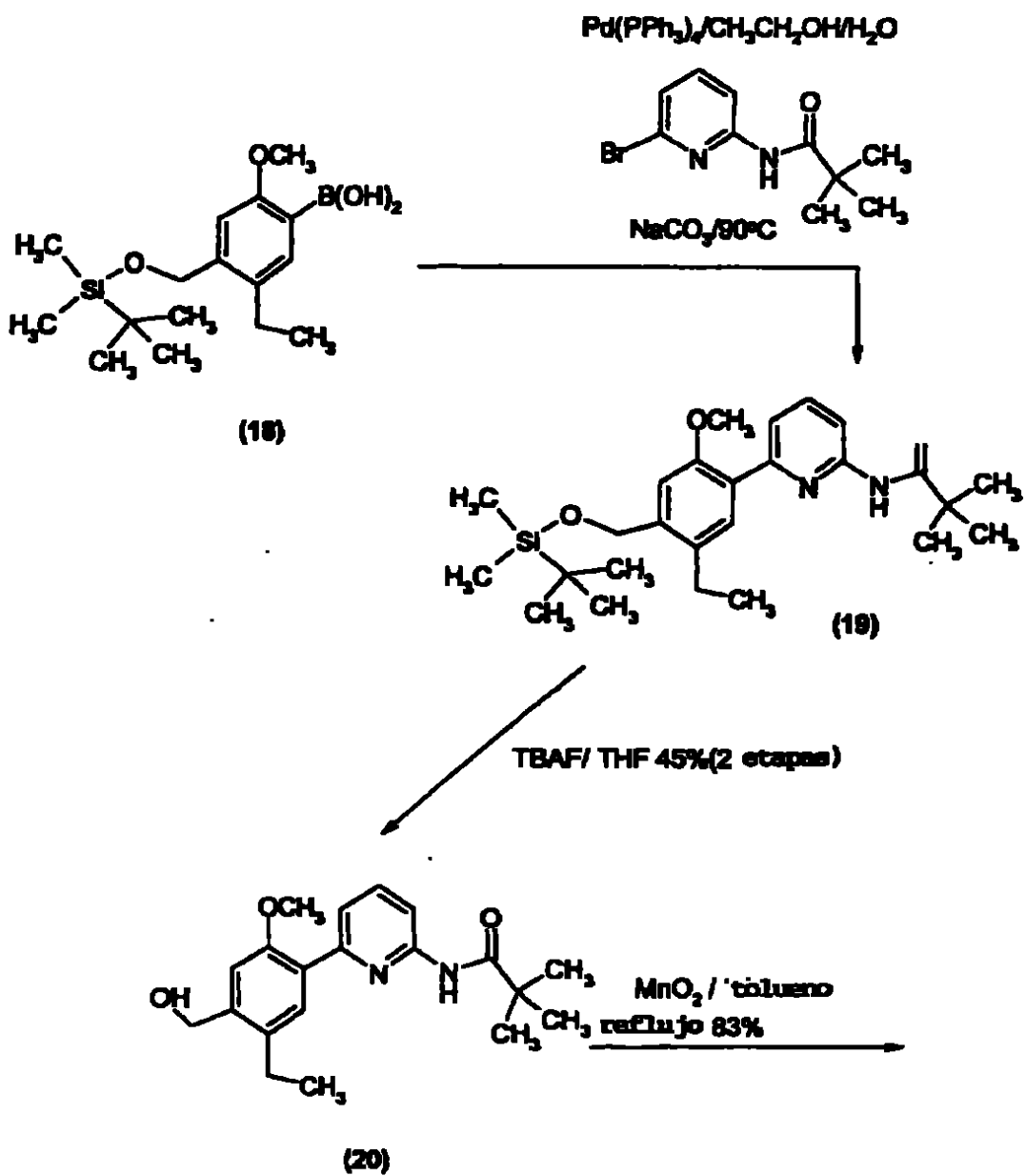
4/5/9

Esquema 3 (continuación)



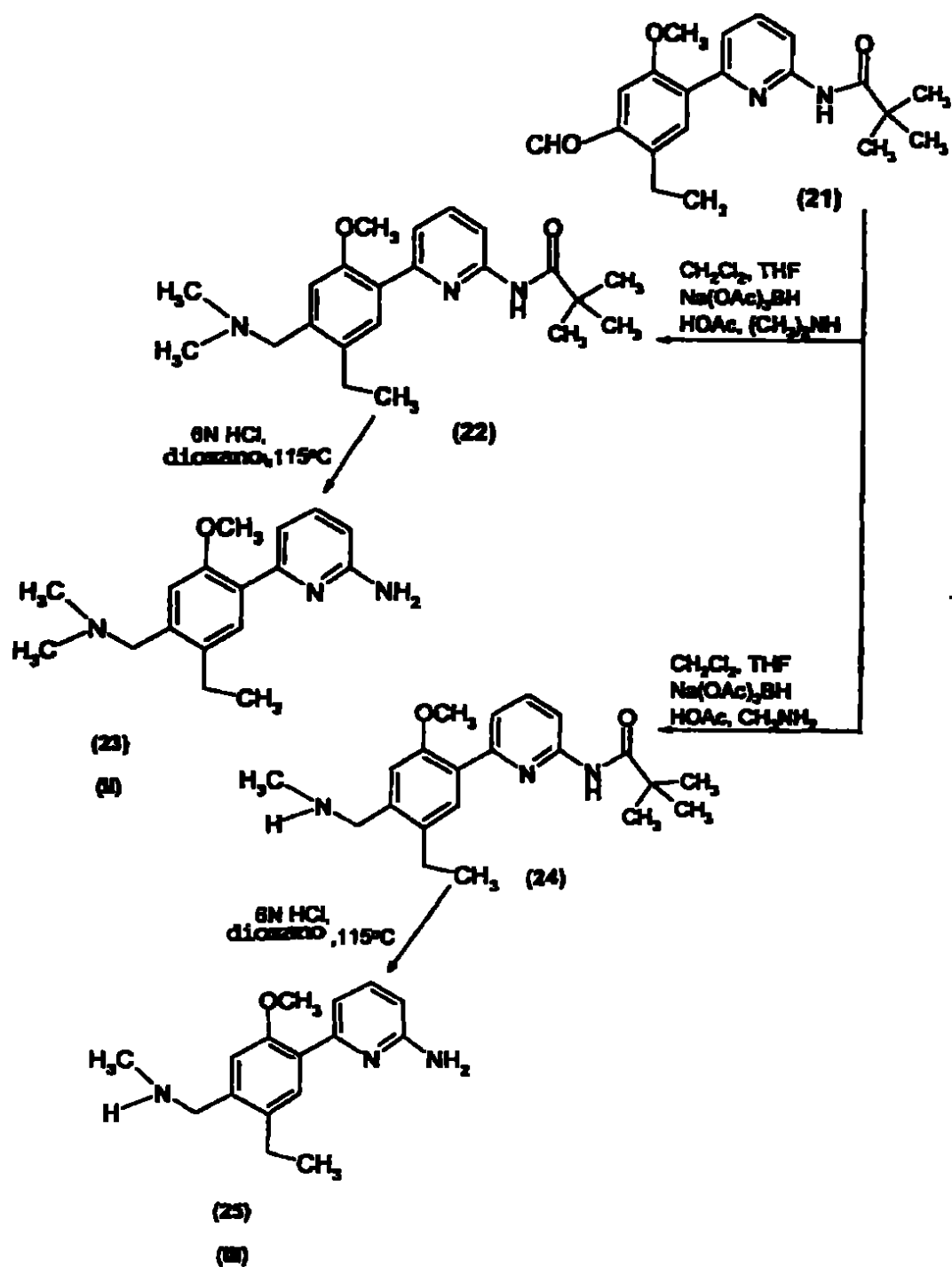
20

Esquema 3 (continuación)



