

81



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-118771

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA Y SU USO COMO FARMACOS.

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Noviembre de 2006

P2006/000256

06/256 L

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-116771- -00000-0000
Fec: 2005-11-23 17:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYI
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION
Folio: 234

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **S LICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3 **REPRESENTANTE APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta TP 74.295

4 **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001554 Fecha Mayo 17, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/115985 Fecha Diciembre 8, 2005

6 **Título (54)** NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA Y SU USO COMO FARMACOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 213/73, 413/04, 401/04, A61K 31/5377, 31/44, A61P 15/00, 25/00, C07D 417/04.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	Mayo 27, 2004	0411891.5
	GB	Junio 3, 2004	0412463.2

9 **Comprobante de pago No.** 06-89.390 **Fecha** Noviembre 21, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**☒

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. Búsqueda Internacional

11

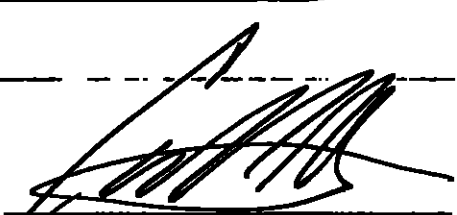
FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/001554**CHARLOTTE MOIRA NORFOR ALLERTON**

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

ANDREW SIMON COOK

Eatern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID HEPWORTH

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

DUNCAN CHARLES MILLER

Ramsgate Road,
Sándwich, Kent, CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,390
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118771- -00000-0000
Fec: 2006-11-23 17:34:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTENII
Ere: 379 FASENACIONALI
Adi 411 PRESENTACION Folios: 234

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198879	20/11/2006	6,226,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER 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, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

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 6. 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. G210434
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 archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de mayo de 2003

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 5A-35 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 636-6200
FAX: +57-1 638-5201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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.

Poder

El suscrito,

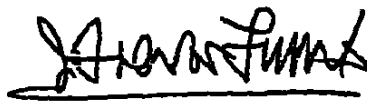
Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

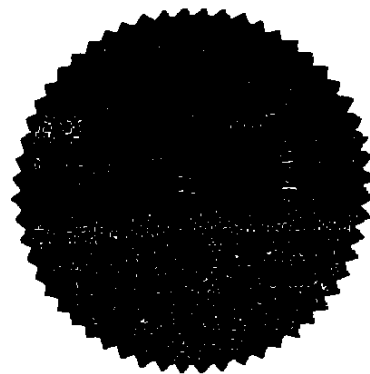
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, 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.

Signature/Firma:



Date/Fecha: July 14, 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, 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 Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, 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):

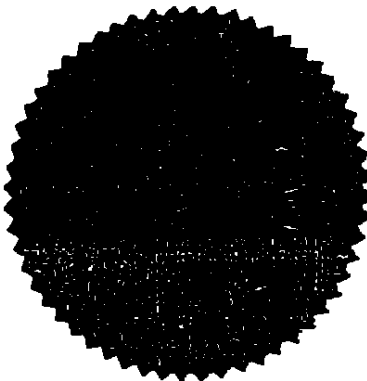
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENCALL 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/timbre de

5. at London/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/nous No G210434

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



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. Bowden', written over a horizontal line.

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.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por .PFIZER INC, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER INC, todo nuestro derecho título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA Y SU USO COMO FARMACOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por - el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,
PFIZER LTD.

(Fdo). DAVID J. WOOD

Sándwich, Kent, England, 29 de marzo de 2005 — DAVID J. WOOD,
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO EUROPEO DE PATENTES

Presentado ante mí por Servicios Consulares Blair
en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire el 22 de septiembre de 2006.

Stephen Finn
Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del. Norte Este es documento público
2. Ha sido firmado por Stephen David Finn
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público Certificado
5. En Londres
6. El 25 de septiembre de 2006
7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.
8. Número H148422
9. Sello/Estampilla
(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
10. Firma
(Fdo) R. Bawden
Por el secretario de Estado
Mancomunidad)

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER LIMITED., sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER LIMITED, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA Y SU USO COMO FARMACOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

(Fdo) Charlotte Moira Norfor ALLERTON

Sandwich Kent, England 29 de Marzo 2005 - Charlotte Moira Norfor ALLERTON

(Fdo) Andrew Simon COOK

Sandwich Kent, England 29 de Marzo 2005 - Andrew Simon COOK

Sandwich Kent, England -

David HEPWORTH

(Fdo) Duncan Charles MILLER

Sandwich Kent, England 29 de Marzo 2005 - Duncan Charles MILLER

Presentado ante mí por Servicios Consulares Blair
en 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire el 22 de septiembre de 2006.

Stephen Finn

Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del. Norte Este es documento público

2. Ha sido firmado por Stephen David Finn

3. Actuando en calidad de Notario Público

4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público Certificado

5. En Londres

6. El 25 de septiembre de 2006

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número H148421

**9. Sello/Estampilla
(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad)**

**10. Firma
(Fdo) R. Bawden
Por el secretario de Estado**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER LIMITED., sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER LIMITED, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **NUEVOS DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA Y SU USO COMO FARMACOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmo de mi puño y letra,

Sandwich Kent, England de Marzo 2005 - Charlotte Moira Norfor Allerton

Sandwich Kent, England de Marzo 2005 - Andrew Simon Cook

(Fdo) David Hepworth
Sandwich Kent, England - 25 de Marzo 2005 - David Hepworth

Sandwich Kent, England de Marzo 2005 – Duncan Charles Miller

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

NEW AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

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 INC. in accordance with this assignment.

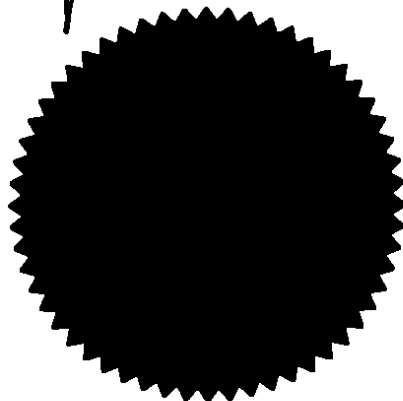
In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

D.J. Wood
Sandwich, Kent, England. 24 March 2005 - DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 22nd day of September 2006

[Signature]
Stephen Finn
Notary Public



5632

5

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 Stephen David Finn
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

5. at London/à Londres
6. the/le 25 September 2006

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 **H148422**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



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

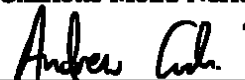
If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **NEW AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS** 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 LIMITED** in accordance with this assignment.

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


Sandwich, Kent, England. 27 March 2005 - Charlotte Moira Norfor ALLERTON

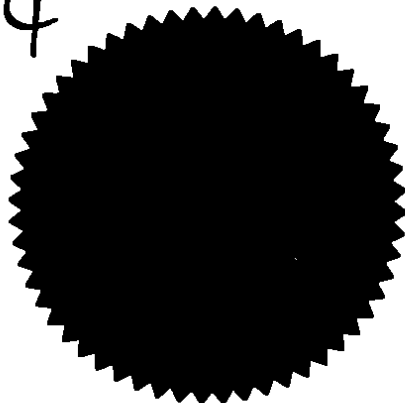

Sandwich, Kent, England. 27 March 2005 - Andrew Simon COOK

Groton, Connecticut, USA. March 2005 - David Hepworth


Sandwich, Kent, England. 27 March 2005 - Duncan Charles MILLER

Presented before me by Blair Consular Services
at 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire
This 22nd day of September 2006


Stephen Finn
Notary Public



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 **Stephea David Flinn**
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

5. at London/L Londres
6. the/le **25 September 2006**

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 **H148421**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Rawden**



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in NEW AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS 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 LIMITED in accordance with this assignment.

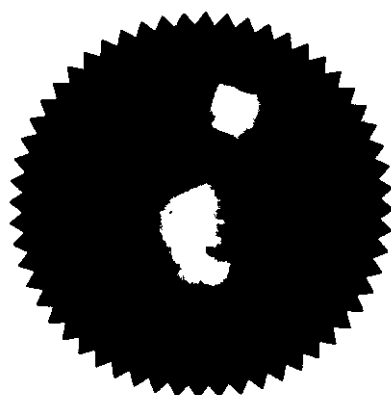
In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Sandwich, Kent, England. March 2005 - Charlotte Moira Norfor ALLERTON

Sandwich, Kent, England. March 2005 - Andrew Simon COOK

Groton, Connecticut, USA.  March 2005 - David Hepworth

Sandwich, Kent, England. March 2005 - Duncan Charles MILLER



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115985 A1

(51) International Patent Classification: C07D 213/73,
413A14, 401A04, A61K 31/5377, 31A427, 31A44, A61P
15/00, 15/00, C07D 417A04

[GB/GB]; Pfizer Global Research & Development, Ram-
gate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001554

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and De-
velopment, Ramgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ
(GB).

(22) International Filing Date: 17 May 2005 (17.05.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NL, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0411891.5 27 May 2004 (27.05.2004) GB
0413463.2 3 June 2004 (03.06.2004) GB

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors and

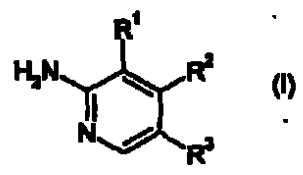
(73) Inventors/Applicants (for US only): ALLHARTON, Char-
lotte, Moira, Nurfor [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). CXXOK, Andrew, Simon [GB/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Chilton,
CT 06340 (US). HUPWORTH, David [GB/GB]; Pfizer
Global Research and Development, Ramgate Road, Sand-
wich, Kent CT13 9NJ (GB). MILLER, Duncan, Charles

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.

WO 2005/115985 A1

(54) Title: AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AS SELECTIVE DOPAMINE D3 AGONISTS

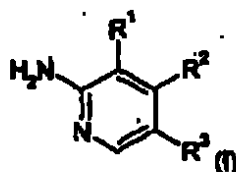


(57) Abstract: The present invention provides for compounds of formula (I) which are a class of dopamine agonists, more particularly a class of agonists that are selective for D3 over D2. These compounds are useful for the treatment and/or prevention of sexual dysfunction, for example female sexual dysfunction (FSD), in particular female sexual arousal disorder (FSAD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex), female orgasmic disorder (FOD; inability to achieve orgasm); and male sexual dysfunction, in particular male erectile dysfunction (MED). Male sexual dysfunction as referred to herein is meant to include ejaculatory disorders such as premature ejaculation, anorgasmia (inability to achieve orgasm) or desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex). These compounds are also useful in treating neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disorders.

171

The present invention relates to a class of dopamine agonists, more particularly a class of agonists that are selective for D3 over D2. These compounds are useful for the treatment and/or prevention of sexual dysfunction, for example female sexual dysfunction (FSD), in particular female sexual arousal disorder (FSAD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex), female orgasmic disorder (FOD; inability to achieve orgasm); and male sexual dysfunction, in particular male erectile dysfunction (MED). Male sexual dysfunction as referred to herein is meant to include ejaculatory disorders such as premature ejaculation, anorgasmia (inability to achieve orgasm) or desire disorders such as hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex). These compounds are also useful in treating neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disorders.

The present invention provides for compounds of formula (I):

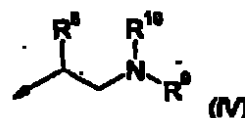
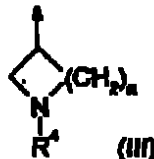
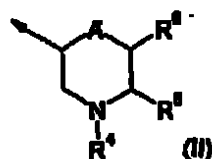


15 wherein:

R¹ is selected from H and (C₁-C₆)alkyl;

R² is selected from H and (C₁-C₆)alkyl;

R³ is selected from:



wherein:

A represents O, S or CH₂;

n is 1 or 2;

R⁴ is selected from H and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from (C₁-C₆)alkyl, OR⁷, phenyl, substituted phenyl and heteroaryl;

R⁵ is selected from H and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 OR⁷ groups;

R⁶ is selected from H and (C₁-C₆)alkyl;

R⁷ is selected from H and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with a phenyl, or a substituted phenyl group;

R⁸ is selected from H, methyl, ethyl, methoxy, and ethoxy;

R⁹ represents (C₁-C₆)alkyl; and

R¹⁰ is selected from H and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from OR⁷, phenyl or substituted phenyl;

wherein heteroaryl means a 5 to 7 membered aromatic ring, containing from 1 to 4 heteroatoms, said heteroatoms each independently selected from O, S and N; said heteroaryl may be optionally substituted with 1 or more substituents each independently selected from (C₁-C₆)alkyl, halo and OR⁷, each substituent may be the same or different; and

wherein substituted phenyl means phenyl substituted with 1 or more substituents each independently selected from (C₁-C₆)alkyl, halo and OR⁷, each substituent may be the same or different;

10 with the proviso that

when R¹ and R² are H, R³ is moiety (II), A is O, R⁵ is H or (C₁-C₆)alkyl, and R⁶ is H or (C₁-C₆)alkyl, then R⁴ cannot be n-propyl;

and pharmaceutically acceptable salts, solvate, polymorphs and prodrugs thereof.

15 Unless otherwise indicated, (C₁-C₆)alkyl may be straight chain or branched.

Suitable heteroaryl groups include pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl and pyrazinyl.

Unless otherwise indicated, the term halo means fluoro, chloro, bromo or iodo.

20

Unless otherwise indicated, the term substituted means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternatives groups, the selected groups may be the same or different.

25 The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include the acid addition and the base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, 30 camylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and 35 xinofoate salts.

Hemisalts of acids may also be formed, for example, hemisulphate.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by

40 Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula I may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula I with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula I or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula I to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column;

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the formula (I) include the hydrates thereof.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

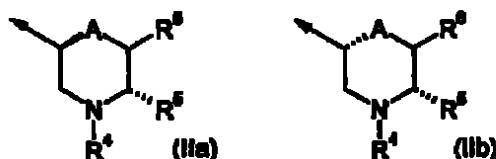
When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Hereinafter all references to compounds of formula I include references to the salts and solvates thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula I as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula I.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartarate or *DL*-arginine.

A compound of the formula (I) contains one or more asymmetric carbon atoms and therefore exists in two or more stereoisomeric forms. Furthermore, the skilled person will understand that moiety (II) encompasses all stereoisomeric and diastereoisomeric forms, in particular:



Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of the formula (I) may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

21

Certain isotopically-labelled compounds of formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may 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.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

The following embodiments of the invention are particularly favoured:

Preferably R^1 is selected from H, methyl and ethyl
More preferably R^1 is selected from H and methyl
Most preferably R^1 is H.

Preferably R^2 is selected from H, methyl and ethyl
More preferably R^2 is selected from H and methyl
Most preferably R^2 is H.

When R^3 is moiety (II):

Molecules (IIa) and (IIb) are preferred.

Preferably A is O or CH_2
More preferably A is O

Preferably R^4 is (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with a phenyl or a substituted phenyl group.
More preferably R^4 is (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with phenyl
Even more preferably R^4 is selected from methyl, ethyl, n-propyl or n-butyl

Most preferably R^4 is selected from methyl, ethyl, and n-propyl

In a first preferred embodiment, R^5 is selected from H and (C_1-C_4) alkyl; wherein said (C_1-C_4) alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 OR^7 groups

More preferably R^5 is selected from H, methyl and ethyl; wherein said methyl and said ethyl may be optionally substituted with an OR^7 group

Most preferably R^5 is selected from H, methyl and ethyl.

In a second preferred embodiment, R^5 is (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with 1 or 2 OR^7 groups

More preferably R^5 is selected from methyl and ethyl; wherein said methyl and said ethyl may be optionally substituted with an OR^7 group.

Most preferably R^5 is selected from methyl and ethyl.

Preferably R^6 is selected from H, methyl and ethyl

More preferably R^6 is selected from H and methyl

Most preferably R^6 is H

Preferably R^7 is selected from H and (C_1-C_4) alkyl; wherein said (C_1-C_4) alkyl is optionally substituted with 1 or 2 phenyl or substituted phenyl groups

More preferably R^7 is selected from H, methyl and ethyl; wherein said methyl and said ethyl are optionally substituted with a phenyl group

Most preferably R^7 is selected from H and (CH_2) phenyl

When R^3 is moiety (III):

Preferably n is 1

Preferably R^4 represents (C_1-C_4) alkyl, optionally substituted by 1 or 2 phenyl, substituted phenyl or heteroaryl groups.

More preferably R^4 represents ethyl, propyl or butyl, said groups being optionally substituted by a phenyl group.

Most preferably R^4 represents ethyl or propyl, said groups being optionally substituted by a phenyl group.

When R^3 is moiety (IV):

Preferably R^8 is selected from H, methyl and methoxy.

More preferably R^8 is selected from H and methoxy.

Most preferably R^8 is H.

Preferably R^9 is selected from (C_1-C_4) alkyl.

More preferably R^9 is selected from methyl, ethyl and n-propyl.

Most preferably R^9 is n-propyl.

Preferably R^{10} is selected from H and (C_1-C_3) alkyl; wherein said (C_1-C_3) alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 OR^7 or phenyl groups.

5 More preferably R^{10} is selected from H and methyl.

Most preferably R^{10} is H.

Preferably R^3 is selected from moieties (II) and (III)

More preferably R^3 is selected from moieties (IIa), (IIb), and (III)

10 Most preferably R^3 is selected from moieties (IIa) and (IIb).

Preferably heteroaryl is a 5 or 6 membered aromatic ring, containing from 1 to 3 heteroatoms, said heteroatom independently selected from O and N;

More preferably heteroaryl is a 5 or 6 membered aromatic ring, containing from 1 to 2 nitrogen atoms.

5

Particularly preferred are compounds (and salts thereof) of the present invention are exemplified herein; more preferred are:

5-(Morpholin-2-yl)pyridin-2-amine (Example 2);

20 5-[4-(3-Phenylpropyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine (Example 3);

5-[(2R, 5S)-5-Methylmorpholin-2-yl]pyridine-2-amine (Example 7a);

5-[(2S,5S)-5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine (Example 9);

5-[(2S,5S)-4-Butyl-5-methylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine (Example 10);

5-[(2R,5S)-5-[(Benzyloxy)methyl]-4-propylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine (Example 13);

25 [6-(6-Aminopyridin-3-yl)-4-propylmorpholin-3-yl]methanol (Example 14);

4-Methyl-5-(4-Propylmorpholin-2-yl)pyridin-2-amine (Examples 18 & 19);

5-[(2S,5S)-4,5-Diethylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine (Example 21);

5-[(2R,5S)-4,5-Diethylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine (Example 22);

30 5-[(2R,5S)-4-ethyl-5-methylmorpholin-2-yl]-pyridin-2-ylamine (Example 25).