861

Esquema 3 (continuación)



162

El Esquema 3 ilustra un método de preparación del compuesto 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, el compuesto de la fórmula II, y 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxifenil]piridin-2-ilamina, el compuesto de fórmula III. A estos compuestos se alude en el Esquema 3 como compuestos de las fórmulas "(II)" (ó "(23)") y "(III)" (ó "(25)"), respectivamente.

Las reacciones que siguen, que están ilustradas en el Esquema 3, se llevan a cabo preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno (a menos que se indique de otro modo).

Con referencia al Esquema 3, se reduce el ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico a alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico (13) usando borano (1M en tetrahidrofurano (THF)), en el seno de un disolvente tal como THF, éter etílico o diglimes, preferiblemente THF. Otros agentes reductores adecuados que pueden ser usados en la transformación anterior incluyen $BH_3 \cdot SMe_2$ e hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio. La reducción puede llevarse a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, de preferencia 0°C aproximadamente.

El grupo alcohol del alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico (13) se protege mediante conversión en 2-bromo-5-metoxibenciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14). Más específicamente, el alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico (13) se convierte en 2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14) con imidazol y cloruro de t-butil-dimetilsililo (TBDMSCl), o TBDMSOSO₂CF₃ en el seno de un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) o cloruro de metileno, preferiblemente THF anhidro, a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, de preferencia la temperatura ambiente, aproximadamente.

En una reacción de acoplamiento de Stille el 2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14) se convierte en terc-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)silano (15). La conversión se lleva a cabo usando tributilvinilestano en el seno de un disolvente tal como tolueno, dimetilfor-

mamida (DMF), acetona, xileno o benceno, preferiblemente
 tolueno, a una temperatura desde la temperatura ambiente
 hasta aproximadamente 100°C, de preferencia 100°C, aproxima-
 damente. Puede usarse un catalizador de paladio tal como
 5 tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$),
 $\text{BnPdCl}(\text{PPh}_3)_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, preferiblemente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Eterc-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)silano
 (15) se reduce a terc-butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-bencil
 oxi)silano (16) utilizando un catalizador de hidrogenación,
 10 preferiblemente óxido de platino, bajo una presión de
 hidrógeno de aproximadamente 1 a 4 atmósferas, preferiblemen-
 te bajo una presión de hidrógeno de aproximadamente 2
 atmósferas. Los disolventes adecuados incluyen metan 1,
 etanol, acetato de etilo y ácido acético, preferiblemente
 15 acetato de etilo. También pueden usarse catalizadores tales
 como paladio (Pd) al 10% sobre carbonato de calci, Rh-C o
 Pd-C. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura
 ambiente, aproximadamente.

En una reacción de bromación, se convierte terc-butil-
 20 dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (16) en terc-butil-
 dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (17) usando
 N-bromosuccinimida (NBS) seguido de la adición de gel de
 sílice 60 (EM Science, 480 Democrat Road, Gibbstown, NJ
 08027, un asociado de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). La
 25 mezcla de reacción se deja en agitación en ausencia de la
 luz. La reacción puede llevarse a cabo también usando NBS sin
 gel de sílice, o usando bromo en lugar de NBS. Los dis lven-
 tes adecuados incluyen tetracloruro de carbono, cl roformo,
 ácido acético y disulfuro de carbono, preferiblemente
 30 tetracloruro de carbono. La reacción puede llevarse a cabo a
 temperatura ambiente, aproximadamente.

El terc-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-bencil-
 oxi)silano (17) se enfría a -78°C aproximadamente, en
 tetrahidrofurano (THF) y se trata con n-butil-litio. La
 35 mezcla de reacción se trata entonces con borato de trietilo
 a -78°C aproximadamente y se deja calentar a temperatura

ambiente. Después de tratamiento con ácido, la mezcla de reacción proporciona terc-butil-dimetil-(4-ácido b rónico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (18). El THF es el disolvente preferido, pero también pueden usarse otros disolventes
5 adecuados tales como el éter dietílico. De modo semejante, el reactivo preferido es el n-butil-litio, pero también pueden emplearse otros reactivos adecuados tales como el t-butil-litio.

En una reacción de acoplamiento de Suzuki, 2-bromo-6-(N-
10 2,2-dimetilpropamido)piridina y terc-butil-dimetil-(4-ácido borónico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (18) se tratan con carbonato de sodio y tetrakis(trifenilfosfina)paladi (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en etanol y agua. La mezcla de reacción se calienta a reflujo obteniendo 2-2-(4-terc-butildimetilsilil-
15 oximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (19). El catalizador preferido es el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). Sin embargo, otros catalizadores adecuados incluyen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $[(\text{allyl})\text{PdCl}]_2$. De modo semejante, etanol/agua es el disolvente preferido, per
20 pueden emplearse otros disolventes adecuados tales como tetrahidrofurano (THF), acetona, benceno y dimetoxietano (DME).

El grupo de protección terc-butil-dimetilsilil se separa del 2-2-(4-terc-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-
25 metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (19) por tratamiento con fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF) 1M en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente, a aproximadamente. La reacción proporciona 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (20). Aun
30 cuando el TBAF es el reactivo preferido, pueden emplearse también otros reactivos tales como KF/18-corona-6 y TBACl/KF . De modo semejante, aun cuando el THF es el disolvente preferido, pueden emplearse otros disolventes tales como éter dietílico y acetonitrilo.

35 El alcohol, 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (20), se oxida al aldehído

85

correspondiente, el 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (21) por tratamiento con dióxido de manganeso en tolueno. Además del catalizador preferido, dióxido de manganeso, otros catalizadores adecuados incluyen BaMnO_4 y AgMnO_4 . También puede usarse bencen como el disolvente en la reacción anterior, aunque se prefiere tolueno. La reacción anterior se lleva a cab a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, de preferencia 90°C aproximadamente.

La aminación reductora del aldehído 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (21), con N,N-dimetilamina, proporciona la amina, 2-(4-N,N-dimetilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamid)piridina (22). Esta aminación reductora se lleva a cabo tratand 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (21) en diclorometano, con N,N-dimetilamina en tetrahidrofurano (THF), triacetoxiborohidruro de sodi y ácido acético a aproximadamente temperatura ambiente. Otros agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro de sodio.