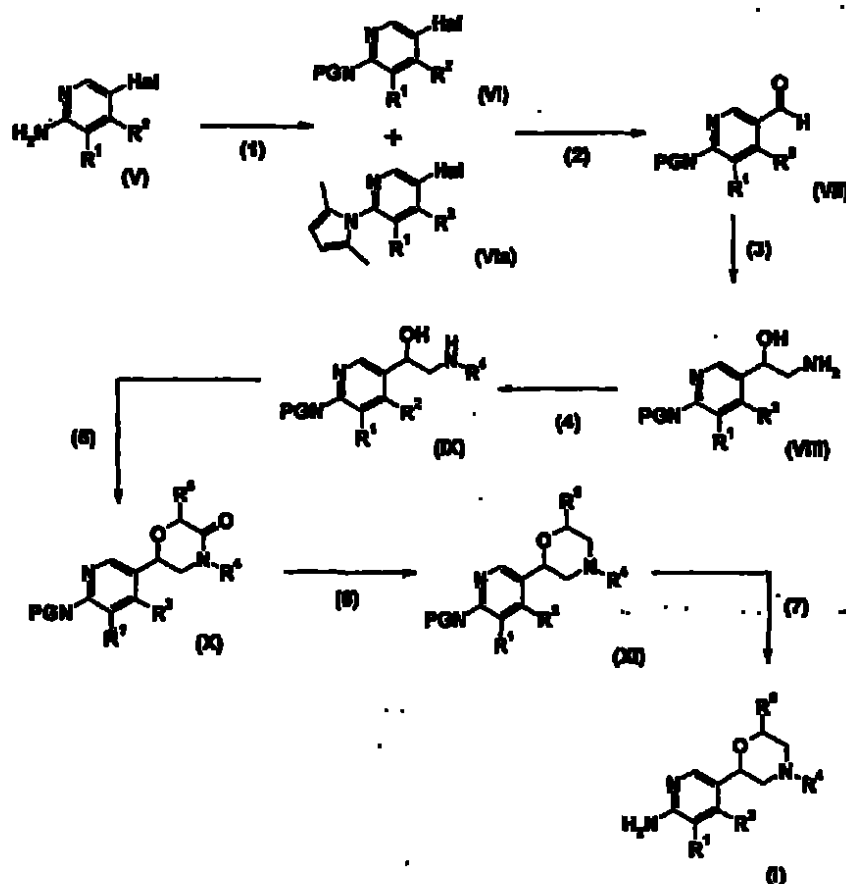
In an alternative embodiment, the invention additionally comprises the compounds (+)-5-(4-propylmorpholin-2-yl)-1,3-thiazol-2-amine and (-)-5-(4-propylmorpholin-2-yl)-1,3-thiazol-2-amine (Examples 26 and 27).

35 Compounds of the invention may be prepared, in known manner, in a variety of ways. The routes below illustrate methods of synthesising compounds of formula (I); the skilled man will appreciate that other methods may be equally as practicable.

Throughout the schemes the protected nitrogen of the 2-aminopyridine group is signified as PGN, and Hal
40 represents a halogen selected from Cl, Br, or I.

8

Compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined above, and R^5 , R^6 and A are as described herein, may be prepared according to reaction scheme 1.



Scheme 1

5 Reaction Step 1. Aminopyridine protection

Compounds of formula (V), wherein, for example, NPG is the 2,5-dimethylpyrrole system [as described in *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1984, 2801-2807, and as illustrated by the compound of formula (Via)], may be introduced through reaction of an aminopyridine of formula (V) with 1-2 equivalents of 2,5-hexanedione in toluene at reflux with azeotropic removal of water and an acid catalyst, such as para-toluenesulfonic acid.

Reaction Step 2. Halide to aldehyde

15 Aromatic halide of formula (VI) may be converted into aldehydes of formula (VII) by, for example, generation of an organometallic reagent from a halogenated pyridine of formula (VI), followed by reaction with a formylating agent such as dimethylformamide or morpholine-4-carbaldehyde.

Suitable organometallic pyridine derivatives include Grignard (organomagnesium) or organolithium reagents, which may be prepared from the bromide (or iodide) by halogen-metal exchange. Typical conditions comprise addition of isopropylmagnesium chloride (or butyllithium) to the bromide (VI) in an anhydrous ethereal solvent such as tetrahydrofuran at room temperature (may require heating in certain cases when isopropylmagnesium chloride is used as the metallating agent) or below (e.g. -78 °C when

butyllithium is used) to perform the halogen metal exchange reaction, followed by addition of the formylating agent at 0 °C or lower.

Reaction Step 3. Conversion of aldehyde to aminoalcohol

Compounds of formula (VII) may be prepared by reaction of an aldehyde of formula (VI) with a cyanide source, such as potassium cyanide or trimethylsilylcyanide, or with nitromethane and a base, such as sodium hydroxide, to form an intermediate adduct which may be reduced by treatment with borane, lithium aluminium hydride or hydrogenation in an ethereal solvent. Typical conditions comprise reacting 1.0 equivalents of aldehyde in 1.5 equivalents of 3M HCl with sodium sulfite (1.5 equivalents) followed by potassium cyanide (1.5 equivalents) at room temperature. The resulting cyanohydrin intermediate is then reduced by treatment with 1.2-3.0 equivalents of borane in THF at reflux, followed by treatment with a strong acid to hydrolyse the initially formed boron complex of the product. The skilled person will be aware that other non-acidic methods are available for breaking the boron complex e.g. treatment with diethanolamine.

Reaction Step 4. Reductive amination

Compounds of formula (IX) may be prepared from compounds of formula (VIII) by employing standard amide bond forming conditions followed by reduction of the intermediate amide with a hydride reducing agent such as borane or lithium aluminium hydride.

For example, acid chlorides in the presence of a suitable base such as triethylamine or 4-methylmorpholine may be used for the amide forming stage. Typical reaction conditions comprise 1.0 equivalents of amine (VIII), 1.2-2.0 equivalents of base (preferably triethylamine), 1.1-1.3 equivalents of acid chloride in dichloromethane at 25°C. Reducing agents such as borane or lithium aluminium hydride can be used for the amide reduction stage. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of amide, 1.2-3.0 equivalents of borane in THF at reflux, followed by treatment with a strong acid to hydrolyse the initially formed boron complex of the product. The skilled person will be aware that other non-acidic methods are available for breaking the boron complex e.g. treatment with diethanolamine.

Compounds of formula (IX) can also be made by reductive amination of compounds of formula (VIII) with a suitable aldehyde (1 equivalent or more) in the presence of a hydride reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride (1 equivalent or more) in an alcoholic solvent such as ethanol at room temperature.

Reaction Step 5. Morpholine formation

Compounds of formula (X) may be prepared by reaction of compounds of formula (IX) with chloroacetyl chloride or 2-substituted α -chloroacyl chlorides (such as 2-chloropropionyl chloride or 2-chlorobutyryl chloride) in the presence of a base such as triethylamine, sodium carbonate or potassium hydroxide. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of amine (IX), 1.0-1.3 equivalents of acid chloride, 1.2-2.0

equivalents of triethylamine in dichloromethane at 25°C, the crude reaction mixture is then dissolved in IPA with 1.2-3.0 equivalents of aqueous potassium hydroxide.

Reaction Step 6. Morpholinone reduction

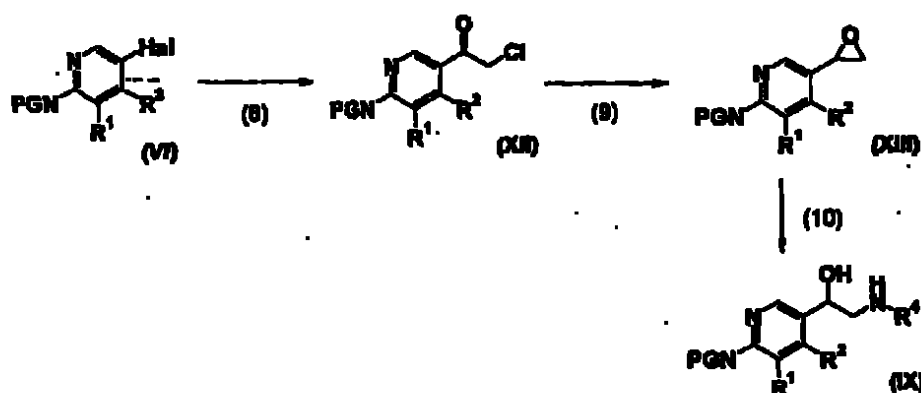
- 5 Compounds of formula (XI) may be prepared by reaction of compounds of formula (X) with reducing agents such as borane or lithium aluminium hydride. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of amide (X), 1.2-3.0 equivalents of borane in THF at reflux, followed by treatment with a strong acid to hydrolyse the initially formed boron complex. The skilled person will be aware that other non-acidic methods are
- 10 available for breaking the boron complex e.g. treatment with diethanolamine.

Reaction Step 7. Aminopyridine deprotection

- Compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (XI) by deprotection. The nature
- 15 of this reaction will depend upon the protecting group selected for use.

For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group it may be deprotected by treatment with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (XI) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux

- 20 Alternatively, compounds of formula (IX), wherein R¹, R², and R⁴ are as defined above, may be prepared according to reaction scheme 2.



Scheme 2

Reaction Step 8. Halide to chloroketone

- 25 Chloroketones of formula (XII) may be formed from halides of formula (VI) via generation of a reactive organometallic intermediate. Suitable organometallic pyridine derivatives include Grignard (organomagnesium) or organolithium reagents, which may be prepared from the bromide (or iodide) by halogen-metal exchange. Thus, treatment of (VI) with 1.1 (or more) equivalents of butyllithium in an
- 30 ethereal solvent such as *tert*-butylmethyl ether at low temperature (-78 °C) affords an organometallic intermediate which can then be treated with 2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide to provide chloroketones of formula (XII).

Reaction Step 9. Chloroketone to epoxide

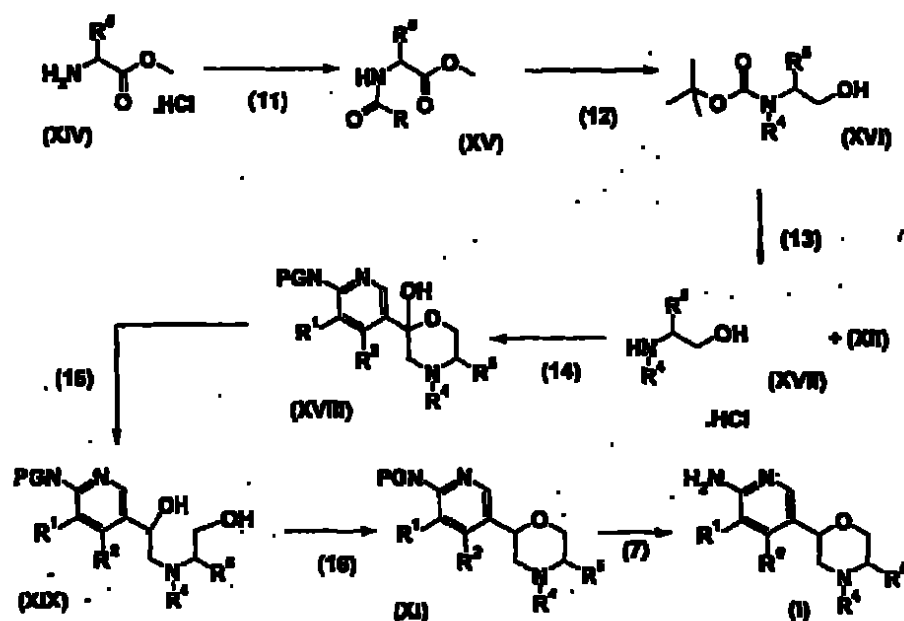
Chloroketones of formula (XII) may be converted in epoxides of formula (XIII) via reduction to an intermediate chlorohydrin and base promoted epoxide formation. Thus, reaction of (XII) with sodium borohydride (0.3 equivalents or more) in dioxan with subsequent treatment with excess sodium hydroxide solution affords epoxides of formula (XIII).

Enantiomerically pure, or enantiomerically enriched epoxides of formula (XIII) may be obtained by employing an asymmetric reducing agent. For example, reaction of chloroketones of general formula (XII) with (-)- β -chlorodisopinocampheylborane (1.5 or more equivalents) in tetrahydrofuran at low temperature (e.g. -30°C) and subsequent treatment of the intermediate chlorohydrin with sodium hydroxide affords enantiomerically enriched epoxides of formula (XIII).

Reaction Step 10. Epoxide opening

Epoxides of formula (XIII) when heated with suitable primary amines in an inert solvent such as DMSO at 90°C afford compounds of formula (IX).

Compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^4 , and R^5 are as defined above, and R^3 , R^6 and A are as described herein, may be prepared according to reaction scheme 3.



Scheme 3

Reaction Step 11. Amide formation

Compounds of the formula (XV) may be prepared by reacting an amino acid ester of the formula (XIV) with acid chlorides ($R=(C_1-C_6)\text{alkyl}$) in the presence of a suitable base such as triethylamine and 4-methylmorpholine (or other suitable amide bond forming conditions). Typical reaction conditions comprise 1 equivalent amino acid ester (XIV), 1 equivalent of acid chloride and 3 equivalents of base in dichloromethane at 25°C . Examples of compounds of formula (XV) are also commercially available.

Reaction Step 12. Amide and ester reduction then N-Boc formation

Compounds of the formula (XVI) may be prepared by reacting compounds of the formula (XV) with borane-THF complex, followed by treatment with a strong acid (e.g. 5M HCl) to hydrolyse the resulting boron complexes with the product. Other non-acidic methods are available for breaking the boron complex e.g. treatment with diethanolamine. This is followed by t-butyloxycarbonyl protection of the formed amine. Typical reaction conditions comprise 1 equivalent of the amide (XV) with 3 equivalents of BH₃-THF in THF at reflux, cooling, cautious addition of 6M aqueous HCl, and heating to reflux for a further 6h. Subsequent evaporation of solvent, redissolution in a methanol:water (8:1) mix, and addition of 5 equivalents of a base such as potassium hydroxide and 1.5 equivalents of di-tert-butyl dicarbonate, and stirring of the mixture for 72 hours.

Reaction Step 13 N-Boc deprotection

Compounds of the formula (XVII) may be prepared by reacting compounds of the formula (XVI) with an organic solution of HCl. Typical reaction conditions comprise 1 equivalent of the carbamate (XVI) and a 1-10 equivalents of a 4M solution of HCl in dioxan at 25°C. Examples of compounds of formula (XVII) are also commercially available.

Reaction Step 14. Chloroketone addition

Compounds of the formula (XVIII) may be prepared by reacting compounds of the formula (XVII) with an α -halo ketone of formula (XII), if necessary in the presence of a base such as triethylamine or 4-methylmorpholine. Typical conditions comprise 1 equivalent of the aminoalcohol (XVII) with 1-3 equivalents of triethylamine and 1 equivalent of a compound of formula (XII) at 65°C.

Reaction Step 15. Reduction to Diol

Morpholinol intermediates of formula (XVIII) can be reduced to diols of formula (XIX) by reaction with a hydride reducing agent such as sodium borohydride (1 equivalent or more) in an alcoholic solvent such as ethanol at room temperature.

Reaction Step 16. Morpholine ring closure

Diol compounds of formula (XIX) can be ring-closed to morpholine compounds of formula (XI) using a number of methods. For example treating a dichloromethane solution of (XIX) with excess-concentrated sulfuric acid at room temperature will effect cyclisation.

Alternatively, the ring closure may be effected using Mitsunobu-type conditions employing the using of 1.1 equivalents of a dialkyl azodicarboxylate reagent, such as diisopropyl azodicarboxylate (DIAD), and 1.1 equivalents of triphenylphosphine in an inert solvent such as tetrahydrofuran.

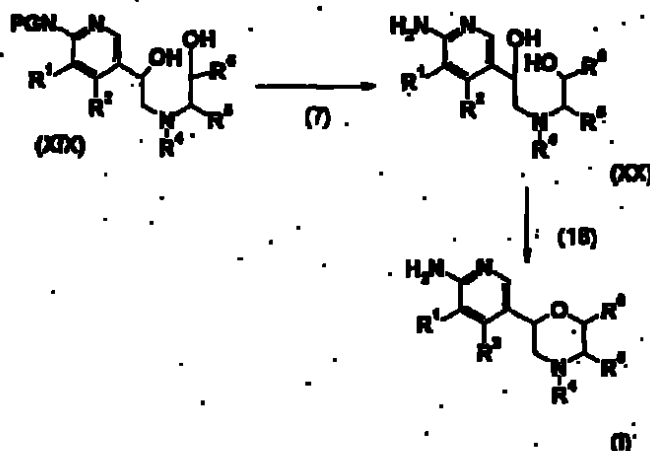
A further alternative is to use a sulfonylating agent, such as *p*-toluenesulfonylimidazole (1 equivalent) in the presence of strong base such as sodium hydride in an inert solvent such as tetrahydrofuran, as described in *Org. Lett.* 2004, 6(6), 1045-1047.

5 Reaction step 7. Aminopyridine deprotection

Compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (XI) by deprotection. The nature of this reaction will depend upon the protecting group selected for use.

- For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group it may be deprotected by treatment with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (XI) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux

Alternatively, in some cases it may prove advantageous to deprotect the aminopyridine group (PGN) prior to ring closure to form the morpholine group. This is most likely to be the case when acidic conditions are used to effect the cyclisation. In this instance, compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined above, and R^3 and A are as described herein, may be prepared from compounds of formula (XIX) according to reaction scheme 4.



Scheme 4

Reaction Step 7. Amino pyridine deprotection

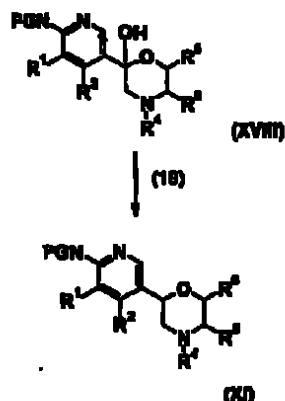
Compounds of formula (XX) may be prepared from compounds of formula (XIX) by deprotection. For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group it may deprotected by treatment with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (XIX) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux.

Reaction Step 18. Morpholine ring closure

Compounds of formula (I) may then be prepared by cyclisation of compounds of formula (XX) by treatment with acid. Typical conditions employ concentrated sulfuric acid and dichloromethane as solvent at room temperature or above.

Other methods, such as those described for Reaction Step 16 in scheme 3 may also be used to form the morpholine ring.

Scheme 5 describes an alternative method for conversion compounds of formula (XVIII) into compounds of formula (XI), wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined above.

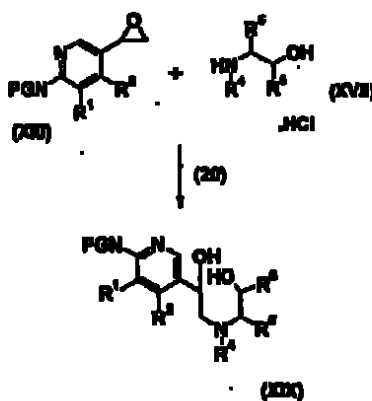


Scheme 5

Compounds of formula (XI) may be formed from compounds of the formula (XVIII) by reaction step 19 - reaction of a compound of formula (XVIII) with an hydride source such as triethylsilane and an acidic or Lewis acidic reagent such as trimethylsilyltriflate. Typical conditions comprise addition of 5 - 10 equivalents of triethylsilane to 1 equivalent of the morpholinol (XVIII) in dichloromethane at -78°C followed by addition of 2 equivalents of trimethylsilyltriflate.

Similarly, if the protecting group is absent from the compound of formula (XVIII), this process step provides an alternative route to compounds of formula (I).

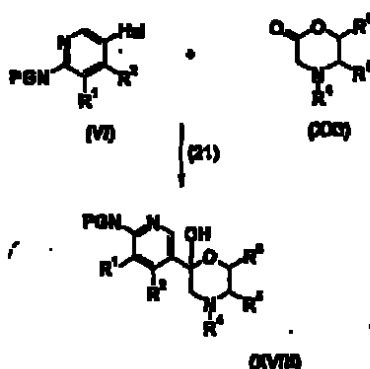
An alternative procedure for the formation of compounds of formula (XIX) is shown in Scheme 6, wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined above.



Scheme 6

Compounds of formula (XIX) may be derived by reaction step 20 - reaction of an amine of formula (XVII) with an epoxide of formula (XIII). The reaction is generally conducted in an inert solvent such as toluene or DMSO and at elevated temperature. Typical reaction conditions: involve heating (XIII) and (XVII) together in DMSO at 90°C .