El grupo de protección de aminopiridina se separa del 2-(4-N,N-dimetilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (22) por tratamiento con cloruro de hidrógeno 6N en dioxano, a una temperatura desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, de preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo. La reacción proporciona el compuest de fórmula II, 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (23). Aparte del cloruro de hidrógen 6N, que es preferido, otros reactivos que pueden ser usados en la reacción anterior incluyen hidróxido de sodio/metanol e hidróxido de bario/metanol. Aparte del dioxano, que es también preferido, otros disolventes que pueden ser usad s incluyen metanol/agua y etanol/agua.

66

Alternativamente, la aminación reductora del aldehído, 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (21), con N-metilamina, proporciona la amina, 2-(4-N-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (24). Esta aminación reductora se lleva a cabo combinando 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (21) en diclorometano, con N-metilamina en tetrahidrofurano (THF), ácido acético y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente la temperatura ambiente, de preferencia la temperatura ambiente, aproximadamente. Otros agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro de sodio.

El grupo protector de la aminopiridina se separa de la 2-(4-N-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (24) por tratamiento con dioxano y cloruro de hidrógeno 6N, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, de preferencia a aproximadamente la temperatura de reflujo. La reacción proporciona el compuesto de fórmula III, 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (25). Aparte del cloruro de hidrógeno 6N, que es el preferido, otros reactivos que pueden ser usados en la reacción anterior incluyen hidróxido de sodio/metanol e hidróxido de bario/metanol. Aparte del dioxano, que también es el preferido, otros disolventes que pueden ser usados incluyen metanol/agua y etanol/agua.

Los materiales de partida utilizados en los procedimientos operatorios del Esquema 3, cuya síntesis no ha sido descrita anteriormente, o bien se encuentran disponibles en el comercio, son conocidos en la técnica, o pueden obtenerse con facilidad a partir de compuestos conocidos utilizando métodos que son evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmulas II y III y los intermediarios indicados en los esquemas de reacción anteriores, pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convenciona-

867

les, tales como recristalización o separación cromatográfica.

En todas las reacciones que se discuten o ilustran anteriormente, la presión no es crítica, a menos que se indique de otro modo. Presiones desde aproximadamente 0,5
5 atmósferas hasta aproximadamente 5 atmósferas, son aceptables en general, y la presión ambiente, es decir 1 atmósfera, aproximadamente, se prefiere por conveniencia.

Esta invención se refiere a los compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10 A los compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V y sus sales farmacéuticamente aceptables se alude colectivamente más adelante en esta memoria como "los compuestos activos de la presente invención". Los compuestos activos de la presente
15 invención pueden ser administrados a mamíferos por vía oral, parenteral (tal como mediante técnicas subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, y de infusión), rectal, intranasal o tópica. En general, estos compuestos se administran del modo más deseable en dosis que varían desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1500 mg por día, en
20 una sola dosis o en dosis divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día), aun cuando tendrán lugar, necesariamente, variaciones dependiendo de las especies, peso y estado del sujeto que está siendo tratado y de la vía particular de administración escogida. Sin embargo, se emplea lo más deseablemente, un
25 nivel de dosificación que esté en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso por día. No obstante, pueden ocurrir variaciones dependiendo de las especies de animal que estén siendo tratados y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo
30 de formulación farmacéutica escogida y del período de tiempo e intervalo en que tal administración se lleva a cabo. En algunos casos, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo citado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía
35 mayores sin ocasionar efectos secundarios perjudiciales, con tal que tales niveles de dosificación más altos se dividan

47/69

primeramente en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

Los compuestos activos de la presente invención pueden ser administrados solos o en mezcla con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, mediante alguna de las vías de administración anteriormente indicadas, y tal administración puede llevarse a cabo en una sola dosis en dosis múltiples. Más particularmente, los compuestos activos de la presente invención pueden ser administrados en una amplia variedad de formas farmacéuticas diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, en forma de comprimidos, cápsulas, trociscos, tablillas, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, emplastos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y semejantes. Tales excipientes incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral pueden ser adecuadamente edulcoradas y/o aromatizadas. En general, los compuestos de esta invención terapéuticamente eficaces, están presentes en tales formas farmacéuticas en niveles de concentración que varían desde aproximadamente 5,0% hasta aproximadamente 70% en peso.

Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen excipientes diversos tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes tales como almidón (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. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco, son frecuentemente muy útiles para llevar a cabo la compresión. Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas

68
69

de gelatina. Los materiales preferidos a este respecto incluyen lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede mezclarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o colores, y, si se desea, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión también, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias de sus combinaciones semejantes.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto activo de la presente invención en aceite de sésamo o aceite de cacahuete o en solución acuosa de propilenglicol. Las soluciones acuosas deben ser tamponadas adecuadamente (de preferencia a un pH mayor que 8) si es necesario y hacerse isotónico en primer lugar el diluyente líquido. Estas soluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas con fines de inyección intra-articular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos activos de la presente invención tópicamente, al tratar estados inflamatorios de la piel. Esto puede hacerse por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, parches, pomadas y semejantes, de conformidad con la práctica farmacéutica estándar.

Los compuestos activos de la presente invención son útiles como inhibidores de la NOS, es decir, poseen la aptitud de inhibir la enzima NOS en mamíferos y, por consiguiente, son capaces de actuar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades que se citan anteriormente, de un mamífero aquejado de ellos.

La aptitud de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV y V de esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la NOS puede determinarse utilizando procedimientos descritos en la bibliografía. La aptitud de los compuestos de la presente invención para inhibir la NOS endotelial puede determinarse utilizando los procedimientos descritos por Schmidt et al. en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88, pp. 365-369 (1991) y por Pollock et al., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, pp. 10480-10484 (1991). La aptitud de los compuestos de la presente invención para inhibir la NOS inducible puede determinarse utilizando los procedimientos descritos por Schmidt et al., en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88, pp. 365-369 (1991) y por Garvey et al., en J. Biol. Chem., 269, pp. 26669-26676 (1994). La aptitud de los compuestos de la presente invención para inhibir la NOS neuronal puede determinarse usando el procedimiento descrito por Brett y Snyder en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87, 682-685 (1990).

Como se ha indicado anteriormente, la inhibición de la actividad de la NO sintasa puede determinarse mediante la conversión de [³H]arginina en [³H]citrulina, según ha sido descrito por Brett y Snyder en Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87, 682-685 (1990), pero con ligeras modificaciones. Específicamente, 10 µl de lisado de enzima crudo y 10 µl de [³H]arginina 350 nM, se añaden a 100 µl de tampón conteniendo Hepes 10 mM, sacarosa 0,32 M, NADPH 0,75 mM, EDTA 0,1 mM, CaCl₂ 0,63 mM, ditioneitol 1 mM, calmodulina (CaM) 30 nM, dinucleótido de Flavina Adenina (FAD) 2 µM, mononucleótido de Flavina (FMN) 2 µM, tetrahidrobiopterina (H₄B) 3 µM e indicios de seroalbúmina bovina en formato de placas de 96 pocillos. Después de incubar durante 50 minutos a 30°C, los ensayos se terminan por aplicación de 75 µl de resina BioRex-70 (forma H⁺) y elución con 90 µl de agua. La [³H]citrulina puede cuantificarse mediante espectroscopía de centelleo líquido del flujo total a su través.