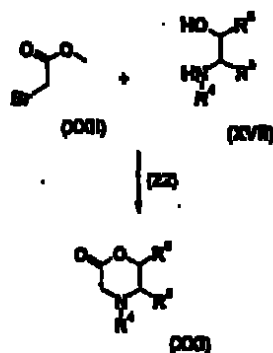
An alternative method for the synthesis of compounds of formula (XVIII) is shown in Scheme 7, wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined above.



Scheme 7

Compounds of formula (XVIII) may be prepared by reaction step 21 – reaction of an organometallic reagent generated from a halogenated pyridine compound of formula (VI), with a morpholinone compound of formula (XXI) (see scheme 8). Suitable organometallic pyridine derivatives include Grignard (organomagnesium) or organolithium reagents, which may be prepared from the bromide (or iodide) by halogen-metal exchange. Typical conditions comprise addition of isopropylmagnesium chloride (or butyllithium) to the bromide (VI) in an anhydrous ethereal solvent such as tetrahydrofuran at room temperature (may require heating in certain cases when isopropylmagnesium chloride is used as the metallating agent) or below (e.g. -78°C when butyllithium is used) to perform the halogen metal exchange reaction, followed by addition of the morpholinone (XXI) at 0°C or lower.

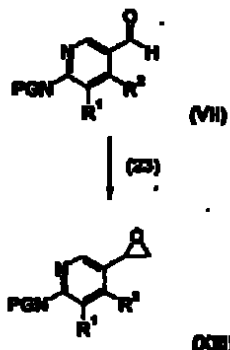
Morpholinone compounds of formula (XXI), wherein R^4 , R^5 and R^6 are as defined above, may be prepared as shown in Scheme 8



Scheme 8

Morpholinone compounds of formula (XXI) may be prepared by reaction step 22 – the reaction of an amino alcohol of formula (XVII) with an α -halo ester compound such as methyl bromoacetate (XXII) in the presence of a base such as triethylamine or 4-methylmorpholine. Typical conditions comprise 1 equivalent of the aminoalcohol (XVII) with 1-3 equivalents of triethylamine and 1 equivalent of methyl bromoacetate using toluene as solvent at room temperature or above. In some cases heating with azeotropic removal of methanol is required to achieve a good conversion to the desired product (XXI).

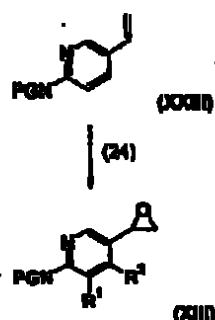
An alternative method for the synthesis of epoxides of formula (XIII), wherein R^1 and R^2 are as defined above, is shown in Scheme 9.



Scheme 9

Compounds of formula (XIII) may be prepared by reaction step 23 – reaction of an aldehyde of formula (VII) with a sulfur ylid reagent such as that generated from trimethylsulfonium iodide and a suitable base. Typical reaction conditions involve: reaction of trimethylsulfonium iodide (1 equivalent) with sodium hydride (1 equivalent) in DMSO at 0 °C followed by addition of the aldehyde (VII) and allowing the reaction to stand at room temperature.

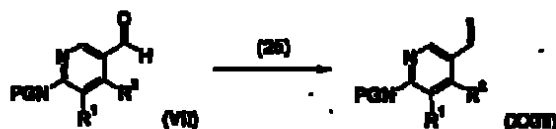
A further alternative method for the synthesis of epoxide compounds of formula (XIII), wherein R^1 and R^2 are as defined above, is shown in Scheme 10.



Scheme 10

Compounds of formula (XIII) may be prepared by reaction step 24 – treatment of an alkene of formula (XXIII) with an oxidizing agent such as *m*-chloroperbenzoic acid, or dimethyldioxirane. Typical reaction conditions comprise: reaction of 1 equivalent of alkene (XXIII) with 1-2 equivalents of *m*-chloroperbenzoic acid in dichloromethane at room temperature.

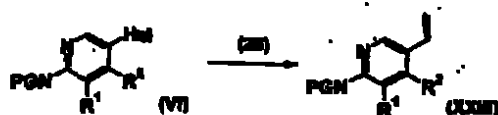
Alkenes of formula (XXIII), wherein R^1 and R^2 are as defined above, may be prepared according to scheme 11.



Scheme 11

Alkene compounds of formula (XXIII) may be prepared from aldehydes of formula (VI) by reaction step 25, a Wittig or similar olefination reaction. Typical reaction conditions involved treating 1 equivalent of aldehyde (VI) with 1-2 equivalents of the ylid generated from the reaction of equal molar quantities of methyl triphenylphosphonium iodide and butyllithium, in tetrahydrofuran and room temperature or below.

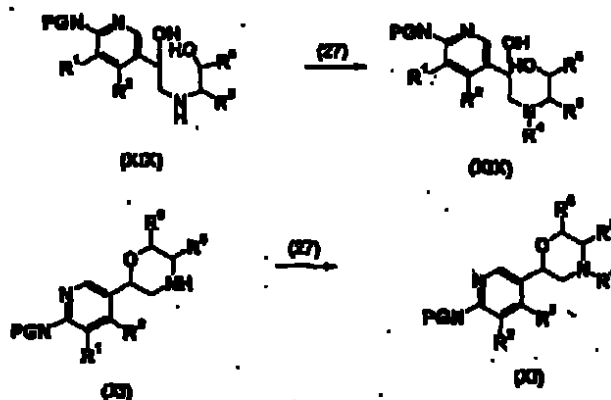
Alternatively, alkenes of formula (XXIII), wherein R^1 and R^2 are as defined above, may be prepared according to scheme 12.

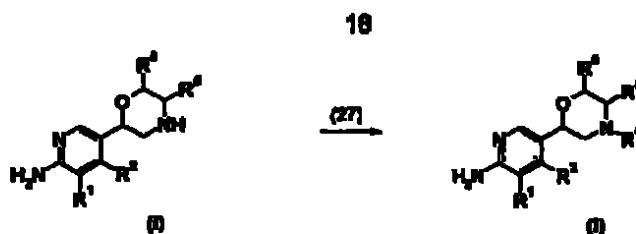


Scheme 12

Alkene compounds of formula (XXIII) may be prepared by reaction step 26 - a palladium catalysed vinylation reaction using halide compounds of formula (VI). Typical vinyl sources which may be used for this process include vinyltributylstannane, ethene gas (at high pressure), or a vinyl boronic acid. Many Pd(0) or Pd(II) catalysts are suitable for this transformation, such as Pd(PPh₃)₄. Typical conditions comprise: reaction of a halogenated pyridine of formula (VI) (1 equivalent) with ethylene gas (at high pressure e.g. 120 psi) in an acetonitrile solution, in the presence of a Pd- catalysts such as Pd(OAc)₂ (1.5 mol%), a phosphine ligand such as tri-*o*-tolylphosphine (5 mol%) and amine base, such as triethylamine (large excess) at elevated temperatures (e.g. 80 °C).

In the preparation of a compound of formula (I), it will be clear to those skilled in the art that the R^4 group (as defined above) may be introduced into any of several intermediates in the synthetic sequence. This is most conveniently achieved by reaction step 27, a reductive amination procedure. Examples of suitable intermediates for use in such a transformation are shown in Scheme 13, wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined above. Other intermediates useful in the preparation of compounds of formula I may be equally as practicable.



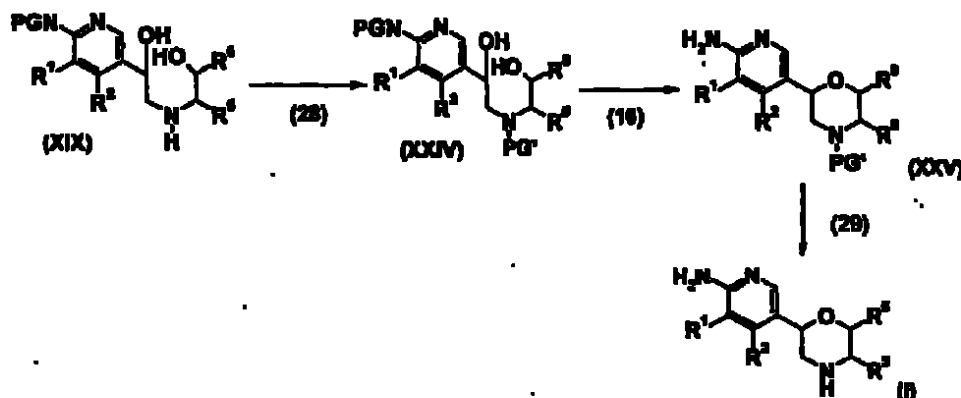


Scheme 13

A typical procedure comprises reacting 1 equivalent of secondary amine (such as (XIX), (XI), or (I), with 1 equivalent of an aldehyde in an inert solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane at room temperature, then addition of 1 equivalent (or more) of sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride.

In some instances, for example in the preparation of compounds of formula (I) wherein R^4 is H, R^3 and A are as defined herein and wherein R^1 , R^2 , R^5 and R^6 are as defined above, it may be advantageous to use a protecting group PG' prior to formation of the morpholine ring. This is illustrated in Scheme 14.

Any suitable nitrogen protecting group may be used (as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3rd Edition T. W. Greene and P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). A common nitrogen protecting group (PG') suitable for use herein is tert-butoxy carbonyl, which is readily removed by treatment with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrogen chloride in an organic solvent such as dichloromethane.



Scheme 14

Reaction Step 28. N-protection

A compound of formula (XXIV) may be prepared by reaction step 28 – N-protection. A compound of formula (XIX) (in which $R^4 = H$) is reacted with a nitrogen protecting agent, such as benzyl chloroformate to produce the protected compound. Typical reaction conditions involve: reaction of 1 equivalent of secondary amine (XIX) with (1 equivalent, or more) of benzyl chloroformate in an inert solvent such as dichloromethane, together with triethylamine (1 equivalent, or more) at room temperature.

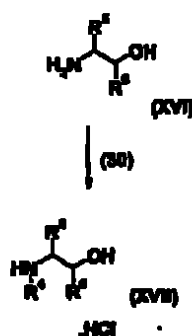
Reaction Step 16. Ring closure

Ring closure of diol (XXIV) to morpholine (XXV) may be accomplished using many of the methods previously described herein, see Reaction Step 18, scheme 3. Particularly suitable in this instance is a Mitsunobu-type ring closure reaction through the action of a dialkyl azodicarboxylate reagent (1.1 equivalent) plus triphenylphosphine (1.1 equivalent) in an inert solvent such as tetrahydrofuran at room temperature.

Reaction Step 29 protecting group removal

Compounds of formula (I) may be prepared by reaction step 29 – deprotection of morpholine (XXV), under conditions dependent upon the nature of the protecting group used. For example, if benzyloxycarbonyl is used as the protecting group then it may be removed by hydrogenolysis in an inert solvent such as ethanol with a palladium catalyst such as palladium on carbon, under hydrogen pressure of 1 atmosphere or greater. If the morpholine nitrogen is protected with a benzyl group it can be deprotected by transfer hydrogenation. Typical conditions involve treating one equivalent of compound of formula (XXV) with ammonium formate (10 equivalents) in ethanol and the presence of 10% palladium on carbon as catalyst (10% by weight), at reflux for 3 hours.

Compounds of formula (XVII), wherein R^4 , R^5 and R^6 are as defined above, may be prepared according to scheme 15.



Scheme 15

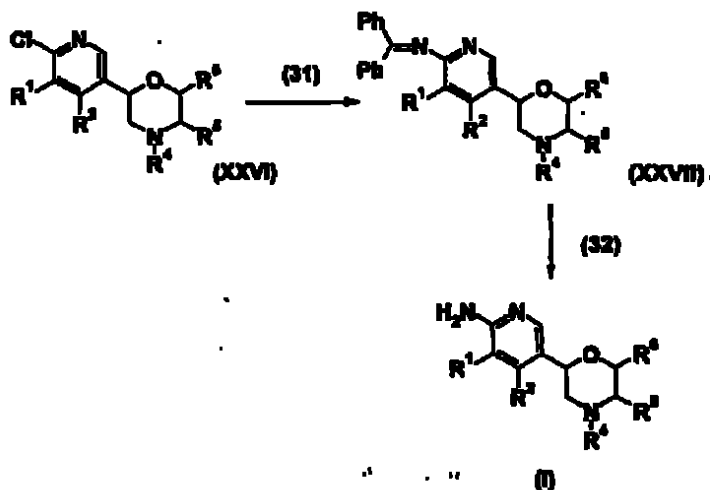
Compounds of formula (XVII) (where R^4 is not H) may be prepared by reaction step 30, a reductive amination procedure. Typical conditions involve: reaction of 1 equivalent of amino alcohol of formula (XVI) with 1.1 equivalents of an aldehyde in dichloromethane and the presence of dried 4Å molecular sieves at room temperature. After filtration and evaporation of the reaction mixture, the residue is redissolved in methanol and reacted with sodium borohydride (2 equivalents or more) at room temperature.

Alternatively the reductive amination can be accomplished in two steps via formation and then reduction of an intermediate amide, in a similar fashion to that described for Reaction Step 4 (Scheme 1) and in Reaction Steps 11 and 12 (scheme 3).

One skilled in the art will be aware that many amino alcohol compounds of formulas (XVI) and (XVII) are commercially available. Alternatively they may be prepared according to numerous methods known to

those skilled in the art, such as those described in *Tetrahedron* 2000, 56, 2561-2576 and references cited therein.

Compounds of formula (I), wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and R^6 are as defined above, and R^3 , R^8 and A are as described herein, may be prepared from chloropyridines of formula (XXVI) according to scheme 16.



Scheme 16

It will be clear to those skilled in the art that chloropyridine intermediates of formula (XXVI) are accessible through application of analogous synthetic methods to those previously described herein for the production of protected aminopyridine compounds of formula (XI).

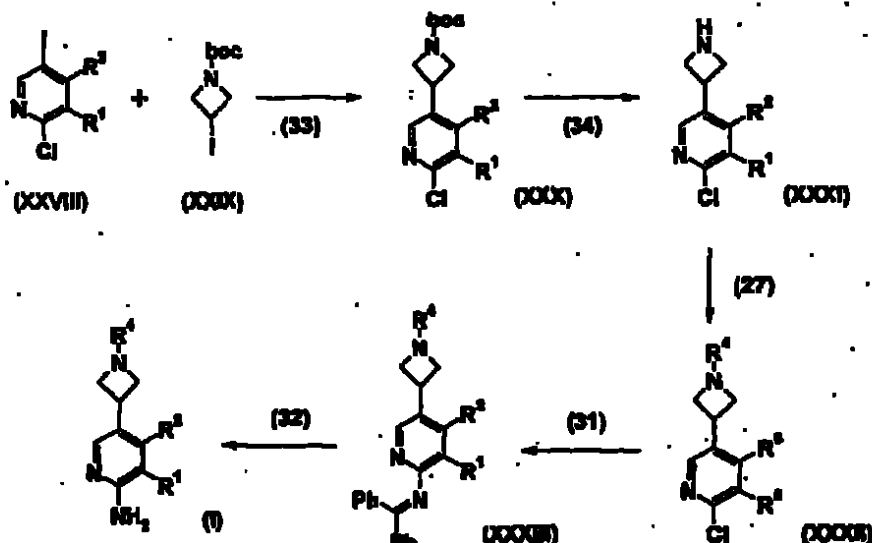
Reaction Step 31. Metal catalysed amination reaction

Compounds of formula (XXVII) may be prepared by reaction step 31, reaction of a compound of formula (XXVI) with benzophenone imine, in the presence of a suitable base and a metal catalyst, e.g. a Pd complex. Typical reaction conditions involve reacting chloropyridine (XXVI) (1 equivalent) with benzophenone imine (1.2 equivalents), sodium *tert*-butoxide (1.4 equivalents), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (1 mol%) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (3 mol%) in toluene at 80 to 120 °C.

Reaction Step 32. Benzophenone deprotection

Compounds of formula (XXVII) may be converted to compounds of formula (I) by hydrogenolysis (using an inert solvent and heterogeneous catalysis such as Pd on carbon at or above 1 atmosphere pressure of hydrogen), or alternatively by treatment with an aqueous acid e.g. 2M HCl in the presence of water and miscible organic solvent such as tetrahydrofuran or dioxan. Transfer hydrogenation may also be used to effect this transformation. Typical conditions involve treating one equivalent of compound of formula (XXVII) with ammonium formate (10 equivalents) in ethanol and the presence of 10% palladium on carbon as catalyst (10% by weight), at reflux for 3 hours.

Compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 and R^4 are as defined above and R^3 is as defined herein, may be prepared according to scheme 17.



Scheme 17

5 Reaction Step 33. Zinc/cu coupling

Compounds of formula (XXX) may be prepared by reacting compounds of the formula (XXXI) with Zn/Cu couple (or other activated Zn source) with sonication, followed by addition of a 2-chloro-4-iodopyridine and a suitable palladium catalyst and ligand, and heating to 70°C for 18 hours. Typical conditions comprise 1 equivalent of the azetidine (XXXI) with 40 wt% Zn/Cu couple in DMF with sonication at room temperature for 4 hours, followed by addition of 1.05 equivalents of the halogenated pyridine (VI), 0.05 equivalents of tri(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 0.1 equivalents of tri-*o*-furylphosphine and heating to 70 °C for 18 hours. Compounds of the formula (XXXI) may be prepared as described in Synlett, 4, 1988, 379.

15 Reaction Step 34 Boc deprotection

Compounds of formula (XXXI) may be prepared by reacting compounds of the formula (XXX) with a suitable acid, such as HCl or TFA in a suitable solvent such as dichloromethane or diethyl ether at room temperature or above, if necessary in the presence of a cation scavenger such as Et₃SiH. Typical conditions comprise 1 equivalent of the azetidine (XXX) with CH₂Cl₂ saturated with HCl gas at 0 °C then allowing to stand at room temperature overnight.

Reaction Step 27. Reductive amination

Compounds of formula (XXXII) may be prepared by reacting compounds of formula (XXXI) with 1-5 equivalents of the required aldehyde in a suitable solvent at room temperature in the presence of 1-5 equivalents of a suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran with the optional addition of acetic acid. Typical conditions comprise reacting 1 equivalent of the azetidine (XXXI) with 3.1

equivalents of the aldehyde and 3.1 equivalents of sodium triacetoxyborohydride in dichloromethane at room temperature for 18 hours.

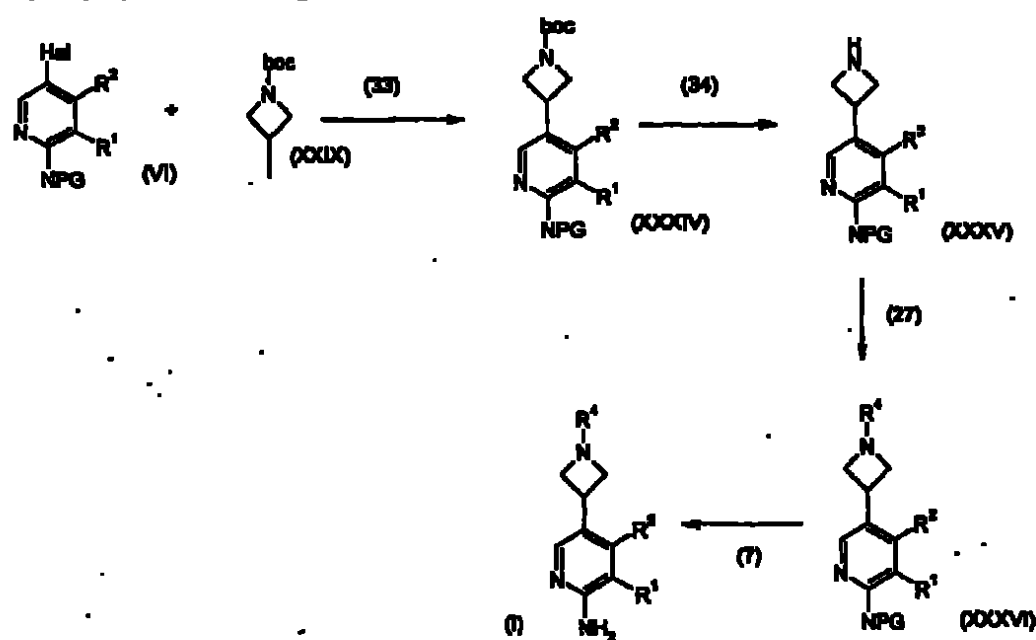
Reaction Step 31. Metal catalysed amination reaction

- 5 Compounds of formula (XXXII) may be converted to compounds of formula (I) via intermediates (XXXIII). Conversion of (XXXII) to (XXXIII) may be accomplished using benzophenone imine together with a suitable base and a metal catalyst, e.g. a Pd(0) complex. Typical reaction conditions involve reacting chloropyridine (XXXII) (1 equivalent) with benzophenone imine (1.2 equivalents), sodium *tert*-butoxide (1.4
- 10 equivalents), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (1 mol%) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (3 mol%) in toluene at 80 to 120 °C.

Reaction Step 32. Benzophenone deprotection

- 15 Compounds of formula (XXXIII) may be converted to compounds of formula (I) either by hydrogenolysis (using an inert solvent and heterogeneous catalysis such as Pd on carbon at or above 1 atmosphere pressure of hydrogen), or by treatment with an aqueous acid in the presence of a water miscible organic solvent such as tetrahydrofuran or dioxan. Transfer hydrogenation may also be used for effect this transformation. Typical conditions involve treating one equivalent of compound of formula (XXXIII) with
- 20 ammonium-formate (10 equivalents) in ethanol and the presence of 10% palladium on carbon as catalyst (10% by weight), at reflux for 3 hours.

Alternatively, compounds of formula (I), wherein R¹, R² and R⁴ are as defined above and R³ is as defined herein, may be prepared according to scheme 18.



Scheme 18

Reaction Step 33. Zincate coupling

Compounds of formula (XXXIV) may be prepared by reacting compounds of the formula (XXIX) with Zn/Cu couple (or other activated Zn source) with sonication, followed by addition of compounds of the formula (VI) and a suitable palladium catalyst and ligand, and heating to 70°C for 18 hours. Typical conditions comprise 1 equivalent of the azetidine (XXIX) with 40 wt% Zn/Cu couple in DMF with sonication at room temperature for 4 hours, followed by addition of 1.05 equivalents of the halogenated pyridine (VI), 0.05 equivalents of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 0.1 equivalents of tri-*o*-furylphosphine and heating to 70 °C for 18 hours. Compounds of the formula (XXIX) may be prepared as described in *Synlett*, 4, 1998, 379.

10 Reaction Step 34. N-Boc deprotection

Compounds of formula (XXXV) may be prepared by reacting compounds of the formula (XXXIV) with a suitable acid, such as HCl or TFA in a suitable solvent such as dichloromethane or diethyl ether at room temperature or above, if necessary in the presence of a cation scavenger such as Et₃SiH. Typical conditions comprise 1 equivalent of the azetidine (XXXIV) with CH₂Cl₂ saturated with HCl gas at 0 °C then allowing to stand at room temperature overnight.

Reaction Step 27. Reductive amination

20 Compounds of formula (XXXVI) may be prepared by reacting compounds of formula (XXXV) with 1-5 equivalents of the required aldehyde in a suitable solvent at room temperature in the presence of 1-5 equivalents of a suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran with the optional addition of acetic acid. Typical conditions comprise 1 equivalent of the azetidine (XXXV) with 3.1
25 equivalents of the aldehyde and 3.1 equivalents of sodium triacetoxyborohydride in dichloromethane at room temperature for 18 hours.

Reaction Step 7. Aminopyridine deprotection

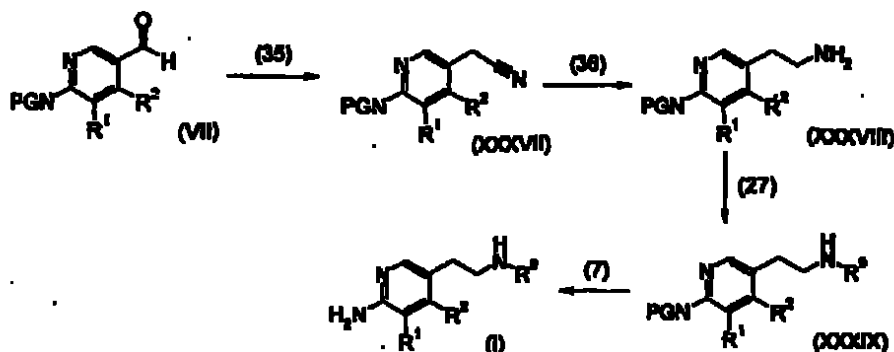
30 Compounds of formula (XXXVI) may be converted to compounds of formula (I) by deprotection. The nature of this reaction will depend upon the protecting group selected for use. For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group it may be deprotected by treatment with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (XXXVI) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux.

35

SCHEMES 19-29

Compounds of formula I wherein R³ is moiety IV and unless otherwise indicated R¹, R², R⁴, R⁵ and R¹⁰ are as defined above, may be prepared using methods described in Schemes 19-29.

24



Scheme 19

Reaction Step 35. Nitrile formation

5 Compounds of formula (VII) may be converted to nitrile compounds of formula (XXXVII) by reaction with tosylmethyl isocyanide (TosMic). Typical conditions involve: treating aldehyde (VII) (1 equivalent) with TosMic (1 equivalent) and potassium *tert*-butoxide (2 equivalents) in ethylene glycol dimethyl ether at -45 °C after a period of 30 minutes methanol is added and the reaction mixture allowed to reach room temperature.

Reaction Step 36. Nitrile reduction

Nitriles of formula (XXXVII) may be converted to amines of formula (XXXVIII) by reduction of the nitrile group. This reduction may be achieved through the action of a hydride reducing agent, such as lithium aluminium hydride, or sodium borohydride in the presence of a transition metal salt, such as NiCl₂ or CoCl₂. Alternatively the nitrile group may be reduced by hydrogenation with a transition metal catalyst such as Raney Nickel or Pd on carbon.

Typical conditions involve: reacting nitrile (XXXVII) (1 equivalent) with nickel chloride (1 equivalent) in methanol followed by cautious addition of sodium borohydride (3 equivalents or more) at 0 °C.

Reaction Step 27. Reductive amination.

The primary amines (XXXVIII) may be converted to compounds of formula (XXXIX) by a reductive amination procedure, by reaction with an aldehyde and hydride reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium borohydride

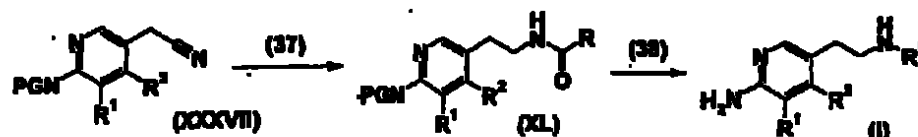
Typical conditions involve: reacting compounds of formula (XXXVIII) with a suitable aldehyde (1 equivalent or more) in the presence of a hydride reducing agent such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride (1 equivalent or more) in an alcoholic solvent such as ethanol.

Reaction Step 7. Aminopyridine deprotection

Compounds of formula (XXXIX) may be converted to compounds of formula (I) by using a reaction to deprotect the nitrogen of the aminopyridine group (PGN) to liberate the NH₂ in compounds (I). The nature of this reaction will depend upon the protecting group selected for use. For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group, it may be deprotected by treatment

with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (XXXIX) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux.

Alternatively, nitrile compounds of formula (XXXVII) may be converted into compounds of formula (I) as shown in Scheme 20.



Scheme 20

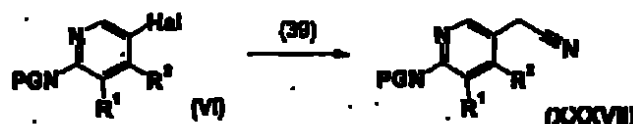
Reaction Step 37. Reductive acylation

The intermediates of formula (XXXVII) may be reduced e.g. with sodium borohydride and nickel chloride in the presence of an acylating agent, such as a carboxylic acid anhydride to afford amide intermediates of formula (XL). Typical conditions involve: reacting nitrile (XXXVII) (1 equivalent) with nickel chloride (1 equivalent) and a carboxylic acid anhydride (1 equivalents or more) in methanol followed by cautious addition of sodium borohydride (3 equivalents or more) at 0 °C.

Reaction Step 38. Amide reduction

Amides of general formula (XL) may be reduced to amines using borane or lithium aluminium hydride. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of amide (XL), 1.2-3.0 equivalents of borane in THF at reflux followed by heating in strong aqueous acid, such as 5M HCl. The resulting amine intermediates may then be deprotected to give the aminopyridine compounds of formula (I), as previously described in Reaction Step 7.

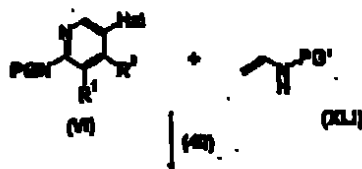
An alternative preparation of nitrile compounds of formula (XXXVII) is shown in Scheme 21.

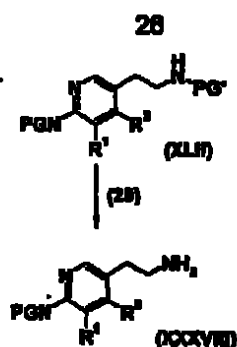


Scheme 21

Compounds of formula (XXXVII) may be prepared by reaction step 39 – reaction of halogenated pyridine (VI) with tributyl(cyanomethyl)stannane and a palladium catalyst according to the procedure described in *Chem. Lett* 1984, 1511-1512. Typical conditions involve treating 1 equivalent of (VI) with 1.5 equivalents of tributyl(cyanomethyl)stannane, bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (2.5 mol%) and tri-*o*-tolylphosphine (5 mol%) in xylene at 120 °C.

An alternative procedure for the preparation of compounds of formula (XXXVII) is shown in scheme 22.





Scheme 22

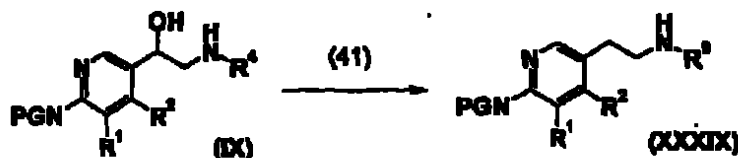
Reaction Step 40. B-alkyl Suzuki coupling

Protected amides of formula (XLI) are available by B-alkyl Suzuki coupling between a vinyl carbamate (XLI) and a halogenated pyridine (VI), in a similar fashion to that described in *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8743-8744. In a typical procedure benzyl vinyl carbamate [commercially available, or prepared as described in *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8743-8744] was treated with 1 equivalent of 9BBN solution in tetrahydrofuran at -10°C . After completion of the hydroboration stage, the resulting organoboron intermediate is treated with sodium hydroxide, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ complex is added together with a halogenated pyridine of formula (VI).

Reaction Step 29 Amine deprotection

Compounds of formula (XLI) may be converted to compounds of formula (XXXVIII) by deprotection. The nature of this reaction will depend upon the protecting group selected for use. For example, when benzyloxycarbonyl is used as the protecting group then it may be removed by hydrogenolysis in an inert solvent such as ethanol with a palladium catalyst such as palladium on carbon. Typical reaction conditions involve: reacting compounds of formula (XLI) in an alcohol solvent (such as ethanol) with hydrogen (at a pressure of 1 atmosphere or greater) in the presence of a transition metal catalyst such as Pd on carbon.

An alternative method for the production of compounds of formula (XXXIX) is shown in Scheme 23.

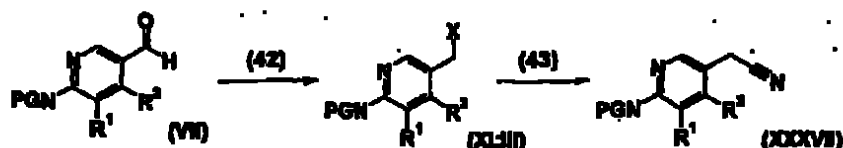


Scheme 23

Compounds of formula (XXXIX) may be prepared by reaction step 41 - deoxygenation of a compound of formula (IX) by, for example, hydrogenation (in an inert solvent such as ethanol, in the presence of a transition metal catalyst, such as Pd on carbon in an atmosphere of hydrogen (1 atmosphere or higher)). Alternatively, a hydride source such as triethylsilane in conjunction with a suitable acid may be used (as described in *Heterocycles* 2003, 1203-1209). Typical reaction conditions involve: dissolving (IX) in a mixture dichloromethane and trifluoroacetic acid at room temperature and adding 1 (or more) equivalents of triethylsilane.

27

A further method for the production of compounds of formula (XXXVII) is shown in scheme 24.



Scheme 24

Reaction Step 42. Conversion to benzylic electrophile.

5

An aldehyde of formula (VII) is reduced by treatment with a hydride reducing agent such as sodium borohydride in an alcoholic solvent, such as ethanol at room temperature. The resulting alcohol can be activated towards nucleophilic displacement by conversion to a group X (generally a halide or sulfonate ester) to give intermediates of formula (XLII). Typical conditions involve: reaction of one equivalent of methanesulfonyl chloride and one equivalent of an amine base such as triethylamine in an inert solvent such as dichloromethane at 0 °C.

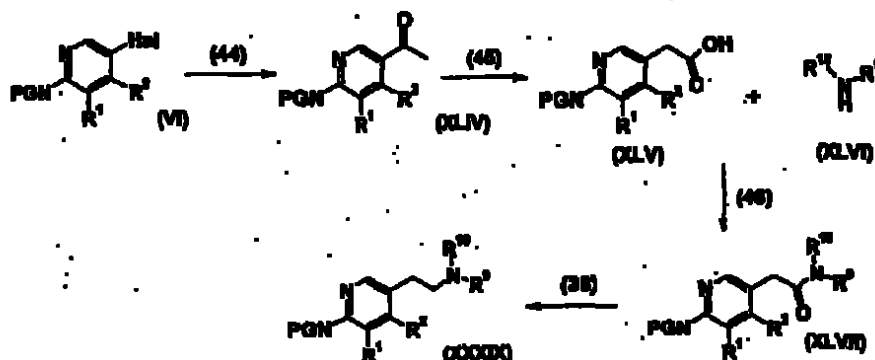
10

Reaction Step 43. Cyanide displacement

15

Intermediates of formula (XLII) can be converted to compounds of formula (XXXVII) by the action of a nucleophilic source of cyanide, such as KCN, in an inert solvent, such as dimethylformamide, at or above room temperature, in a procedure analogous to that described in US5914319.

A further method for the production of compounds of formula (XXXIX) is shown in Scheme 25.



Scheme 25

Reaction Step 44. Methyl ketone formation

25

Halogenated pyridines of formula (VI) can be converted to methyl ketones of formula (XLIV) by treatment first with butyllithium (or other agent capable of facilitating a halogen metal exchange reaction) and treating the resultant organometallic intermediate with a suitable acetyl source, such as acetyl morpholine or the Weinreb amide derived from acetic acid.

Reaction Step 45. Willgerodt-Kindler reaction

30

Methyl ketones of formula (XLIV) may be converted into arylacetic acids of formula (XLV) by treatment with sulfur and morpholine. A typical procedure involves: reacting 1 equivalent of methyl ketone (XLIV)

with sulfur (2 equivalents) and in excess morpholine at reflux (either neat or in an alcoholic solvent such as ethanol), followed by hydrolysis either in refluxing 2M hydrochloric acid or 2M NaOH.

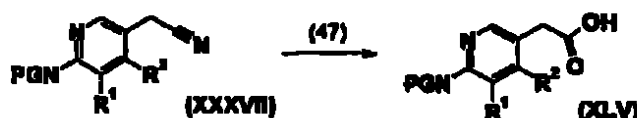
Reaction Step 46. Amide formation.

Pyridyl acetic acids of formula (XLV) may be converted to amides of formula (XLVI) by reaction with an amine of formula (XLVII) and a suitable amide coupling reaction, such as by reaction with an acid chloride or anhydride then addition of a suitable amine, or using a peptide coupling reagent such dicyclohexyl carbodiimide, or other carbodiimide reagent. For example, acid chlorides in the presence of a suitable base such as triethylamine or 4-methylmorpholine may be used for the amide forming stage. Typical reaction conditions comprise conversion of the acid (XLV) to the acid chloride by treatment with oxalyl chloride with a trace of dimethylformamide as catalyst in an inert solvent such as dichloromethane. After evaporation of solvents and excess oxalyl chloride, 1.0 equivalents of amine (XLVII), 1.2-2.0 equivalents of base (preferably triethylamine) are reacted with 1.0 equivalents of the acid chloride in dichloromethane at 25°C.

Reaction Step 38 Amide reduction

Amides of general formula (XLVI) may be converted into compounds of formula (XXXIX) by reduction with a hydride reducing agent, such as borane-tetrahydrofuran complex. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of amide (XLVI), 1.2-3.0 equivalents of borane in THF at reflux then treatment with a strong acid such as 5M HCl at elevated temperature to hydrolyse the initially formed boron complexes with the product. Other non-acidic methods are available for breaking the boron complex e.g. treatment with diethanolamine.

An alternative method for the production of compounds of formula (XLV) is shown Scheme 26.



Scheme 26

Compounds of formula (XLV) may be prepared according to reaction step 47, hydrolysis. A nitrile of general formula (XXXVII) is hydrolysed by heating in a strongly acidic or basic aqueous solution. Typical conditions involve heating a compound of formula (XXXVII) in a 5M HCl solution at reflux.



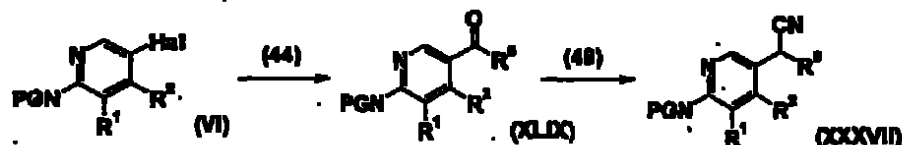
Scheme 27

Compounds of formula (XLVIII), wherein R¹ is OMe, can be formed from compounds of formula (IX) by reaction step 48 - methylation of alcohol (IX) with a suitable electrophilic methyl source, such as iodomethane. In general, a strong base, such as sodium hydride is also required. Typical conditions

involve treating 1 equivalent of (IX) with 1.1 (or more) of sodium hydride in an inert solvent such as tetrahydrofuran or dimethylformamide then adding 1 (or more) equivalents of iodomethane at room temperature.

- 5 Compounds of general formula (XLVII) can subsequently be converted into compounds of formula (I) using the same methods as described for the conversion of compounds of formula (XXXIX), as shown in Scheme 19.

- 10 Further examples of compounds of formula (I), wherein R^2 is not hydrogen, can be prepared according to scheme 28.