271

Los compuestos de los epígrafes de los Ejemplos 1-5 que figuran seguidamente, fueron ensayados según el procedimiento operatorio anterior y cada uno de ellos exhibía una $IC_{50} < 1 \mu M$ para la inhibición de la NOS neuronal. Específicamente, los compuestos de los epígrafes de los Ejemplos 1-5 que figuran seguidamente pusieron de manifiesto los siguientes valores de la IC_{50} : Ejemplo 1, 60 nM; Ejemplo 2, 59 nM; Ejemplo 3, 36 nM; Ejemplo 4, 112 nM; y Ejemplo 5, 30 nM.

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos que siguen. Ha de entenderse, no obstante, que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión son sin corregir. Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (^1H NMR) y los espectros de resonancia magnética nuclear del ^{13}C fueron medidos en soluciones en deuterocloroformo ($CDCl_3$) o en CD_3OD o CD_3SOCD_3 y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm), campo descendente, desde tetrametilsilano (TMS). Las formas de los picos se denotan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; b, ancho.

Preparación 1

2-Etil-5-metoxifenol (2)

Bajo atmósfera de nitrógeno, se combinaron 36,70 g (120,4 mmol) de 2-acetil-5-metoxifenol (1) con 20,13 ml (144,4 mmol) de trietilamina, en 150 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se añadieron a la mezcla de reacción, gota a gota, a lo largo de un período de 30 minutos 13,81 ml (144,4 mmol) de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante un período adicional de 30 minutos. Se filtraron los sólidos blancos resultantes. Se añadió gota a gota al filtrado, a lo largo de un período de 45 minutos, a una temperatura de $5-10^\circ C$, una solución de 13,64 g (361,1 mmol) de borohidruro de sodio en 200 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La

22

solución resultante se acidificó a pH 2 con HCl 1M y se extrajo con éter (1 x 250 ml). la capa etérea se extrajo después con hidróxido sódico al 10% (5 x 100 ml). Los extractos básicos reunidos se acidificaron con HCl concentrado y se extrajo con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua (1 x 100 ml), solución diluida de NaHCO₃ (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniend 18,37 g de producto crudo, 2-etil-5-metoxifenol (2) en forma de un aceite incoloro. El producto crudo se usó en la Preparación 2 que figura a continuación.

¹H NMR (CDCl₃) : 1,20 (t-3H; J=7,26 Hz), 1,87 (bs-1H), 2,55 (q-2H), 3,75 (s-3H), 6,35 (d-1H, J = 0,Hz), 6,44 (dd-1H), 7,01 (d-1H, J = 8,3 Hz).

15

Preparación 2

3-Benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 18,30 g (120,2 mmol) de 2-etil-2-metoxifenol (2) se disolvieron en 150 ml de acet na. A esta solución se añadieron 33,24 g (240,5 mmol) de carbonato de potasio seguido por 15,02 ml (126,3 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se sometió a reparto entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con NaOH 1M (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo 29,70 g de 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3) crudo. La cromatografía del producto crudo sobre 400 g de gel de sílice 60 (EM Science) empleando hexano:acetato de etilo (97:3), proporcionó 12,62 g (43%) de 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3).

¹H NMR (CDCl₃) : 1,20 (t-3H; J = 7,47Hz), 2,64 (q-2H; J = 7,47Hz), 3,78 (s-3H), 5,06 (s-2H), 6,45 (dd-1H, J=2,29, 8,30Hz), 6,50 (d-1H; J = 2,28Hz), 7,07 (d-1H, J=8,30Hz), 7,30-7,45 (m-5H).

35

23

Preparación 3

5-Benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 12,60 g (52,00 mmol) de 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3) y 9,72 g (54,60 mmol) de NBS se combinaron en 350 ml de tetracloruro de carbono, seguido de la adición de 50 g de gel de sílice 60 (EM Science). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas en ausencia de luz. La mezcla de reacción se filtró y el gel de sílice se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con acetato de etilo (1 x 300 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH 1M (2 x 300 ml), solución diluida de NaHSO₃ (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en vacío obteniendo 16,82 g (100%) de crudo, 5-benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4) como un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃): 1,17 (t-3H; J=7,48Hz), 2,60 (q-2H; 7,48Hz), 3,82 (s, 3H), 5,07 (2-2H), 6,50 (s, 1H), 7,25-7,44 (m-6H).

20

Preparación 4

Ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilborónico (5)

Bajo atmósfera de nitrógeno 16,70 g (52,00 mmol) de 5-benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4) se añadieron a 110 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -78°C y se añadieron gota a gota 22,88 ml (57,19 mmol) de una solución 2,5M de butil-litio, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos, después se añadieron 9,73 ml (57,19 mmol) de borato de trietilo, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -78°C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se dejó calentar luego a 23°C a lo largo de un período de 30 minutos y se apagó con 100 ml de solución saturada de NH₄Cl. El pH se ajustó a 5,0 con HCl 1M y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron

35

MA

sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo producto crudo en forma de un sólido de color tostado-verdoso. El producto crudo se trituro con hexano y se filtró obteniendo 10,65 g (64%) de ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilborónico (5) como un sólido casi blanco.

^1H NMR (CDCl_3): 1,19 (t-3H), 2,62 (q-2H), 3,85 (s, 3H), 5,13 (s-2H), 5,77 (bs, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,25-7,59 (m-6H).

Preparación 5

10 2-(4-Benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)piridina (6)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 5,00 g (19,91 mmol) de 2-bromo-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina, 5,98 g (20,91 mmol) de ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilborónico (5),
15 8,44 g (79,64 mmol) de carbonato de sodio y 1,15 g (0,996 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se mezclaron con 90 ml de etanol y 10 ml de agua. La solución se mantuvo a reflujo durante 64 horas y después la mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo amarillo resultante se sometió
20 a reparto entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío, obteniendo producto crudo en forma de
25 un aceite amarillo que cristalizó por reposo. Por recristalización de este sólido en etanol absoluto se obtuvieron 6,00 g (73%) de 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)piridina (6) en forma de un sólido de color tostado.

30 ^1H NMR (CDCl_3): 1,21 (t-3H; $J=7,47\text{Hz}$), 2,22 (s-6H), 2,67 (q-2H; $J=7,47\text{Hz}$), 3,85 (s, 3H), 5,15 (s-2H), 5,91 (s-2H), 6,56 (s, 1H), 7,04-7,91 (m-9H).

Preparación 6

4-[6-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 5,90 g (14,30 mmol) de
5 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-
1-il)piridina (6) y 27,06 g (429,1 mmol) de formiato de
amonio, se mezclaron con 125 ml de metanol y 500 mg de
Pd(OH)₂ sobre carbón. La suspensión resultante se mantuvo a
reflujo durante 45 minutos, se añadieron dos veces más 500 mg
10 de Pd(OH)₂ al 20% y la suspensión resultante se mantuvo a
reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó
enfriar después hasta la temperatura ambiente y se hizo pasar
a través de una almohadilla de celita para separar el
catalizador. El filtrado se concentró en vacío y el residuo
15 amarillo resultante se sometió a reparto entre acetato de
etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo de
nuevo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos
reunidos se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron
sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío
20 obteniendo 4,52 g (98%) de 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-
piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7) en forma de un
sólido de color tostado.

¹H NMR (CDCl₃): 1,20 (t-3H; J=7,41Hz), 2,20 (s-6H), 2,55
(q-2H; J=7,41Hz), 3,82 (s, 3H), 5,45 (bs-1H), 5,90 (s-2H),
25 6,50 (s, 1H), 7,04 (dd-1H; J=0,99, 7,74Hz), 7,70 (s-1H),
7,76-7,91 (m-2H).

Preparación 7

4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8)

30 Bajo atmósfera de nitrógeno, 4,50 g (13,96 mmol) de
4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)piridin-2-il]-6-etil-3-metoxi-
fenol (7) y 11,64 g (167,5 mmol) de hidrocloruro de hidroxil-
amina, se mezclaron con 84 ml de etanol y 14 ml de agua. La
mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 16 horas. La
35 mezcla de reacción se dejó luego enfriar a temperatura
ambiente y se concentró en vacío. El residuo amarillo

29
26

resultante se sometió a reparto entre acetato de etilo (200 ml) y solución diluida de bicarbonato de sodio (200 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo producto crudo en forma de un sólido de color pardo. Por cromatografía del producto crudo sobre 250 g de gel de sílice 60 (EM Science) usando acetato de etilo:hexano (4:1) se obtuvieron 1,86 g (55%) de 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) en forma de un sólido de color salmón.

^1H NMR (CD_3OD): 1,21 (t-3H; $J=7,41\text{Hz}$), 1,87 (s-2H), 2,40 (s-1H), 2,61 (q-2H; $J=7,41\text{Hz}$), 3,78 (s-3H), 6,46 (dd-1H, $J=0,82, 8,14\text{Hz}$), 6,52 (s-1H), 6,92 (dd-1H, $J=0,82, 7,41$), 7,26 (s-1H), 7,45 (dd-1H).

Ejemplo 1

6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (9)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 125 mg (0,51 mmol) de 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) y 722 mg (2,047 mmol) de carbonato de cesio se mezclaron en 20 ml de acetona, seguido de la adición de 110 mg (0,77 mmol) de hidrocloreto de N-(2-cloroetil)dimetilamina. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo con agitación durante 16 horas y se concentró en vacío. El residuo sólido se sometió a reparto entre acetato de etilo y NaOH 1M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH 1M (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre 35 g de gel de sílice 60 (EM Science) utilizando diclorometano:metanol:hidróxido amónico (95:5:0,05), obteniendo 149 mg (93%) de 6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (9) como un sólido casi blanco. Se prepararon 185 mg de la

sal hidrocloreto correspondiente de 6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina(9) disolviendo aminopiridina (9) en diclorometano y añadiendo una solución etérea saturada con HCl.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (d, CDCl_3): 1,22 (t, $J=7,47\text{Hz}$, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,65 (q, $J=7,47\text{Hz}$, 2H), 2,83 (t, $J=5,91\text{Hz}$, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,17 (t, $J=5,91\text{Hz}$, 2H), 4,47 (bs, 2H), 6,43 (dd, $J=0,93\text{Hz}$; $J=8,09\text{Hz}$, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,17 (dd, $J=0,93\text{Hz}$; $J=8,09\text{Hz}$, 1H), 7,47 (t, $J=7,78\text{Hz}$, 1H), 7,57 (s, 1H).
- 10 $^{13}\text{C-NMR}$ (d, CDCl_3) : 14,69, 22,92, 46,42, 56,32, 58,63, 67,33, 97,16, 106,29, 115,41, 121,81, 125,48, 131,38, 137,73, 154,77, 156,46, 157,83, 158,29
- EM (%): 316 (p + 1, 100)
- Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 53,20, 15 H, 7,19, N, 10,34. Encontrado : C, 53,7, H, 7,21, N, 10,44.

Preparación 8

6-[4-(3-éster terc-butílico del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (10)

- 20 Bajo atmósfera de nitrógeno, 100 mg (0,41 mmol) de 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) y 92 mg (0,82 mmol) de t-butoxido de potasio se mezclaron con 8 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 10 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción 206
- 25 mg (0,82 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-metan sulfoniloxi-azetidina-1-carboxílico en 2 ml de DMSO anhidro, seguido de la adición de 50 mg de yoduro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 18,5 horas. la mezcla de reacción se dejó enfriar luego a
- 30 temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con NaOH 1N (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo producto crudo. El producto
- 35 crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice Flash 12M con acetato de etilo al 100%. El producto crudo se concentró luego en vacío y se volvió a cromatogra-

1179

fiar con metanol en diclorometano al 0 a 3%, obteniend 142 mg (87%) de 6-[4-(éster terc-butílico del ácido 3-azetidinoxí-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (10) como un sólido casi blanco.

5 ^1H NMR (CDCl_3): 1,18 (t-3H; $J=7,3\text{Hz}$), 1,44 (s-9H), 2,60 (s-2H), 2,61 (q-2H), 3,76 (s-3H), 4,00-4,44 (m-4H), 4,92 (m-1H), 6,10 (s-1H), 6,39 (m-1H), 7,10 (m-1H), 7,42 (m-1H), 7,53 (s-1H).

10

Ejemplo 2

6-[4-N-metil-3-azetidinoxí)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (12)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 357 mg (0,92 mmol) de 6-[4-(éster terc-butílico del ácido 3-azetidinoxí-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (10) y 39 mg (1,02 mmol) de hidruro de litio y aluminio, se añadieron a 15 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas y luego se añadieron 75 mg (2,04 mmol) adicionales de hidruro de litio y aluminio. Al cabo de 20 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó luego cuidadosamente añadiendo sucesivamente 114 μl de agua, 114 μl de NaOH 1N y 342 μl de agua. Las sales de aluminio se filtraron y lavaron con acetato de etilo, el filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío obteniendo producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice Flash 12M con metanol al 5 a 10% en diclorometano, obteniendo 48 mg (38%) de 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxí)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (12). La 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxí)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (12) se convirtió en su sal dihidrocloruro disolviendo la aminopiridina (12) en diclorometano y añadiendo 1 ml de una solución etérea saturada con HCl. El residuo resultante se concentró y trituró con acetato de etilo.

35 ^1H NMR (CDCl_3): 1,17 (t-3H; $J=7,58\text{Hz}$), 2,40 (s-3H), 2,59 (s-3H), 3,07-3,11 (m-2H), 3,75 (s-3H), 3,83-3,89 (m-2H), 4,39

4

5 6-[4-(3-Azetidinoxi)-5-etil-2-metoksi-fenil]piridin-2-il-
amina (11)

10

20

25

25

30

35

1780

bencílico (13).