Scheme 28

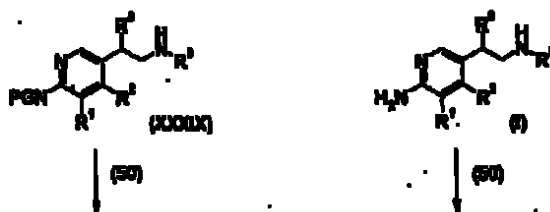
Reaction Step 44. Ketone formation

- 15 Halogenated pyridine compounds of formula (VI) can be readily converted to ketones of formula (XLIX) using methods similar to the formation of methyl ketone compounds of formula (XLIV) (scheme 25). Namely, by treatment first with butyllithium (or other agent capable of facilitating a halogen metal exchange reaction) and treating the resultant organometallic intermediate with a suitable acyl source, such as acylmorpholine or Weinreb amide (both which are readily prepared using methods well-known to the skilled person).
- 20

Reaction Step 45. Nitrile formation

- The ketone of formula (XLIX) can then be converted to nitrile (XXXVII) by reaction with tosylmethyl isocyanide (TosMIC). Typical conditions involve: treating ketone (XLIX) (1 equivalent) with TosMIC (1 equivalent) and potassium *tert*-butoxide (2 equivalents) in ethylene glycol dimethyl ether at -45°C . After a period of 30 minutes methanol is added and the reaction mixture allowed to reach room temperature.
- 25

- Nitriles of formula (XXXVII) may subsequently be converted to compounds of formula (I) using the procedures previously described in scheme 19.
- 30



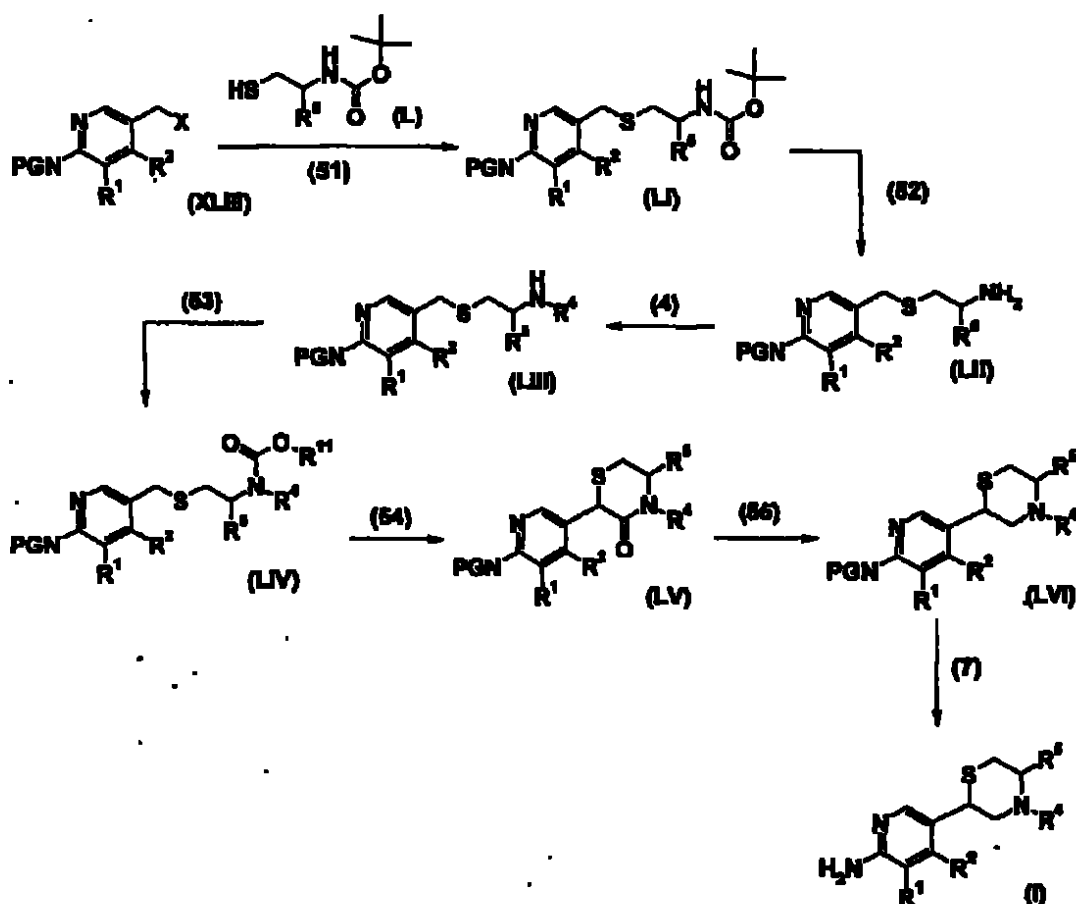
30



Scheme 29

- Compounds of formula (XXXIX) or (I) wherein $R^{10} = H$, may be readily converted into further compounds of formula (XXXIX) or (I) wherein R^{10} is not H, by reaction step 50 - a reductive amination procedure as shown in Scheme 29. A typical procedure involves reacting 1 equivalent of a secondary amine (such as (XXXIX) or (I)), with 1 equivalent of an aldehyde in an inert solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane at room temperature, then addition of 1 equivalent (or more) of sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride.
- Alternatively, the reductive amination may be conducted in two steps via an intermediate amide in similar fashion to that described for Reaction Step 4 in scheme 1.

Compounds of formula (I) wherein R^1 , R^2 , R^4 and R^5 are as defined above, and R^3 , R^6 and A are as described herein, may be prepared according to reaction scheme 30.



Scheme 30

Reaction Step 51, Thioether formation

Thioethers of the formula (LI) may be formed by reaction of a compound of formula (XLIII), wherein X is generally a halide or a sulfonate ester, with a compound of the formula (L) [commercially available or prepared as described in *J.Chem.Soc Perkin I*, 1987, 111-120] in the presence of a base in an alcoholic solvent.

- 5 Typical conditions comprise 1.0 equivalents of alkylhalide, 1.0 equivalents of thiol and 1.0-4.0 equivalents of a tertiary amine base such as triethylamine in an alcoholic solvent such as ethanol.

Reaction Step 52. N-Boc deprotection

- 10 Compounds of formula (LII) may be prepared by reacting compounds of the formula (LI) with a suitable acid, such as HCl or TFA in a suitable solvent such as dichloromethane or diethyl ether at room temperature or above, if necessary in the presence of a cation scavenger such as Et₃SiH. Typical conditions comprise adding 1 equivalent of the protected amine (LI) to CH₂Cl₂ saturated with HCl gas at 0 °C then allowing to stand at room temperature overnight.

15

Reaction Step 4. Reductive amination

- Compounds of formula (LII) may be prepared from compounds of formula (LII) by employing standard amide bond forming conditions followed by reduction of the intermediate amide with a hydride reducing agent such as borane or lithium aluminium hydride.

- For example, acid chlorides in the presence of a suitable base such as triethylamine or 4-methylmorpholine may be used for the amide forming stage. Typical reaction conditions comprise 1.0 equivalents of amine (LII), 1.2-2.0 equivalents of base (preferably triethylamine), 1.1-1.3 equivalents of acid chloride in dichloromethane at 25°C. Reducing agents such as borane or lithium aluminium hydride can be used for the amide reduction stage. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of amide, 1.2-3.0 equivalents of borane in THF at reflux, followed by treatment with a strong acid to hydrolyse the initially formed boron complex of the product. Other non-acidic methods are available for breaking the boron complex e.g. treatment with diethanolamine.

30 Reaction Step 53. Carbamate formation

Compounds of formula (LIV), wherein R¹¹ is benzyl or (C₁-C₆)alkyl, may be formed by treatment of compounds of formula (LIII) with an alkyl or benzyl chloroformate in an inert solvent such as dichloromethane or diethyl ether in the presence of a base.

- 35 Typical conditions comprise 1.0 equivalents of the amine (LIII), 1.0 equivalents of an alkylchloroformate such as methylchloroformate and 1.0-3.0 equivalents of a tertiary amine base such as triethylamine in diethyl ether at 25°C.

Reaction Step 54. Thiomorpholinone Ring formation

40

Compounds of the formula (LV) may be formed by treatment of thioether (LIV) with a strong base such as lithium diisopropylamide in an inert solvent such as diethyl ether or THF.

Typical conditions comprise addition of 3.0 equivalents of a strong base such as lithium diisopropylamide to 1.0 equivalents of the thioether (LIV) at a temperature below -50°C in an inert solvent such as THF and allowing to warm to ambient temperature.

5 Reaction Step 55. Amide reduction

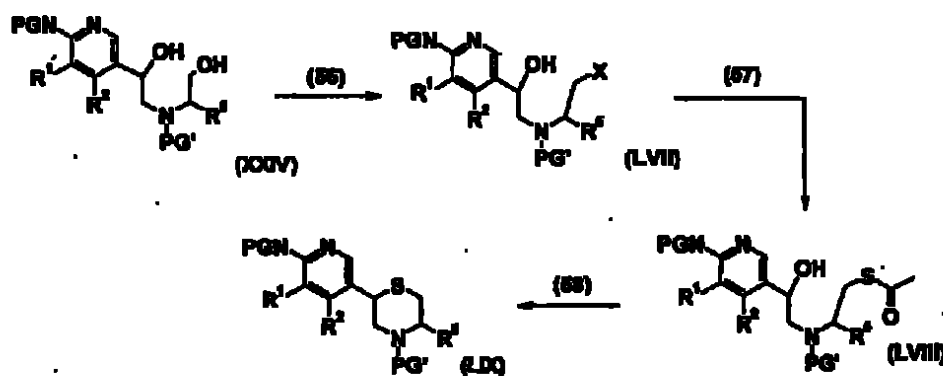
Compounds of formula (LVI) may be prepared by reaction of compounds of formula (LV) with reducing agents such as borane or lithium aluminium hydride. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of amide (LV), 1.2-3.0 equivalents of borane in THF at reflux, followed by treatment with a strong acid to hydrolyse the initially formed boron complex. Other non-acidic methods are available for breaking the boron complex e.g. treatment with diethanolamine.

Reaction Step 7. Aminopyridine deprotection

15 Compounds of formula (LVI) may be converted to compounds of formula (I) by deprotection. The nature of this reaction will depend upon the protecting group selected for use.

For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group it may be deprotected by treatment with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (LVI) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux.

20 Compounds of formula (LIX) wherein R^1 , R^2 and R^5 are as defined above, may be prepared according to reaction scheme 31.



Scheme 31

25 Reaction Step 56. Primary alcohol activation

Compounds of the formula (LVII) may be formed from compounds of the formula (XXIV), wherein PG' is a carbamate protecting group such as tert-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl, by selective conversion of the primary hydroxyl group to a group X (generally a halide or sulfonate ester). Typical conditions involve:

30 reaction of one equivalent of toluenesulfonyl chloride and one equivalent of an amine base such as triethylamine in an inert solvent such as dichloromethane at 0°C .

Reaction Step 57. Thioacetate formation

Compounds of the formula (LVIII) may be formed by from compounds of the formula (LVII), wherein PG' is a carbamate protecting group such as tert-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl, by reaction with a suitable nucleophile such as thioacetic acid in an inert solvent such as acetonitrile in the presence of a suitable base. Typical conditions involve: reaction of one equivalent of compounds of the formula (LVII) with 1.0-2.0 equivalents of thioacetic acid in the presence of 1.0 - 5.0 equivalents of a suitable base such as potassium carbonate in an inert solvent such as acetonitrile and the mixture heated to reflux.

Reaction Step 58. Ring closure

10

Compounds of the formula (LVIII) may be activated towards nucleophilic displacement at the benzylic centre by conversion to a group X (generally a halide or sulfonate ester). In situ ring closure may then occur to provide compounds of the formula (LIX). Typical conditions involve: reaction of one equivalent of toluenesulfonyl chloride and one equivalent of an amine base such as triethylamine in an inert solvent such as dichloromethane at 0 °C. Evaporation of the solvent followed by redissolution in a higher boiling solvent such as acetonitrile with 0-5.0 equivalents of a suitable base such as potassium carbonate and heating of the mixture to reflux may be necessary to effect the ring closure.

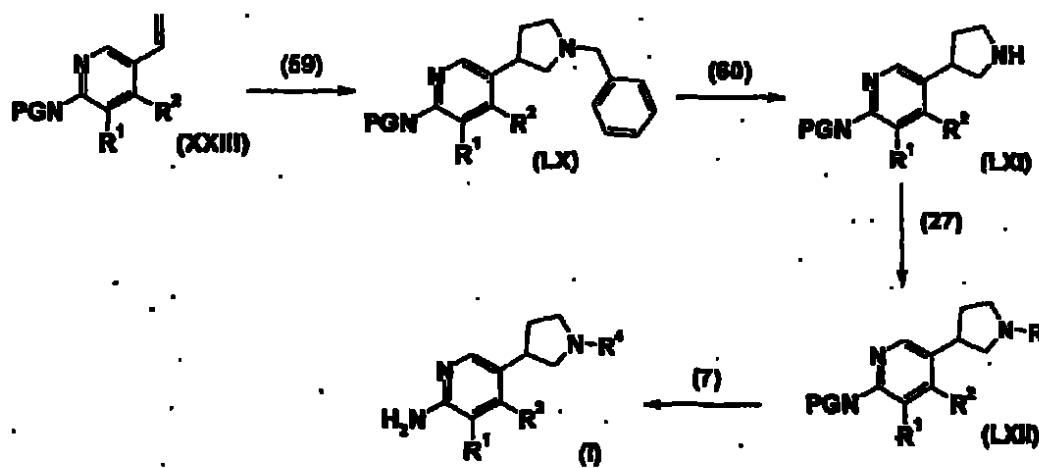
15

Compounds of the formula (LIX), wherein PG' is a carbamate protecting group such as tert-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl, may be converted to compounds of the formula (I) using procedure analogous to those described in Scheme 18 for the conversion of compounds of formula (XXXIV) into compounds of formula (I).

20

Compounds of formula (I) wherein R¹, R² and R⁴ are as defined above, and R³ is as described herein, may be prepared according to reaction scheme 32.

25



Scheme 32

Reaction Step 59. Cycloaddition

Compounds of the formula (LX) may be formed from an alkane of the formula (XXIII) by reacting with N-benzyl-N-(methoxymethyl)-trimethylsilylmethylamine and a catalytic amount of an acid such as

30

50

34

trifluoroacetic acid in an inert solvent such as dichloromethane, acetonitrile, tetrahydrofuran or toluene at -10°C to the reflux temperature of the reaction mixture. Alternative catalysts include anhydrous potassium or cesium fluoride, tetra-n-butylammonium fluoride, trifluoromethanesulfonic acid, trimethylsilyltrifluoromethanesulfonate and iodotrimethylsilane. Typical conditions involve: reaction of 1 equivalent of alkene (XXIII) with 1.5 equivalents of N-benzyl-N-(methoxymethyl)-trimethylsilylmethylamine and 0.1 equivalents of trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Reaction Step 60. Pyrrolidine debenzoylation

10 Compounds of the formula (LX) may be deprotected to secondary amines of the formula (LXI) by hydrogenolysis in an inert solvent such as ethanol with a palladium catalyst such as palladium on carbon, under hydrogen pressure of 1 atmosphere or greater. Alternatively it can be deprotected by transfer hydrogenation. Typical conditions involve treating one equivalent of compound of formula (LX) with ammonium formate (10 equivalents) in ethanol and the presence of 10% palladium on carbon as catalyst
15 (10% by weight), at reflux for 3 hours.

Reaction Step 27. Reductive amination

Compounds of formula (LXII) may be prepared by reacting compounds of formula (LXI) with 1-5
20 equivalents of the required aldehyde in a suitable solvent at room temperature in the presence of 1-5 equivalents of a suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride in a suitable solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran with the optional addition of acetic acid. Typical conditions comprise reacting 1 equivalent of the pyrrolidine (LX) with 3.1 equivalents of the aldehyde and 3.1 equivalents of sodium triacetoxyborohydride in dichloromethane at
25 room temperature for 18 hours.

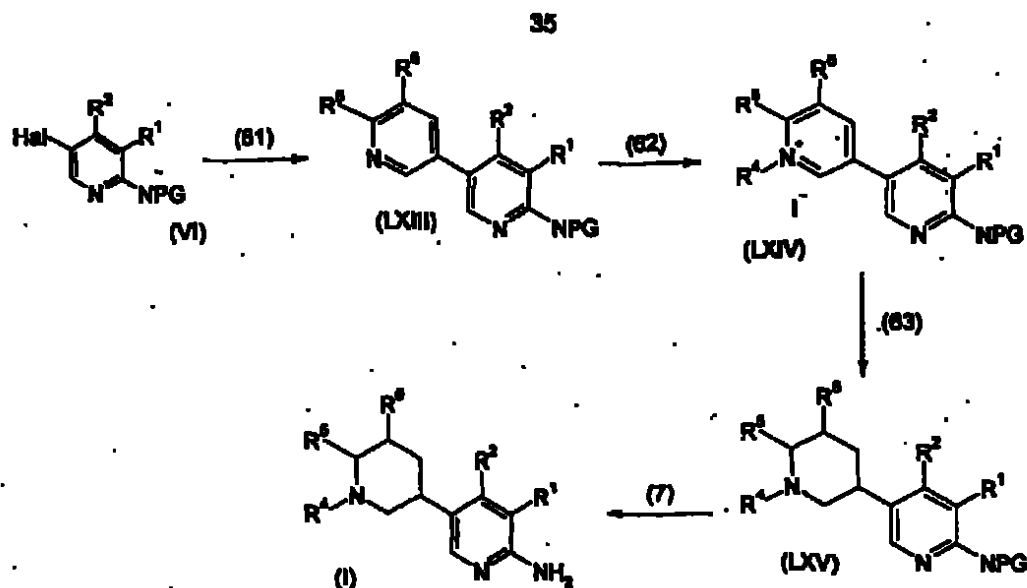
Reaction Step 7. Aminopyridine deprotection

Compounds of formula (LXI) may be converted to compounds of formula (I) by deprotection. The nature
30 of this reaction will depend upon the protecting group selected for use.

For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group it may be deprotected by treatment with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (LXI) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux.

35 Compounds of formula (I) wherein R¹, R², R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined above and R³ and A are as described herein, may be prepared according to reaction scheme 33.

51



Reaction Step B1. Reaction with 3-pyridyl borane

5

Compounds of formula (LXIII) may be prepared from compounds of formula (VI) by reaction with 3-pyridyl boranes (or similar boronic acid) in the presence of a suitable base and suitable palladium catalyst. Typical conditions comprise addition of the 3-pyridyl borane to a compound of formula (VI) in toluene/ethanol as solvent, in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and sodium carbonate, followed by heating to reflux. Examples of 3-pyridyl boranes (or similar boronic acids) are commercially available.

10

Reaction Step B2. Alkylation

15

Compounds of formula (LXIV) may be prepared from compounds of formula (LXIII) by addition of an alkyl iodide. Typical conditions comprise addition of the alkyl iodide to a compound of formula (LXIII), in a suitable solvent such as acetonitrile and then heating to reflux.

Reaction Step B3. Hydrogenation

20

Compounds of formula (LXV) may be prepared from compounds of formula (LXIV) by hydrogenation. Typical conditions comprise hydrogenation of a compound of formula (LXIV), at elevated pressure, in a suitable solvent such as ethanol, in the presence of a suitable catalyst such as PtO_2 .

Reaction Step 7. Aminopyridine deprotection

25

Compounds of formula (LXV) may be converted to compounds of formula (I) by deprotection. The nature of this reaction will depend upon the protecting group selected for use.

For example, when the 2,5-dimethylpyrrole system is used to protect the aminopyridine group it may be deprotected by treatment with hydroxylamine. Typical conditions comprise 1.0 equivalents of compound (LXV) and 5 equivalents of hydroxylamine hydrochloride in ethanol at reflux.

5 Methods for resolution of racemic compound

In cases where the above methods lead to racemic products, many methods are available for the separation of the racemate into its constituent enantiomers. These include:

- (1) formation and selective crystallisation of diastereomeric salts produced by salt formation between a racemic base and an enantiomerically pure chiral acid component (or vice versa)
- (2) HPLC using a chiral stationary phase – many of which are commercially available
- (3) Formation of diastereomeric adducts by reaction of a racemic compound with an enantiomerically pure chiral compound or reagent, subsequent separation of the constituent diastereoisomers by physical methods, including crystallisation or chromatography, and splitting of the separated adducts to release the desired compound in enantiomerically enriched form. This is often termed a classical resolution. For example, a racemic alcohol may be reacted with an enantiomerically pure chiral acid to form diastereomeric esters using standard ester forming reactions. These esters can then be separated e.g. by selective crystallisation. The separated diastereomeric esters may then separately be hydrolysed under standard ester hydrolysis conditions to release chiral alcohols in enantiomerically enriched form.
- (4) Selective reaction of a chiral reagent (including enzymes) with one enantiomer from a racemic mixture – termed a kinetic resolution.

The compounds of the present invention have utility as selective D3 agonists in the treatment of disease states. There are a number of compounds with activity as both D2 and D3 agonists; however the use of such compounds is associated with a large number of side effects including nausea, emesis, syncope, hypotension and bradycardia, some of which are a cause for serious concern.

It was previously held that the efficacy of the prior art compounds stemmed from their ability to agonise D2; however D2 agonism is implicated as a cause of the side effects detailed above.

The present invention provides a class of selective D3 agonists. Serendipitously, these have been found to be efficacious; whilst reducing the side effects associated with unselective prior art compounds.

Accordingly a further aspect of the invention provides a compound of formula (I) for use as a medicament.

Compounds of present invention are particularly useful in treating sexual dysfunction, female sexual dysfunction, including hypoactive sexual desire disorder, female sexual arousal disorder, female orgasmic disorder and sexual pain disorder; male erectile dysfunction, hypertension, neurodegeneration, depression, and psychiatric disorders.

Accordingly, the present invention provides for, the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of sexual dysfunction.

The compounds of the present invention are useful in male sexual dysfunction, particularly male erectile dysfunction. Male erectile dysfunction (MED), otherwise known as male erectile disorder, is defined as:

"the inability to achieve and/or maintain a penile erection for satisfactory sexual performance"
(NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)"

10 It has been estimated that the prevalence of erectile dysfunction (ED) of all degrees (minimal, moderate and complete impotence) is 52% in men 40 to 70 years old, with higher rates in those older than 70 (Melman et al 1989, J. Urology, 141, p5-11). The condition has a significant negative impact on the quality of life of the individual and their partner, often resulting in increased anxiety and tension which leads to depression and low self-esteem. Whereas two decades ago, MED was primarily considered to be a
15 psychological disorder (Benet et al 1994 Comp. Ther., 20: 669-673), it is now known that for the majority of individuals there is an underlying organic cause. As a result, much progress has been made in identifying the mechanism of normal penile erection and the pathophysiology of MED.

Penile erection is a haemodynamic event which is dependent upon the balance of contraction and
20 relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle and vasculature of the penis (Lerner et al 1993, J. Urology, 149, 1258-1255). Corpus cavernosal smooth muscle is also referred to herein as corporal smooth muscle or in the plural sense corpus cavernosa. Relaxation of the corpus cavernosal smooth muscle leads to an increased blood flow into the trabecular spaces of the corpus cavernosa, causing them to expand against the surrounding tunica and compress the draining veins. This produces a vast
25 elevation in blood pressure which results in an erection (Naylor, 1998, Br. J. Urology, 81, 424-431).

The changes that occur during the erectile process are complex and require a high degree of co-ordinated control involving the peripheral and central nervous systems, and the endocrine system (Naylor, 1998, Br. J. Urology, 81, 424-431). Corporal smooth muscle contraction is modulated by sympathetic noradrenergic
30 innervation via activation of postsynaptic α_1 adrenoceptors. MED may be associated with an increase in the endogenous smooth muscle tone of the corpus cavernosum. However, the process of corporal smooth muscle relaxation is mediated partly by non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) neurotransmission. There are a number of other NANC neurotransmitters found in the penis, other than NO, such as calcitonin gene related peptide (CGRP) and vasoactive intestinal peptide (VIP). The main
35 relaxing factor responsible for mediating this relaxation is nitric oxide (NO), which is synthesised from L-arginine by nitric oxide synthase (NOS) (Taub et al 1993 Urology, 42, 698-704). It is thought that reducing corporal smooth muscle tone may aid NO to induce relaxation of the corpus cavernosum. During sexual arousal in the male, NO is released from neurones and the endothelium and binds to and activates soluble guanylate cyclase (sGC) located in the smooth muscle cells and endothelium, leading to an
40 elevation in intracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) levels. This rise in cGMP leads to a relaxation of the corpus cavernosum due to a reduction in the intracellular calcium concentration

54

38

([Ca²⁺]), via unknown mechanisms thought to involve protein kinase G activation (possibly due to activation of Ca²⁺ pumps and Ca²⁺-activated K⁺ channels).

Multiple potential sites have been identified within the central nervous system for the modulation of sexual behaviour. The key neurotransmitters are thought to be serotonin, norepinephrine, oxytocin, nitric oxide and dopamine. By mimicking the actions of one of these key neurotransmitters sexual function may be adjusted. Dopamine D3 receptors are expressed almost exclusively in the limbic area of the brain, regions involved in the reward, emotional and cognitive processes.

Without being bound by any theory, it appears that "due to its role in the control of locomotor activity, the integrity of the nigrostriatal dopaminergic pathway is also essential for the display of copulatory behaviour. Somehow, more specific to sexual function, it is likely that dopamine can trigger penile erection by acting on oxytocinergic neurons located in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, and perhaps on the pro-erectile sacral parasympathetic nucleus within the spinal cord". It now appears that the significant site is D3 and not as previously thought, D2.

In essence, D3 is an initiator of sexual behaviour.

Accordingly, the present invention provides for, the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of erectile dysfunction.

Patients with mild to moderate MED should benefit from treatment with the compounds according to the present invention, and patients with severe MED may also respond. However, early investigations suggest that the responder rate of patients with mild, moderate and severe MED may be greater with a selective D3 agonist/PDE5 inhibitor combination. Mild, moderate and severe MED will be terms known to the man skilled in the art, but guidance can be found in The Journal of Urology, vol. 151, 54-61 (Jan 1994).

Early investigations suggest the below mentioned MED patient groups should benefit from treatment with a selective D3 agonist and a PDE5i (or other combination set out hereinafter). These patient groups, which are described in more detail in Clinical Andrology vol. 23, no.4, p773-782 and chapter 3 of the book by I. Eardley and K. Sethia "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management, published by Mosby-Wolfe, are as follows: psychogenic, organic, vascular, endocrinologic, neurogenic, arteriogenic, drug-induced sexual dysfunction (lactogenic) and sexual dysfunction related to cavernosal factors, particularly venogenic causes.

Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament in combination with a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction.

Suitable PDE5 inhibitors are described herein.

55

The compounds of the present invention are useful in the treatment or prevention of female sexual dysfunction (FSD), particularly female sexual arousal disorder (FSAD), hypoactive sexual desire disorder (HSDD; lack of interest in sex), FSAD with concomitant HSDD, and female orgasmic disorder (FOD; inability to achieve orgasm).

5 In accordance with the invention, FSD can be defined as the difficulty or inability of a woman to find satisfaction in sexual expression. FSD is a collective term for several diverse female sexual disorders (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S108; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999) - Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, 54, 385-391.). The woman may have lack
10 of desire, difficulty with arousal or orgasm, pain with intercourse or a combination of these problems. Several types of disease, medications, injuries or psychological problems can cause FSD. Treatments in development are targeted to treat specific subtypes of FSD, predominantly desire and arousal disorders.

15 The categories of FSD are best defined by contrasting them to the phases of normal female sexual response: desire, arousal and orgasm (Leiblum, S.R. (1998) - Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S108). Desire or libido is the drive for sexual expression. Its manifestations often include sexual thoughts either when in the company of an interested partner or when exposed to other erotic stimuli. Arousal is the vascular response to sexual stimulation, an
20 important component of which is genital engorgement and includes increased vaginal lubrication, elongation of the vagina and increased genital sensation/sensitivity. Orgasm is the release of sexual tension that has culminated during arousal.

Hence, FSD occurs when a woman has an inadequate or unsatisfactory response in any of these phases, usually desire, arousal or orgasm. FSD categories include hypoactive sexual desire disorder, sexual
25 arousal disorder, orgasmic disorders and sexual pain disorders. Although the compounds of the invention will improve the genital response to sexual stimulation (as in female sexual arousal disorder), in doing so it may also improve the associated pain, distress and discomfort associated with intercourse and so treat other female sexual disorders.

30 Hypoactive sexual desire disorder is present if a woman has no or little desire to be sexual, and has no or few sexual thoughts or fantasies. This type of FSD can be caused by low testosterone levels, due either to natural menopause or to surgical menopause. Other causes include illness, medications, fatigue, depression and anxiety.

35 Female sexual arousal disorder (FSAD) is characterised by inadequate genital response to sexual stimulation. The genitalia do not undergo the engorgement that characterises normal sexual arousal. The vaginal walls are poorly lubricated, so that intercourse is painful. Orgasms may be impeded. Arousal disorder can be caused by reduced oestrogen at menopause or after childbirth and during lactation, as
40 well as by illnesses, with vascular components such as diabetes and atherosclerosis. Other causes result

from treatment with diuretics, antihistamines, antidepressants e.g. selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) or antihypertensive agents.

Sexual pain disorders (includes dyspareunia and vaginismus) is characterised by pain resulting from penetration and may be caused by medications which reduce lubrication, endometriosis, pelvic inflammatory disease, inflammatory bowel disease or urinary tract problems.

As previously discussed, D3 is thought to be an initiator of sexual behaviour. The clitoris is considered to be a homologue of the penis (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 81-89); the same mechanism that provides provides an erectile response in the male produces an increase in genital blood flow in the female with an associated effect upon FSD. In addition there are changes in proceptivity and receptivity.

Thus, in accordance with a preferred aspect of the invention, there is provided use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of female sexual dysfunction, more particularly hypoactive sexual desire disorder, female sexual arousal disorder, female orgasmic disorder and sexual pain disorder.

Preferably the compounds of formula (I) are useful in the treatment or prophylaxis of female sexual arousal disorder (FSAD), FSAD with concomitant hypoactive sexual desire disorder, orgasmic disorder, and hypoactive sexual desire disorder, and most preferably in the treatment or prophylaxis of female sexual arousal disorder.

In a preferred embodiment the compounds of formula (I) are useful in the treatment of a subject with female sexual arousal disorder and concomitant hypoactive sexual desire disorder.

The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV of the American Psychiatric Association defines Female Sexual Arousal Disorder (FSAD) as being:

"... a persistent or recurrent inability to attain or to maintain until completion of the sexual activity adequate lubrication-swelling response of sexual excitement. The disturbance must cause marked distress or interpersonal difficulty. ..."

The arousal response consists of vasocongestion in the pelvis, vaginal lubrication and expansion and swelling of the external genitalia. The disturbance causes marked distress and/or interpersonal difficulty.

FSAD is a highly prevalent sexual disorder affecting pre-, peri- and post-menopausal ($\pm$ hormone replacement therapy (HRT)) women. It is associated with concomitant disorders such as depression, cardiovascular diseases, diabetes and urogenital (UG) disorders.

5 The primary consequences of FSAD are lack of engorgement/swelling, lack of lubrication and lack of pleasurable genital sensation. The secondary consequences of FSAD are reduced sexual desire, pain during intercourse and difficulty in achieving an orgasm.

- 5 It has recently been hypothesized that there is a vascular basis for at least a proportion of patients with symptoms of FSAD (Goldstein *et al.*, *Int. J. Impot. Res.*, 10; S84-S90, 1998) with animal data supporting this view (Park *et al.*, *Int. J. Impot. Res.*, 9, 27-37, 1997).

10 R.J. Levin teaches us that because "... male and female genitalia develop embryologically from the common tissue antigen, [that] male and female genital structures are argued to be homologues of one another. Thus the clitoris is the penile homologue and the labia homologues of the scrotal sac. ..." (Levin, R.J. (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 61-69).

15 Drug candidates for treating FSAD, which are under investigation for efficacy, are primarily erectile dysfunction therapies that promote circulation to male genitalia.

20 The compounds of the present invention are advantageous by providing a means for restoring a normal sexual arousal response - namely increased genital blood flow leading to vaginal, clitoral and labial engorgement. This will result in increased vaginal lubrication via plasma transudation, increased vaginal compliance and increased genital sensitivity. Hence, the present invention provides a means to restore, or potentiate, the normal sexual arousal response.

25 Thus, in accordance with a preferred aspect of the invention, there is provided use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of female sexual arousal disorder and female sexual arousal disorder with concomitant hypoactive sexual desire disorder.

30 By female genitalia herein we mean: "The genital organs consist of an internal and external group. The internal organs are situated within the pelvis and consist of ovaries, the uterine tubes, uterus and the vagina. The external organs are superficial to the urogenital diaphragm and below the pelvic arch. They comprise the mons pubis, the labia majora and minora pudendi, the clitoris, the vestibule, the bulb of the vestibule, and the greater vestibular glands" (Gray's Anatomy, C.D. Clements, 13th American Edition).

35 The compounds of the invention find application in the following sub-populations of patients with FSD: the young, the elderly, pre-menopausal, per-menopausal, post-menopausal women with or without hormone replacement therapy.

The compounds of the invention find application in patients with FSD arising from:-

- 40 1) Vasculogenic etiologies e.g. cardiovascular or atherosclerotic diseases, hypercholesterolemia, cigarette smoking, diabetes, hypertension, radiation and perineal trauma; traumatic injury to the iliohypogastric pudendal vascular system.

50

- ii) Neurogenic etiologies such as spinal cord injuries or diseases of the central nervous system including multiple sclerosis, diabetes, Parkinsonism, cerebrovascular accidents, peripheral neuropathies, trauma or radical pelvic surgery.
- 5 iii) Hormonal/endocrine etiologies such as dysfunction of the hypothalamic/pituitary/gonadal axis, or dysfunction of the ovaries, dysfunction of the pancreas, surgical or medical castration, androgen deficiency, high circulating levels of prolactin e.g. hyperprolactinemia, natural menopause, premature ovarian failure, hyper and hypothyroidism.
- 10 iv) Psychogenic etiologies such as depression, obsessive compulsive disorder, anxiety disorder, postnatal depression/"Baby Blues", emotional and relational issues, performance anxiety, marital discord, dysfunctional attitudes, sexual phobias, religious inhibition or traumatic past experiences.
- v) Drug-induced sexual dysfunction resulting from therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and other antidepressant therapies (tricyclics and major tranquilizers), anti-hypertensive therapies, sympatholytic drugs, chronic oral contraceptive pill therapy.

15 The Compounds of the present invention are also useful in the treatment of depression.

Dopamine D3 receptors are expressed almost exclusively in the limbic area of the brain, regions involved in reward, emotional and cognitive processes. Chronic treatment with several classes of antidepressants are known to increase the expression of D3 in the limbic area, and antidepressant effects of desipramine
 20 can be blocked by sulpiride (D2/D3 antagonist) when injected to nucleus accumbens (area rich in D3) but not caudate-putamen (area rich in dopamine D2 receptors). In addition, antidepressant effects were observed preclinical models of depression and in patients treated with pramipexole, a D3-preferring D2/D3 agonist. The available information suggests that D3 receptors mediate the anti-depressant activity and that selective D3 receptor agonists represent a new class of antidepressant drugs. Since antidepressants
 25 are known to be effective in other psychiatric disorders, D3 agonists would have the potential to treat psychiatric diseases.

Suitable conditions include depression (e.g. depression in cancer patients, depression in Parkinson's patients, postmyocardial infarction depression, subsyndromal symptomatic depression, depression in
 30 infertile women, major depression, child abuse induced depression, post partum depression and grumpy old man syndrome), single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurasthenia and neurotic depression, melancholic depression including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking or psychomotor retardation; atypical depression (or reactive depression) including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder
 35 and pediatric depression; bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder; disruptive behavior disorder; trichotillomania, kleptomania, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder; borderline personality disorder, avoidant personality disorder; anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic
 40 disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia, obsessive-compulsive disorder, stress disorders including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder,

59

and generalized anxiety disorders; emotional lability, pathological crying; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders

5 such as severe major depressive disorder, mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder; mood disorders associated with schizophrenia; eating disorders (e.g. anorexia nervosa and bulimia nervosa), obesity; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders

10 such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor; chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to, alcohol, heroin, cocaine, benzodiazepines, nicotine, or phenobarbital) and behavioral addictions such as an addiction to gambling; ocular disorders

15 such as glaucoma and ischemic retinopathy; sleeping disorder (cataplexy) and shock.

In a further preferred embodiment, the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of depression or psychiatric disorders.

20 Suitable depressive conditions and psychiatric disorders are described above.

In an additional further embodiment, the invention provides for the use of compounds of formula I in the preparation of a medicament for the treatment of obesity.

25 The compounds of the present invention also have utility in the treatment of neurodegeneration; sources of neurodegeneration include neurotoxin poisoning; vision loss caused by neurodegeneration of the visual pathway, such as by a stroke in the visual pathway eg in retina, optic nerve and/or occipital lobe; epileptic seizures; and from impairment of glucose and/or oxygen supply to the brain.

30 Conditions related to neurodegeneration include Restless Leg Syndrome, Huntington's disease, Multiple Sclerosis, mild cognitive impairment, Down's syndrome, stroke, Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, cerebral amyloid angiopathy, delirium, dementia, age-related cognitive decline (ARCD), and amnesic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the

35 Alzheimer's type, memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, multi-infarct dementia, alcoholic dementia or other drug-related dementia, dementia associated with intracranial tumors or cerebral trauma, dementia associated with Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-

40 Jakob disease, HIV or AIDS-related dementia, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease, frontotemporal dementias with parkinsonism (FTDP), head trauma, spinal cord injury, demyelinating

diseases of the nervous system, peripheral neuropathy, pain, cerebral amyloid angiopathy, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, dyskinesia associated with dopamine agonist therapy, mental retardation, learning disorders, including reading disorder, mathematics disorder, or a disorder of written expression; age-related cognitive decline, amnesic disorders, neuroleptic-induced parkinsonism, tardive dyskinesias, and acute and chronic neurodegenerative disorders.

Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of neurodegeneration.

Suitable neurodegenerative conditions are described above.

In addition to their role in treating Sexual dysfunction, depression, neurodegeneration and psychiatric disorders, the compounds of the present invention are likely to be efficacious in a number of additional indications.

Accordingly, the present invention provides for the use of compounds of formula (I), in the preparation of a medicament for the treatment of hypertension, premature ejaculation, obesity, cluster headache, migraine, pain, endocrine disorders (e.g. hyperprolactinaemia), vasospasm (particularly in the cerebral vasculature), cerebellar ataxia, gastrointestinal tract disorders (involving changes in motility and secretion), premenstrual syndrome, fibromyalgia syndrome, stress incontinence, trichotillomania and chronic paroxysmal hemicrania, headache (associated with vascular disorders).