^1H NMR (CDCl_3): 2,02 (t-1H; $J=6,23\text{Hz}$), 3,79 (s-3H), 4,69 (d-2H; $J=6,23\text{Hz}$), 6,70 (dd-1H; $J=3,12, 8,72\text{Hz}$), 7,04 (d-1H; $J=3,12\text{Hz}$), 7,39 (d-1H; $J=8,72\text{Hz}$).

5

Preparación 19

(2-Bromo-5-metoxibenciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14)

Bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 23,0 g (0,11 mol) de alcohol 2-bromo-6-metoxibencílico (13) en 100 ml de THF anhidro. Se añadieron 14,43 g (0,21 mol) de imidazol seguido de 17,6 g (0,12 mol) de cloruro de t-butil-dimetilsililo. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió éter y la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con éter (2x 300 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo producto crudo. El producto crudo se cargó en una columna de gel de sílice de 10 cm x 15 cm. Utilizando como eluyente éter al 40% en hexan, se obtuvieron 33,63 g (96%) de (2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14).

^1H NMR (CDCl_3): 0,12 (s-3H), 0,12 (s-3H), 0,96 (s-9H), 3,78 (s-3H), 4,67 (s-2H), 6,64 (m-1H), 7,14 (d-1H; $J=3,11\text{Hz}$), 7,34 (d-1H; $J=8,71\text{Hz}$).

25

Preparación 11

terc-Butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)silano (15)

Bajo atmósfera de nitrógeno 33,63 g (0,10 mol) de (2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14), 32,18 g (0,10 mol) de tributilvinilestano y 4,7 g (0,004 mol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), se mezclaron con 250 ml de tolueno y la solución se calentó a reflujo durante 6 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se apagó con NH_4OH al 5% (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró

35

en vacío obteniendo producto crudo. El producto crudo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo primeramente con hexano, después con CHCl_3 al 20% en hexano y finalmente con CHCl_3 al 40% en hexano, obteniendo 25,0 g (89%) de terc-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-bencil xil)silano (15).

^1H NMR (CDCl_3): 0,10 (s-6H), 0,95 (s-9H), 3,81 (s-3H), 4,77 (s-2H), 5,18 (dd-1H; $J=11,0$ 1,45Hz), 5,52 (dd-1H; $J=17,45$, 1,45Hz), 6,77 (m-2H), 7,05 (d-1H; $J=2,70\text{Hz}$), 7,40 (d-1H; $J=8,51\text{Hz}$).

Preparación 12

terc-Butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (16)

25,0 g (0,0899 mol) de terc-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)silano (15) se disolvieron en 100 ml de acetato de etilo y la solución se colocó en un frasco Agitador de Parr de 1 litro. Se añadieron 1,93 g (0,0084 mol) de catalizador (PtO_2) y la solución se colocó bajo una presión de hidrógeno de $2,11 \text{ kg/cm}^2$ durante 25 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró en vacío obteniendo producto crudo. El producto crudo se cromatografió en una columna de gel de sílice con CHCl_3 al 40% en hexano, obteniendo 24,85 g (99%) de terc-butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (16).

^1H NMR (CDCl_3) : 0,11 (s-6H), 0,95 (s-9H), 1,18 (t-3H; $J=7,68\text{Hz}$), 2,52 (m-2H), 3,79 (s-3H), 4,72 (s-2H), 6,75 (m-1H), 7,06 (m-2H).

Preparación 13

terc-Butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (17)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 24,85 g (0,0885 mol) de terc-butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (16) y 15,77 g (0,0885 mmol) de NBS se mezclaron con 500 ml de tetracloruro de carbono, seguido de la adición de 100 g de gel de sílice (EM Science). La mezcla de reacción se dejó en

482

agitación durante 16 horas en ausencia de la luz. La mezcla de reacción se filtró y el gel de sílice se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con diclorometano (1 x 300 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH 1M (2 x 5 300 ml), solución diluida de NaHSO₃ (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío, obteniendo el terc-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (17). terc-Butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (17) se 10 sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con CHCl₃ al 20% en hexano, obteniendo 19,70 g (62%) de terc-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (17).
¹H NMR (CDCl₃): 0,10 (s-6H), 0,94 (s-9H), 1,16 (t-3H; J=7,68Hz), 2,47 (m-2H), 3,87 (s-3H), 4,67 (s-2H), 7,09 (s- 15 1H), 7,29 (s-1H).

Preparación 14

terc-Butil-dimetil-(4-ácido borónico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (18)

Bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 10,00 g (0,027 20 mol) de terc-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)silano (17) a 250 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -78°C y se añadieron gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -78°C, 12,25 ml (0,031 mol) de una solución 2,5M de butil-litio. La mezcla de reacción se agitó 25 a -78°C durante 1 hora y después la temperatura se elevó a -30°C. Se añadieron a la mezcla de reacción 5,21 ml (0,031 mol) de borato de trietilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a 23°C durante un período de 2 horas y después se apagó con 100 ml de solución saturada de NH₄Cl. Se ajustó el 30 pH a 5,0 con HCl 1M y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo 9,0 g (100%) de terc-butil-dimetil-(4-ácido borónico-2-etil-5- 35 metoxi-benciloxi)silano (18) crudo que se usó directamente en la Preparación 14.

4/3/80

^1H NMR (CDCl_3): 0,12 (s-6H), 0,96 (s-9H), 1,18 (t-3H), 2,51 (m-2H), 3,90 (s-3H), 4,76 (s-2H), 7,12 (s-1H), 7,25 (s-1H).

Preparación 15

5 2-(4-terc-Butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (19)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 6,49 g (0,025 mol) de 2-bromo-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina, 9,0 g (0,027 mol) de terc-butyl-dimetil-(4-ácido borónico-2-etil-5-metoxi-
10 benciloxi)silano (18), 10,6 g (0,10 mol) de carbonat sódico y 5,85 g (0,005 mol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se mezclaron con 180 ml de etanol y 20 ml de agua. La solución se mantuvo a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró después en vacío. El residuo amarillo
15 resultante se sometió a reparto entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (1x200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo 2-(4-
20 terc-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (19) cruda. La 2-(4-terc-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (19) cruda se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con éter al 20%
25 en hexano, obteniendo 13,93 g de 2-(4-terc-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (19) todavía cruda que se usó directamente en la Preparación 15.

^1H NMR (CDCl_3): 0,13 (s-6H), 0,96 (s-9H), 1,21 (t-3H; $J=7,48\text{Hz}$), 1,32 (s-9H), 2,57 (m-2H), 3,83 (s-3H), 4,78 (s-2H), 7,19 (s-1H), 7,46 (s-1H), 7,52 (m-1H), 7,68 (t-1H), 8,07 (bs-1H), 8,12 (dd-1H; $J=0,83, 8,10\text{ Hz}$).

Preparación 16

2-(4-Hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (20)

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 76,34 ml (0,76 mol) de TBAF 1M en THF, a una solución de THF (100 ml) que contenía 13,93 g de 2-(4-terc-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina(19) cruda. La solución se mantuvo en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró luego en vacío. El residuo resultante se sometió a reparto entre éter (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con éter (200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 m), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo 3,88 g (35% para tres etapas) de 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (20) como un semisólido blanco. La 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (20) se lavó con éter y se secó.

^1H NMR (CDCl_3): 1,19 (t-3H), 1,35 (s-9H), 2,60 (q-2H; $J=7,47\text{Hz}$), 3,12 (t-1H; $J = 6,22\text{Hz}$), 3,67 (s-3H), 4,73 (m-2H), 6,90 (s-1H), 7,36 (s-1H), 7,41 (dd-1H; $J=0,83, 7,47\text{Hz}$), 7,70 (t-1H; $J=8,09\text{Hz}$), 8,22 (dd-1H; $J=0,83, 8,30\text{Hz}$), 8,52 (s-1H).

Preparación 17

2-(4-Formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (21)

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,98 g (2,28 mmol) de MnO_2 a una solución en tolueno (50 ml) que contenía 1,56 g (4,56 mmol) de 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (20). La solución se dejó en agitación durante 18 horas a 90°C . La mezcla de reacción se enfrió luego y se concentró en vacío. El residuo resultante se sometió a reparto entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se

concentró en vacío obteniendo producto crudo. El producto
crudo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con
éter al 20% en hexano, seguido de éter al 50% en hexano,
obteniendo 1,29 g (83%) de 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-
5 fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (21).

^1H NMR (CDCl_3): 1,19 (t-3H), 1,34 (s-9H), 2,60 (q-2H;
J=7,48Hz), 3,89 (s-3H), 7,46 (s-1H), 7,56 (dd-1H; J=0,83,
7,69Hz), 7,63 (s-1H), 7,73 (t-1H; J=7,69Hz), 8,05 (bs-1H),
8,22 (dd-1H; J=0,83, 8,30Hz), 10,35 (s-1H).

10

Preparación 18

2-(4-N,N-Dimetilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6- (N-2,2-dimetilpropamido)piridina (22)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 330 mg (0,97 mmol) de 2-(4-
15 formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piri-
dina (21), 3 ml (6,00 mmol) de N,N-dimetilamina 2M en THF,
390 mg (1,84 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y 120 μl
(1,94 mmol) de ácido acético, se mezclaron con dicl rometano
(5 ml). La solución se mantuvo en agitación durante 5 horas
20 a 23°C. La mezcla de reacción se lavó luego con NaOH 1M. La
capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 50
ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron s bre
sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obtenien-
do el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromato-
25 grafía en una columna de gel de sílice con metanol al 10% en
diclorometano, obteniendo 367 mg (100%) de 2-(4-N,N-dimetil-
aminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-
piridina (22).

^1H NMR (CDCl_3): 1,20 (t-3H), 2,30 (s-6H), 2,69 (q-2H;
30 J=7,48Hz), 3,48 (s-2H), 3,83 (s-3H), 7,08 (s-1H), 7,48-7,52
(m-2H), 7,69 (t-1H), 8,10 (bs-1H), 8,15 (d-1H; J=8,30Hz).

Ejemplo 4

6-[4-(N,N-Dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin- 35 2-ilamino (23)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 367 mg (0,97 mmol) de 2-(4-

416
8

N,N-dimetilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (22) y 10 ml de HCl 6N se mezclaron con 10 ml de dioxano. La reacción se mantuvo a reflujo con agitación durante 18 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con NaOH 1M hasta que la solución fue básica. El sólido resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 80% en hexano, seguido de metanol al 10% en diclorometano, obteniendo 137 mg (49%) de 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (23).

^1H NMR (CDCl_3): 1,19 (t-3H), 2,25 (s-6H), 2,66 (q-2H; J=7,68Hz), 3,41 (s-2H), 3,82 (s-3H), 4,41 (bs-2H), 6,42 (d-1H; J=8,10Hz), 6,99 (s-1H), 7,14 (d-1H; J=7,48 Hz), 7,43-7,49 (m-2H).

Preparación 19

20 2-(4-N-Metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (24)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 830 mg (2,44 mmol) de 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamid)piridina (21), 12,2 ml (24,4 mmol) de N-metilamina 2M en THF y 25 979 mg (4,62 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, se mezclaron con diclorometano (25 ml). La solución resultante se agitó durante 12 horas. Se añadieron 1,82 ml (32,9 mmol) de ácido acético seguido de otros 979 mg (4,62 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La solución se dejó en agitación durante un período adicional de 12 horas a 23°C. La mezcla de reacción se lavó después con NaOH 1N. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo el 30 producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con metanol al 5-10% en 35

267

diclorometano, obteniendo 551 mg (64%) de 2-(4-N-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (24).

¹H NMR (CDCl₃): 1,23 (t-3H; J=7,48 Hz), 1,32 (s-9H), 1,56 (bs-1H), 2,52 (s-3H), 2,69 (q-2H; J=7,48Hz), 3,79 (s-2H), 3,83 (s-3H), 7,03 (s-1H), 7,49-7,51 (m-2H), 7,69 (t-1H; J=7,89Hz), 8,05 (bs-1H), 8,15 (d-1H; J=7,89Hz).

Ejemplo 5

10 6-[4-(N-Metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (25)

Bajo atmósfera de nitrógeno, 550 mg (1,55 mmol) de 2-(4-N-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)piridina (24) y 30 ml de HCl 6N, se mezclaron con 30 ml de dioxano. La reacción se mantuvo a reflujo con agitación durante 48 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con NaOH 1N hasta que la solución fue básica. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío obteniendo el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 80% en hexano, seguido de metanol al 10%-15% en diclorometano, obteniendo 290 mg (69%) de 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina (25).

¹H NMR (CDCl₃): 1,19 (t-3H; J=7,47Hz), 1,80 (bs-1H), 2,50 (s-3H), 2,65 (q-2H; J=7,47Hz), 3,77 (s-2H), 3,82 (s-3H), 4,44 (bs-2H), 6,42 (d-1H; J=8,30Hz), 6,99 (s-1H), 7,13 (d-1H; J=7,89Hz), 7,44 (t-1H; J=7,89Hz), 7,51 (s-1H).

30

35

1808

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre los siguientes compuestos y sus sales
5 farmacéuticamente aceptables :

6-[4-(N-metil-3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina;

6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina;

10 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina;

6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, y

15 6-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(N-metil-3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

25 4.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30 5.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

35 6.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(2-dimetilaminoetoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

13/05

7.- Una composición farmacéutica para tratar un estado seleccionado entre el grupo que consta de jaqueca, enfermedades inflamatorias, ataque fulminante, dolor agudo, crónico o neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, daño por 5 reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada al SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y adicciones a compuestos químicos, emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, lesiones 10 traumáticas de la cabeza, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), síntomas de tolerancia y retirada inducidos por morfina, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño agudo de la médula espinal, enfermedad de 15 Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer, en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que es eficaz para tratar tal estado y un excipiente farmacéuticamente 20 aceptable.