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

D3/D2 AGONIST ASSAY

Activity at the dopamine D3 receptor may be determined using the methods described in WO 2004/052372. Using this assay, the compounds of the present invention all exhibit a functional potency at D3 receptor expressed as an EC₅₀, lower than 1000nM and a 10 fold selectivity for D3 over D2. Selectivity is calculated as the D2 EC₅₀ value divided by the D3 EC₅₀ value. Where the value of the D2 EC₅₀ was >10000, a figure of 10000 was used in the calculation.

The compound of example 14 has a functional potency at the D3 receptor, expressed as an EC₅₀, of 20 nM, with an E_{max} (maximal response value) of 88% (relative to the maximal effect of standard agent pramipexole). Against the D2 receptor this compound gave only a 22% response (relative to the maximal effect of pramipexole) at 10000nM.

Suitable auxiliary active agents for use in the combinations of the present invention include:

- 1) Naturally occurring or synthetic prostaglandins or esters thereof. Suitable prostaglandins for use herein include compounds such as alprostadil, prostaglandin E₁, prostaglandin E₂, 13, 14 - dihydroprostaglandin E₁, prostaglandin E₂, eprostinol, natural synthetic and semi-synthetic prostaglandins and derivatives thereof including those described in WO-00033825 and/or US 6,037,348 issued on 14th March 2000 all incorporated herein by reference, PGE₂, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁ α , 19-hydroxy PGA₁, 19-hydroxy - PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hydroxy-PGA₂, 19-hydroxy-PGB₂, PGE₂ α , carboprost tromethamine dinoprost, tromethamine, dinoprostone, lipo prost, gemeprost, melenoprost, sulprostone, tiaprost and moxidylate;
- 2) α - adrenergic receptor antagonist compounds also known as α - adrenoceptors or α -receptors or α -blockers. Suitable compounds for use herein include: the α -adrenergic receptor blockers as described in PCT application WO99/30697 published on 14th June 1998, the disclosures of which relating to α -adrenergic receptors are incorporated herein by reference and include, selective α_1 -adrenoceptor or α_2 -adrenoceptor blockers and non-selective adrenoceptor blockers, suitable α_1 -adrenoceptor blockers include: phentolamine, phentolamine mesylate, trazodone, alfuzosin, indoramin, naftopidil, tamsulosin, dapiprazole, phenoxybenzamine, idazoxan, efaraxan, yohimbine, rauwolfia alkaloids, Recordat 15/2739, SNAP 1089, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosin, terazosin, abanoquil and prazosin; α_2 -blocker blockers from US 6,037,346 [14th March 2000] dibenamine, tolazoline, trimazosin and dibenamine; α -adrenergic receptors as described in US patents: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,886; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,006; 4,252,721 and 2,599,000 each of which is incorporated herein by reference; α_2 -Adrenoceptor blockers include: clonidine, papaverine, papaverine hydrochloride, optionally in the presence of a cardiotonic agent such as pinxamine;
- 3) NO-donor (NO-agonist) compounds. Suitable NO-donor compounds for use herein include organic nitrates, such as mono- di or tri-nitrates or organic nitrate esters including glyceryl trinitrate (also known as nitroglycerin), isosorbide 5-mononitrate, isosorbide dinitrate, pentaerythritol tetranitrate, erythritol tetranitrate, sodium nitroprusside (SNP), 3-morpholinocsydonimine molaldomine, S-nitroso- N-acetyl penicillamine (SNAP) S-nitroso-N-glutathione (SNO-GLU), N-hydroxy - L-arginine, amylnitrate, linsidomine, linsidomine chlorhydrate, (SIN-1) S-nitroso - N-cysteine, diazenium diolates, (NONOates), 1,5-pentanedinitrate, L-arginine, ginseng, zizphi fructus, molaldomine, Re - 2047, nitrosylated madsylate derivatives such as NMI-678-11 and NMI-937 as described in published PCT application WO 0012075;
- 4) Potassium channel openers or modulators. Suitable potassium channel openers/modulators for use herein include nicorandil, cromokalim, levromakalim, lemakalim, pinacidil, clazoxide, minoxidil, charybdotoxin, glyburide, 4-aminopyridine, BaCl₂;
- 5) Vasodilator agents. Suitable vasodilator agents for use herein include nimodepine, pinacidil, cyclandelate, isoxsuprine, chloroprumazine, , Rec 15/2739, trazodone;

6) Thromboxane A2 agonists;

7) CNS active agents;

5 8) Ergot alkaloids; Suitable ergot alkaloids are described in US patent 6,037,346 issued on 14th March 2000 and include acetergamine, brazergoline, bromerguride, clatergoline, delorgotril, disulergine, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, etlaulergine, lergotril, lysergide, meaulergine, metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, proterguride and terguride;

10

9) Compounds which modulate the action of natriuretic factors in particular atrial natriuretic factor (also known as atrial natriuretic peptide), B type and C type natriuretic factors such as inhibitors or neutral endopeptidase;

15 10) Compounds which inhibit angiotensin-converting enzyme such as enalapril, and combined inhibitors of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase such as omapatrilat.

11) Angiotensin receptor antagonists such as losartan;

20 12) Substrates for NO-synthase, such as L-arginine;

13) Calcium channel blockers such as amlodipine;

14) Antagonists of endothelin receptors and inhibitors of endothelin-converting enzyme;

25

15) Cholesterol lowering agents such as statins (e.g. atorvastatin/ Lipitor- trade mark) and fibrates;

16) Antiplatelet and antithrombotic agents, e.g. tPA, uPA, warfarin, hirudin and other thrombin inhibitors, heparin, thromboplastin activating factor inhibitors;

30

17) Insulin sensitising agents such as rosiglitazone and hypoglycaemic agents such as glipizide;

18) Acetylcholinesterase inhibitors such as donepezil;

35 19) Steroidal or non-steroidal anti-inflammatory agents;

20) Estrogen receptor modulators and/or estrogen agonists and/or estrogen antagonists, preferably raloxifene or lasofoxifene, (-)-cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-ol and pharmaceutically acceptable salts thereof the preparation of which is detailed in WO 98/21658;

40

- 63
- 21) A PDE inhibitor, more particularly a PDE 2, 3, 4, 5, 7 or 8 inhibitor, preferably PDE2 or PDE5 inhibitor and most preferably a PDE5 inhibitor (see hereinafter), said inhibitors preferably having an IC₅₀ against the respective enzyme of less than 100nM (with the proviso that PDE 3 and 4 inhibitors are only administered topically or by injection to the penis);
- 5 22) Vasoactive intestinal protein (VIP), VIP mimetic, VIP analogue, more particularly mediated by one or more of the VIP receptor subtypes VPAC1, VPAC or PACAP (pituitary adenylylate cyclase activating peptide), one or more of a VIP receptor agonist or a VIP analogue (e.g. Ro-125-1553) or a VIP fragment, one or more of a α -adrenoceptor antagonist with VIP combination (e.g. Invicorp, Aviptadil);
- 10 23) A melanocortin receptor (particularly of the MC3 or MC4 subtype) agonist or modulator or melanocortin enhance, such as melanotan II, PT-14, PT-141 or compounds claimed in WO-09964002, WO-00074679, WO-09955579, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112, WO-09954358;
- 15 24) A serotonin receptor agonist, antagonist or modulator, more particularly agonists, antagonists or modulators for 5HT1A (including VML 870), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 and/or 5HT6 receptors, including those described in WO-09902159, WO-00002560 and/or WO-00028993;
- 20 25) A testosterone replacement agent (including dehydroandrosterone), testosterone (Tostrelle), dihydrotestosterone or a testosterone implant;
- 25 26) Estrogen, estrogen and medroxyprogesterone or medroxyprogesterone acetate (MPA) (i.e. as a combination), or estrogen and methyl testosterone hormone replacement therapy agent (e.g. HRT especially Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Eleste Solo, Estring, Estraderm TTS, Estraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone);
- 30 27) A modulator of transporters for noradrenaline, dopamine and/or serotonin, such as bupropion, GW-320859;
- 28) A purinergic receptor agonist and/or modulator;
- 35 29) A neurokinin (NK) receptor antagonist, including those described in WO-09964008;
- 30) An opioid receptor agonist, antagonist or modulator, preferably agonists for the ORL-1 receptor;
- 40 31) An agonist, antagonist or modulator for oxytocin receptors, preferably a selective oxytocin agonist or modulator;

64

32) Modulators of cannabinoid receptors;

33) A SEP inhibitor (SEPI), for instance a SEPI having an IC_{50} at less than 100 nanomolar, more preferably, at less than 50 nanomolar.

5

Preferably, the SEP inhibitors according to the present invention have greater than 30-fold, more preferably greater than 50-fold selectivity for SEP over neutral endopeptidase NEP EC 3.4.24.11 and angiotensin converting enzyme (ACE). Preferably the SEPI also has a greater than 100-fold selectivity over endothelin converting enzyme (ECE).

10

34) An antagonist or modulator for the NPY (particularly Y1 and Y5 subtype) receptor.

35) A Sex Hormone Binding Globulin antagonist or modulator that inhibits estrogens and/or androgens from being bound.

5

36) An arginase II inhibitor,

37) An agonist, antagonist or modulator for vasopressin receptors, preferably selective for the $V1a$ receptor

10

38) A PDE5 inhibitor. Suitable PDE5 inhibitors include:

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,8-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil), particularly sildenafil citrate;

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)

15

pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351 or tadalafil);

2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-1-sulphonyl-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-

f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil); 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one ; and 5-[2-ethoxy-5-(4-

30

ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-6-carboxamide (TA-1790); 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzenesulfonamide (DA 8159) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

35

39) A selective dopamine D4 receptor agonist such as 2-[(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)methyl]-1H-benzimidazole (ABT724).

40

By cross reference herein to compounds contained in patents and patent applications which can be used in accordance with invention, we mean the therapeutically active compounds as defined in the claims (in particular of claim 1) and the specific examples (all of which is incorporated herein by reference).

If a combination of active agents is administered, then they may be administered simultaneously, separately or sequentially.

- 5 The compounds of formula I should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

- 10 Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

- They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or
5 in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

- 10 Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

- 25 Accordingly the present invention provides for a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

- The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing,
30 so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

- Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled);
35 chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

- Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or
40 hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or

suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 80 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 80 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final

formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaible thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula I may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula I may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,884. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial,

intrapertoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

- 5 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.
- 10 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula I used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

5

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(DL-lactic-co-glycolic) acid (PLGA) microspheres.

10

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, 25 creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

30

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release.

35

Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry 40 powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an

atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as Hecolene, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula I, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from ... to ... µg of the compound of formula I. The overall daily dose will typically be in the range ... µg to ... mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

5

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 10 The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronized suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for
- 15 example, gellan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release.

- 20 Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to

25 improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

- Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to
- 30 direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

- 35 Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

40

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula I in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

5

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

10

The invention is illustrated by the following non-limiting examples in which the following abbreviations and definitions are used:

α_D	optical rotation at 587nm.
Ac ₂ O	acetic anhydride
APCI	atmospheric pressure chemical ionisation
Arbecel®	filter agent
br	broad
Boc	tert-butoxycarbonyl
Bu	butyl
CDCl ₃	chloroform-d1
CD ₃ OD	methanol-d4
δ	chemical shift
d	doublet
dd	double doublet
DCM	dichloromethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
eq	(molar) equivalents
ESI	electrospray ionisation
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
h	hours
HCl	hydrogen chloride
HPLC	high performance liquid chromatography
HR M/S	high resolution mass spectrum
IPA	isopropylalcohol
KOAc	potassium acetate
m	multiplet

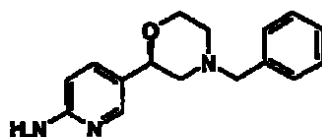
72

Me	methyl
MeCN	acetonitrile
M/S	mass spectrum
min	minutes
NMR	nuclear magnetic resonance
q	quartet
r.t.	room temperature
s	singlet
sat	saturated
t	triplet
td	triplet of doublets
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	trisopropylsilyl
TLC/TLc	thin layer chromatography

¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million δ_H downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The following abbreviations have been used for common solvents: CDCl₃, deuteriochloroform; DMSO, dimethylsulfoxide. The abbreviation psi means pounds per square inch and LRMS means low resolution mass spectrometry. Where thin layer chromatography (TLC) has been used it refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate.

Example 1

5-[(2R)-4-Benzylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



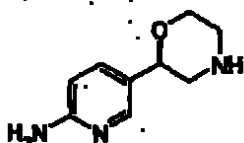
The morpholine from preparation 7 (2.05 g, 6 mmol) was dissolved in ethanol (75 mL), hydroxylamine hydrochloride (2.05 g, 30 mmol) was added and the mixture heated at 80 °C overnight (~16 h). After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated to dryness to a yellow oily residue which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/ 0.880 NH₃, 98:2:0 increasing polarity to 95:5:0 then 95:5:0.5, then 90:10:1 to afford the title compound (645 mg, 40%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8.01 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.33 (5H, m), 6.46 (1H, d), 4.45 (3H, brn), 3.96 (1H, d), 3.8 (1H, t), 3.54 (2H, s), 2.84 (1H, d), 2.74 (1H, d), 2.26 (1H, m), 2.12 (1H, t)

MS (APCI⁺) 270 (MH⁺)

Example 2

5-[(2R)-Morpholin-2-yl]pyridin-2-amine



The benzyl morpholine from example 1 (990 mg, 3.7 mmol) was dissolved in methanol (20 mL) ammonium formate (1.16 g, 18.5 mmol) followed by 10% Pd on carbon (495 mg) were added and the mixture heated at reflux for 2 h. The cooled reaction mixture was filtered through a plug of arboce[®] and evaporated to provide an orange solid (1.49 g). This material was purified by flash chromatography on silica gel (compound pre-absorbed onto silica) eluting with dichloromethane/methanol/ 0.880 NH₃ 90:10:1, to afford the *title compound* as a white solid (467 mg, 70%).

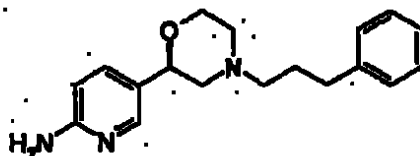
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ , 7.82 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.58 (1H, d), 4.34 (1H, d), 3.95 (1H, d), 3.72 (1H, t), 2.95-2.80 (3H, m) 2.7 (1H, t)

MS (APCI⁺) 180 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25}$ -39.4 (c = 0.12, MeOH)

Example 3

5-[(2R)-4-(3-Phenylpropyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine



The morpholine from example 2 (80 mg, 0.45 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (15 mL) and 3-phenylpropionaldehyde (59 μ L, 0.45 mmol) was added as a solution in tetrahydrofuran (15 mL) over 15 minutes. After the addition was complete, sodium triacetoxyborohydride (227 mg, 1 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 8 h. The reaction mixture was then diluted with saturated sodium hydrogencarbonate solution (50 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to provide a yellow oil. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/ 0.880 NH₃ 98:2:0.2 increasing polarity to 85:5:0.5 afforded the *title compound* (51 mg, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ , 7.86 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.27-7.10 (5H, m), 6.55 (1H, d), 4.39 (1H, d), 3.95 (1H, d), 3.75 (1H, t), 2.83 (2H, m), 2.84 (2H, t), 2.41 (2H, t), 2.20 (1H, m), 2.05 (1H, t), 1.84 (2H, m)

MS (APCI⁺) 288 (MH⁺)

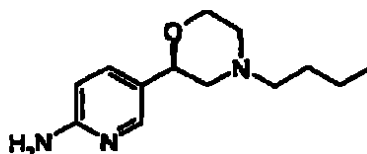
$[\alpha]_D^{25}$ +6.9 (c = 0.13, MeOH)

Example 4

5-[(2R)-4-butylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine

74

58

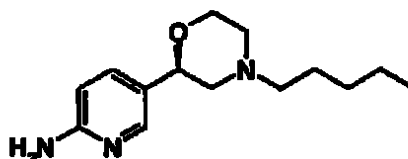


The morpholine from example 2 (80 mg, 0.45 mmol) was mixed with tetrahydrofuran (10 mL) (only partly soluble) and butyraldehyde (40 μ L, 0.45 mmol) was added, resulting in a homogeneous solution. The reaction mixture was stirred for further 30 minutes before the addition of sodium triacetoxyborohydride (227 mg, 1 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight (~16 h) before diluted with saturated sodium hydrogencarbonate solution (100 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to provide a yellow oil. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/ 0.880 NH_3 98:2:0.2 increasing polarity to 95:5:0.5 afforded the *title compound* (17 mg, 16%)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.86 (1H, s), 7.47 (1H, d), 6.55 (1H, d), 4.39 (1H, d), 3.98 (1H, d), 3.76 (1H, t), 2.86 (2H, t), 2.41 (2H, t), 2.21 (1H, t), 2.07 (1H, t), 1.50 (2H, m), 1.35 (2H, m), 0.95 (3H, t)
MS (APCI⁺) 236 (MH^+)

Example 5

5-[(2R)-4-pentylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



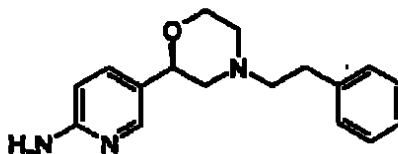
The morpholine from example 2 (80 mg, 0.45 mmol) was mixed with tetrahydrofuran (15 mL) and pentanal (47 μ L, 0.45 mmol) was added dropwise as a solution in tetrahydrofuran (15 mL) over 15 minutes. After the addition was complete, sodium triacetoxyborohydride (227 mg, 1 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight (~16 h). The reaction mixture was then diluted with saturated sodium hydrogencarbonate solution (75 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to provide a yellow oil. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/ 0.880 NH_3 98:2:0.2 increasing polarity to 95:5:0.5 afforded the *title compound* (87 mg, 61%)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.86 (1H, s), 7.46 (1H, d), 6.55 (1H, d), 4.41 (1H, d), 3.94 (1H, d), 3.77 (1H, t), 2.86 (2H, t), 2.39 (2H, t), 2.21 (1H, t), 2.06 (1H, t), 1.54 (2H, m), 1.34 (4H, m), 0.92 (3H, t)
MS (APCI⁺) 260 (MH^+)

$[\alpha]_D^{25} +4.42$ (c = 0.13, MeOH)

Example 6

5-[(2R)-4-(2-phenylethyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine



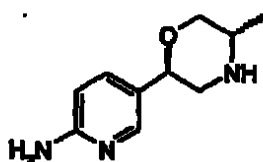
75

The morpholine from example 2 (80 mg, 0.45 mmol) was mixed with tetrahydrofuran (15 mL) and phenylacetaldehyde (52 μ L, 0.45 mmol) was added dropwise as a solution in tetrahydrofuran (15 mL) over 15 minutes. After the addition was complete, the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h before the addition of sodium triacetoxyborohydride (227 mg, 1 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight (~16 h) and then diluted with saturated sodium hydrogencarbonate solution (100 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic layer was separated, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to provide a yellow oil. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/ 0.880 NH_3 98:2:0.2 afforded the *title compound* (31 mg, 24%)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ , 7.87 (1H, s), 7.47 (1H, d), 7.20 (5H, m) 6.55 (1H, d), 4.42 (1H, d), 3.97 (1H, d), 3.78 (1H, t), 2.93 (2H, t) 2.82 (2H, m), 2.68 (2H, t) 2.30 (2H, t), 2.21 (1H, t), 2.15 (1H, t)
MS (APCI $^+$) 284 (MH^+)

Example 7a

5-[(2R,5S)-5-Methylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



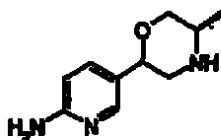
The material from preparation 10 (410 mg, 1.25 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL), 5% Pd on carbon (40 mg) was added and the mixture hydrogenated at room temperature overnight at 1 atmosphere. The mixture was then filtered through a plug of arboce[®], washing the plug with ethanol and the combined filtrates and washings were evaporated to a pale yellow solid. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/ 0.880 NH_3 93:7:0.5 afforded the *title compound* as a white solid (110mg, 45%)

^1H NMR: δ , (400 MHz, CD_3OD) 7.65 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 4.29 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.95-2.85 (2H, m), 2.75 (1H, m), 1.01 (3H, d)
MS (ES^+) 194 (MH^+)

Alternatively a the morpholine ring may be formed by the following conditions to provide a mixture of diastereoisomers:

Example 7b

5-[(5S)-5-Methylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine (diastereomer mixture)



Diol from preparation 11 (1.26 g, 5.96 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and treated with concentrated sulfuric acid (8 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 2 h before being quenched by cautious addition of water, basification with 880 NH_3 to pH ~9 and extracted with

dichloromethane (2 x 150 mL). The combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to provide the title compounds as a 3:1 mixture of (R, S) and (S, S) diastereomers respectively.