8.- Un método de tratamiento de un estado seleccionado entre el grupo que consta de jaqueca, enfermedades inflamatorias, ataque fulminante, dolor agudo, crónico o neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, daño por reperfusión, 25 enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada al SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y adicciones a compuestos químicos, emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, lesiones traumáticas 30 de la cabeza, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), síntomas de tolerancia y retirada inducidos por morfina, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño agudo de la médula espinal, enfermedad de Huntington, 35 enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer, en un

10

mamífero, que comprende administrar a dicho mamífer una cantidad de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que es eficaz para tratar tal estado.

5 9.- Una composición farmacéutica para inhibir la óxido nítrico sintasa (NOS) en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para inhibir la NOS, de un compuest según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 10.- Un método para inhibir la NOS en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz para inhibir la NOS, de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

15 11.- Una composición farmacéutica para tratar un estado seleccionado entre el grupo que consta de jaqueca, enfermedades inflamatorias, ataque fulminante, dolor agudo, crónico o neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, daño por reperusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada al SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enferme-
20 dad de Alzheimer, dependencias y adicciones a compuestos químicos, emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, lesiones traumáticas de la cabeza, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), síntomas de tolerancia y retirada inducidos por morfina, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño agudo de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer, en un mamífero, que comprende una cantidad eficaz para
30 inhibir la NOS, de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 12.- Un método para tratar un estado seleccionado entre el grupo que consta de jaqueca, enfermedades inflamatorias, ataque fulminante, dolor agudo, crónico o neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, daño por reperusión,

98 91

enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada al SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y adicciones a compuestos químicos, emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, lesiones traumáticas de la cabeza, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), síntomas de tolerancia y retirada inducidos por morfina, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, daño agudo de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz para inhibir la NOS, de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

13.- El compuesto 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol o una de sus sales farmacéuticamente aceptable

20

25

30

35

4x
a2

Resumen

La presente invención se refiere a los compuestos 6-[4-
5 (N-metil-3-azetidinoxí)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-
ilamina, 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-
fenil]piridin-2-ilamina, 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-
metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, 6-[4-(3-azetidinoxí)-5-etil-
2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina y 6-[4-(2-dimetilamino-
10 etoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]piridin-2-ilamina, y sus sales
farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas
que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos
en el tratamiento y prevención de trastornos del sistema
nervioso central y otros trastornos.

LING	✓
NOTE	

PATENT CO PERATI N TREATY

MJD

2/3

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

UK PATENT
DEPARTMENT
PCT
24 FEB 2003

To:
Lumb, Trevor J.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

FEB 19

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference PC23112ADRG		Date of mailing (day/month/year) 11/02/2003	
International application No. PCT/ IB 02/ 03939		International filing date (day/month/year) 24/09/2002	
Priority date (day/month/year) 10/10/2001		Priority date (day/month/year) 10/10/2001	
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			

IMPORTANT NOTIFICATION

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GERMANO A Tel. (+49-89) 2399 2828
---	--



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

23 94

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PC23112ADRG	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 03939	International filing date (day/month/year) 24/09/2002	Priority date (day/month/year) 10/10/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61P25/00		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16/10/2002	Date of completion of this report 06/02/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828 

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

41
05

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC23112ADRG	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB 02/03939	International filing date (day/month/year) 24/09/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/10/2001
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

2-AMINO-6- (2, 4, 5-SUBSTITUTED-PHENYL) -PYRIDINES FOR USE AS NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 02/03939

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The present invention relates to the compounds 6-[4-(N-methyl-3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, 6-[4-(N, N-dimethylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, 6-[4-(N-methylaminomethyl)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, 6-[4-(3-azetidinoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine and 6-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-ethyl-2-methoxy-phenyl]-pyridin-2-ylamine, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, to pharmaceutical compositions containing such compounds and to the use of such compounds as nitric oxide synthase inhibitors in the treatment and prevention of central nervous system and other disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/03939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P25/00 A61K31/4418 A61K31/4427 C07D213/73 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 34919 A (LOWE JOHN ADAMS III ;PFIZER PROD INC (US); NOWAKOWSKI JOLANTA (US)) 13 August 1998 (1998-08-13) cited in the application Formula (I) examples 1,2,84,85	1,2,5-13
X	US 6 235 747 B1 (WHITTLE PETER J ET AL) 22 May 2001 (2001-05-22) cited in the application column 1, line 50 -column 3, line 28	1,3,4, 7-12
X	WO 00 71107 A (LOWE JOHN ADAMS III ;PFIZER PROD INC (US); SALTARELLI MARIO DAVID) 30 November 2000 (2000-11-30) Formula (IV), p. 21 page 24, line 22	1,2,5-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 2002

Date of mailing of the international search report

15/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/03939

99

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 8,10,12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/03939

24
190

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9834919	A	13-08-1998	AP 833 A	10-05-2000
			AU 744313 B2	21-02-2002
			AU 5572798 A	26-08-1998
			BG 103633 A	30-11-2000
			BR 9811093 A	18-07-2000
			CN 1246848 T	08-03-2000
			EP 0958282 A1	24-11-1999
			HR 980069 A1	31-12-1998
			HU 0000762 A2	28-09-2000
			WO 9834919 A1	13-08-1998
			JP 2000509408 T	25-07-2000
			NO 993823 A	09-08-1999
			NZ 336623 A	24-11-2000
			PL 335161 A1	10-04-2000
			SK 101199 A3	09-10-2000
			TR 9901917 T2	21-12-1999
			TW 458969 B	11-10-2001
			US 2001007873 A1	12-07-2001
			ZA 9801017 A	10-08-1999
US 6235747	B1	22-05-2001	US 2001034348 A1	25-10-2001
			AP 677 A	25-09-1998
			AU 729129 B2	25-01-2001
			AU 1554897 A	22-10-1997
			BG 102872 A	30-11-1999
			BR 9708386 A	03-08-1999
			CA 2250372 A1	09-10-1997
			CN 1215391 A	28-04-1999
			CZ 9802614 A3	11-08-1999
			EP 0891332 A1	20-01-1999
			HR 970174 A1	31-12-2000
			HU 9902455 A2	29-11-1999
			WO 9736871 A1	09-10-1997
			JP 11510513 T	14-09-1999
			KR 2000005127 A	25-01-2000
			NO 984516 A	28-09-1998
			NZ 326874 A	28-01-2000
			PL 329195 A1	15-03-1999
			SK 113998 A3	10-05-2001
			TR 9801930 T2	21-12-1998
			TW 438793 B	07-06-2001
			ZA 9702689 A	28-09-1998
WO 0071107	A	30-11-2000	AU 2935300 A	12-12-2000
			BG 6208 A	30-09-2002
			BR 0010820 A	05-03-2002
			EP 1178784 A1	13-02-2002
			WO 0071107 A2	30-11-2000
			NO 20015651 A	18-01-2002
			TR 200103351 T2	21-06-2002

Fecha:



Folio 181

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	04-21035
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/03939
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	517
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

01 ABR. 2004

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202060