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.85 (1H, m), 7.52-7.45 (1H, 2xdd), 6.60-6.52 (1H, 2xd), 4.38-4.22 (1H, 2xdd), 3.95-3.80 (1H, 2xdd), 3.30 (1H, m), 3.10-2.83 (2H, m), 2.75 (1H, m), 1.39-0.99 (3H, 2xd)

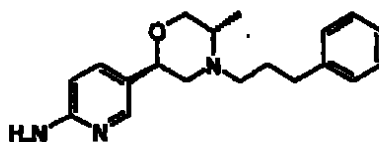
Examples 8 and 9

A mixture of the morpholine compounds from Example 7b (240 mg, 1.2 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (45 mL) and to the stirred solution was added 3-phenylpropionaldehyde (165 μ L, 1.2 mmol) dropwise as a solution in tetrahydrofuran (45 mL). Once the addition was complete, sodium triacetoxyborohydride (270 mg, 1.2 mmol) was added and the reaction mixture left to stir at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the diluted with water (30 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to provide a clear oil of a ca. 2:1 mixture of *trans:cis* diastereoisomers.

The diastereoisomers were separated by HPLC on a Chiralcel AD-H column with a mobile phase of methanokethanol 50:50 and a flow rate of 15 mL/min

Example 8 (diastereomer 1)

5-[(2R,6S)-5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine



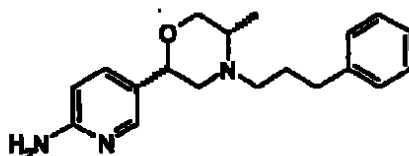
Retention time 4.80 min

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.83 (1H, s), 7.44 (1H, d), 7.29-7.08 (m, 5H) 6.52 (1H, d), 4.40 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.30 (1H, m), 2.91-2.78 (2H, m), 2.60-2.50 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.19 (1H, m), 1.88-1.68 (2H, m), 0.95 (3H, d)

MS (APCI⁺) 312 (MH⁺)

Example 9 (diastereomer 2)

5-[(2S,6S)-5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine



Retention time 7.60 min

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.89 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.29-7.09 (5H, m), 6.55 (1H, d), 4.42 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.72 (1H, d), 2.90 (1H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 2.60-2.42 (4H, m), 1.90-1.75 (2H, m), 1.09 (3H, d)

MS (APCI⁺) 312 (MH⁺)

Examples 10 and 11

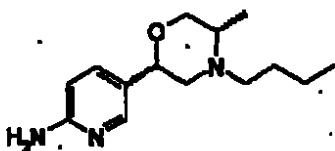
The diol from preparation 31 (350 mg, 1.3 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 mL) and to the stirred solution was added concentrated H_2SO_4 (2.5 mL). The reaction mixture left to stir at room temperature for 2 h then quenched by the cautious addition of water (10 mL) then basified by the addition of 0.880 NH₃ to pH 8-9. The mixture was then extracted with dichloromethane (2 x 50 mL) and the combined extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to provide a brown oil of a mixture of cis and trans morpholine diastereomers (275 mg, 85%)

MS (ES^+) 250 (MH^+)

- 10 The sample of mixed diastereoisomers was subjected HPLC using a Chiralcel OD-H column, mobile phase was 30:70 IPA/ Hexane with diethylamine 0.1%, at a flow rate of 20mL/min.

Example 10 (diastereomer 1)

5-[(2S,5S)-4-Butyl-5-methylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



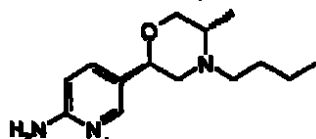
Retention time 4.90 min

^1H NMR: δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.88 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.56 (1H, d), 4.44 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.99 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.52 (1H, brn), 2.41-2.28 (2H, m), 1.80-1.27 (4H, m), 1.07 (3H, d), 0.96 (3H, t)

MS (APCI $^+$) 250 (MH^+)

Example 11 (diastereomer 2)

5-[(2R,5S)-4-butyl-5-methylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



Retention time 7.20 min

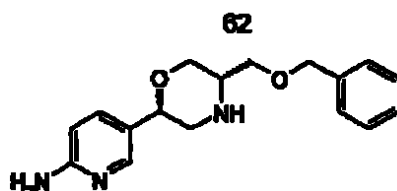
^1H NMR: δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7.88 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 4.41 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.72 (1H, d), 2.90 (1H, m), 2.80-2.52 (2H, m), 2.48-2.40 (2H, m), 1.54-1.44 (2H, m), 1.40-1.32 (2H, m), 1.13 (3H, d), 0.94 (3H, t)

MS (APCI $^+$) 250 (MH^+)

Example 12

5-[(2R,5S)-5-[(Benzyloxy)methyl]morpholin-2-yl]pyridin-2-amine

78



The morpholine from preparation 14 (4.4 g, 9.21 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL), hydroxylamine hydrochloride (3.2 g, 46 mmol) was added and the mixture heated at 80 °C overnight (~16 h). After cooling to room temperature the mixture was diluted with 10% aqueous K₂CO₃ solution (100 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to provide a brown oil of crude deprotected 2-amino pyridine intermediate (3.6 g)

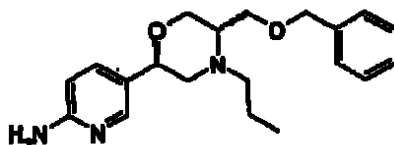
- 10 This boc-protected morpholine (3.6 g, 9 mmol) was treated with 4M HCl in dioxane (30 mL) and the mixture stirred at room temperature for 4 h. The solvent was then evaporated and the residue treated with 2M sodium hydroxide (100 mL) and extracted with dichloromethane (4 x 100 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to a light brown solid which was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (93:7:0.5)
- 15 to provide the *title compound* as a light brown solid (1.43 g, 51%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.85 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.36-7.25 (5H, m), 6.54 (1H, d), 4.62 (2H, s), 4.28 (1H, m), 3.97 (1H, m), 3.49-3.38 (3H, m), 3.06 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.78 (1H, m)

MS (ES⁺) 300 (MH⁺)

20 Example 13

6-[(2R,5S)-6-[(Benzyloxy)methyl]-4-propylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



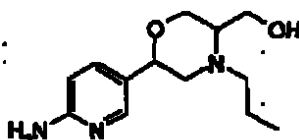
The morpholine from Example 11 (1.4 g, 4.8 mmol) was dissolved in THF (200 mL) and propanal (350 μL, 4.8 mmol) in THF (150 mL) was added dropwise to the stirred mixture. After the addition was complete NaBH(OAc)₃ (1.02 g, 4.8 mmol) was added in one portion and the reaction mixture allowed to stir at room temperature overnight (~16 h). TLC analysis showed starting material still remaining, so additional NaBH(OAc)₃ (1 g) was added and the reaction mixture stirred for a further 24 h. Saturated aqueous NH₄Cl (200 mL) was added and the organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (95:5:0.5) to provide the *title compound* as a light brown oil (540 mg, 33%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.86 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.36-7.26 (5H, m), 6.53 (1H, d), 4.52 (2H, m), 4.38 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.80-3.53 (2H, m), 3.47-3.42 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.32-2.21 (2H, m), 1.60-1.37 (2H, m), 0.84 (3H, t)

MS (ES⁺) 342 (MH⁺)

Examples 14-17

[6-(2-Aminopyridin-3-yl)-4-propylmorpholin-3-yl]methanol



Diol from preparation 16 (1.4g, 3.9mmol, 1eq) was dissolved in dichloromethane (15 mL) and treated with concentrated sulfuric acid (10 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 h before the being quenched by the addition of ice, then basified with 880 NH₃ to pH ~9. The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 150 mL) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (95:5:0.5 increasing polarity to 93:7:0.5) to afford 110 mg of a light brown oil of the *title compound* as a mixture of four diastereoisomers.

The diastereoisomers were separated by HPLC on a Chiralpak AD column, mobile phase 20:80 IPA/Hexane with 0.1% DEA affording four stereoisomers

Example 14

Stereoisomer 1 (retention time: 9.50 min) trans enantiomer 1

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.86 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 4.40 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.55 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.26 (2H, m), 2.27-1.42 (2H, m), 0.90 (3H, t)

Example 15

Stereoisomer 2 (retention time: 11.90 min) cis enantiomer 1

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm) : 0.9 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 5H), 3.7-4.0 (m, 3H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.4-4.55 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.85 (s, 1H)

Example 16

Stereoisomer 3 (retention time: 16.80 min) cis enantiomer 2

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm) : 0.9 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 5H), 3.7-4.0 (m, 3H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.4-4.55 (m, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.85 (s, 1H)

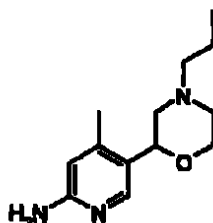
Example 17

Stereoisomer 4 (retention time: 19.70 min) trans enantiomer 2

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.86 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 4.40 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.55 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.26 (2H, m), 2.27-1.42 (2H, m), 0.90 (3H, t)

40 Examples 18-19

84

4-methyl-5-(4-Propylmorpholin-2-yl)pyridin-2-amine

The diol from preparation 21 (950 mg, 3.7 mmol) was dissolved in dichloromethane (16 mL) and treated with concentrated sulfuric acid (7 mL) at room temperature and the mixture stirred for a further 2 h. The reaction was then quenched the addition of ice, then basified by the dropwise addition of 880 NH₃ until the pH ~9. The mixture was then extracted with dichloromethane (4 x 50 mL) and the combined organics dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated to provide the *title compound* as a pale brown oil (700 mg, 79%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.85 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.60 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.78 (1H, m), 2.92-2.82 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.28-2.18 (4H, m), 2.12 (1H, m), 1.62-1.50 (2H, m) 0.93 (3H, t)

MS (APCI⁺) 238 (MH⁺)

The racemic morpholine was subjected to HPLC using a Chiralcel OD-H column eluting with acetonitrile. This afforded the two enantiomers.

Example 18 (enantiomer 1)

Retention time: 5.1 min

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.85 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.60 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.78 (1H, m), 2.92-2.82 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.28-2.18 (4H, m), 2.12 (1H, m), 1.62-1.50 (2H, m) 0.93 (3H, t)

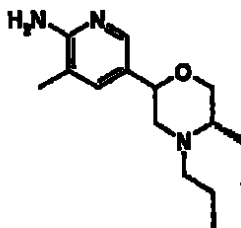
MS (APCI⁺) 238 (MH⁺)

Example 19 (enantiomer 2)

Retention time: 6.5 min

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.85 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.60 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.78 (1H, m), 2.92-2.82 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.28-2.18 (4H, m), 2.12 (1H, m), 1.62-1.50 (2H, m) 0.93 (3H, t)

MS (APCI⁺) 238 (MH⁺)

Example 20**3-Methyl-5-[(6S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine**

The diol from preparation 29 (200 mg, 0.74 mmol) was dissolved in dichloromethane (4 mL) and treated with concentrated sulfuric acid (2 mL) at room temperature and the mixture stirred for a further 2 h. The reaction was then quenched the cautious addition of water, then basified by the dropwise addition of 880

NH₃ until the pH ~9. The mixture was then extracted with dichloromethane (3 x 70 mL) and the combined organics dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to provide the *title compound* as a clear oil as a mixture of diastereoisomers (35 mg, 19%)

- 6 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.77 (1H, d), 7.38 (1H, d), 4.41 (1H, m), 3.88-3.70, 2.95-2.72 (3H, 2xm), 2.57 (1H, m), 2.50-2.35 (2H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 2.11 (3H, 2xs), 1.61-1.39 (2H, m), 1.18-1.00 (3H, 2xd), 0.91 (3H, m)
MS (ESI⁺) 250 (MH⁺)

10 Examples 21 and 22

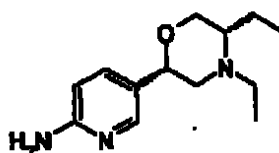
The diol from preparation 24(990mg, 3.9 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and treated with concentrated sulfuric acid at room temperature. The mixture was left stirring for 2 h before being quenched by the addition of ice and the basified by the addition of 880 NH₃ to pH ~9. The mixture was then extracted with dichloromethane (3 x 150 mL), the combined organics dried over magnesium sulfate,
15 filtered and the solvents evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (95:5:0.5) to provide the *title compound* as a mixture of diastereoisomers (470 mg, 51%).

MS (ES⁺) 238 (MH⁺)

The diastereoisomers were split using chiral HPLC on a Chiralcel OD-H column eluting with 30% IPA in
20 hexanes with 0.1% diethylamine. To afford:

Example 21 (diastereomer 1)

25 5-[(2S,5S)-4,5-Diethylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



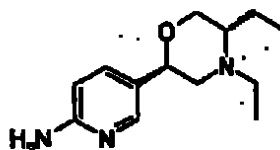
retention time: 4.1 min

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.88 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 4.43 (1H,m), 3.98 (1H, d), 3.77 (1H, m), 2.67-2.64 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.11 (3H, t), 0.96 (3H, t)

30 MS (ES⁺) 238 (MH⁺)

Example 22 (diastereomer 2)

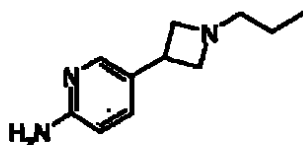
6-[(2R,5S)-4,5-Diethylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine



35 Retention time: 7.3 min

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.87 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 6.56 (1H, d), 4.40 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.01-2.90 (2H, m), 2.44 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.32 (1H, m), 1.06 (3H, t), 0.93 (3H, t)
MS (ES⁺) 236 (MH⁺)

5

Example 23**6-(1-Propylazetidin-3-yl)pyridin-2-amine**

10

The aminopyridine imine from preparation 35 (95mg, 0.267mmol, 1.0eq) was dissolved in EtOH (2ml), 10% Pd/C (10mg) and ammonium formate (168mg, 2.67mmol, 10eq) was added and the mixture heated to a gentle reflux for 3h. Further 10% Pd/C (10mg) and ammonium formate (168mg, 2.67mmol, 10eq) added and the mixture heated to reflux for 48h. The catalyst was filtered off through arboceel, and washed with EtOH. The filtrate was evaporated *in vacuo* to give a colourless oil. This material was dissolved in THF (5ml), 2M HCl (aq) added and stirred at r.t. for 3h. The mixture was evaporated *in vacuo* and basified with K₂CO₃ (10% w/v aq) and extracted with CH₂Cl₂ (3x20ml), dried (MgSO₄), filtered and evaporated to give a colourless oil. This oil was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution from 100% CH₂Cl₂ to 90:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH to give the product as a colourless oil which solidified on standing (21mg, 41%)

15

Tlc Rf=0.24 (90:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH UV visualization)

MS (APCI⁺) 192 (MH⁺)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.95 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.5 (1H, d), 4.2-4.6 (2H, br s), 3.5-3.8 (3H, m), 3.05 (2H, t), 2.45 (2H, t), 1.3-1.5 (2H, m), 0.9 (3H, t)

20

Examples 24 and 25**5-(2R,5S)-4-Ethyl-5-methylmorpholin-2-yl-pyridin-2-amine & 5-(2S,5S)-4-Ethyl-5-methylmorpholin-2-yl-pyridin-2-amine**

30

The morpholine from preparation 38 (1g, 4.17mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (15ml) and concentrated sulfuric acid (7.5ml) was added. The mixture was stirred at r.t. for 2h, basified by cautious addition of 0.880 NH₃, and extracted with CH₂Cl₂ (2x200ml), the organics combined, dried over magnesium sulphate, filtered and purified by flash chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 97:3:1 to give the title compound as a light brown oil (560mg 61%).

35

The diastereoisomers were separated on a Chiralcel OD-H column (500*50mm) with a mobile phase of 20% IPA, 80% hexane, 0.1% DEA at a flow rate of 80ml/min to give:

Diastereoisomer 1 – retention time 5.47min (Example 24, (2*S*,5*S*) diastereoisomer)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.88 (1H, s), 7.46-7.52 (1H, m), 6.56 (1H, d), 4.40-4.46 (1H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 2.47-2.60 (4H, m), 1.08-1.18 (m, 6H)

MS (APCI+) 222 (MH⁺)

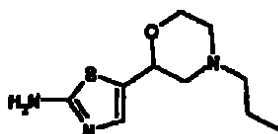
5 Diastereoisomer 2 – retention time 7.98min (Example 25, (2*R*,5*S*) diastereoisomer)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.88 (1H, s), 7.44-7.50 (1H, m), 6.56 (1H, d), 4.40-4.46 (m, 1H), 3.80-3.88 (1H, m), 3.28-3.41 (1H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 2.35-2.62 (2H, m), 2.18-2.24 (1H, m), 1.00-1.08 (m, 6H)

MS (APCI+) 222 (MH⁺)

10 Examples 26 & 27

(+)-5-(4-propylmorpholin-2-yl)-1,3-thiazol-2-amine & (-)-5-(4-propylmorpholin-2-yl)-1,3-thiazol-2-amine



To 2-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-4-propylmorpholine (2.5g 8.56mmol) in ethylene glycol (80ml) at -78°C
 15 was added Cu₂O (81mg, 0.43mmol, 0.05eq) and NH₃ (20ml) in a bomb. The vessel was sealed, and heated to 80°C for 18h. The vessel was allowed to cool, vented, and partitioned between EtOAc (2x200ml) and water (100ml), organic layers combined, dried over MgSO₄ and solvent evaporated to give a brown oil. This material was chromatographed on an Isco Companion Combiflash autochromatography system with a gradient elution from 99/1/0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ to 95/5/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ to give the
 20 product as a brown oil (1.1g).

This material was separated by HPLC on a chiralcel OJ column (250x21.5) with a mobile phase of 70:30 Hexane:IPA at a flow rate of 18ml/min to give two enantiomers.

Enantiomer 1 retention time 5.140min

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 6.99 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H),
 25 2.95 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

M/S APCI+ 228 (MH⁺)

Optical rotation $[\alpha]_D^{25}$ +48.45 (c=1.45mg/ml MeOH)

Elemental analysis +0.55 H₂O Total MW=237.24

Calculated C(50.63), H(7.69), N(17.71)

30 Actual C(50.90, 50.79), H(7.48, 7.51), N(17.35, 17.38)

Enantiomer 2 retention time 10.750min

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 6.99 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H),
 35 2.95 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

M/S APCI+ 228 (MH⁺)

Optical rotation $[\alpha]_D^{25}$ -43.58 (c=2.6mg/ml MeOH)

Elemental analysis +1 H₂O Total MW=245.35

Calculated C(48.98), H(7.81), N(17.13)

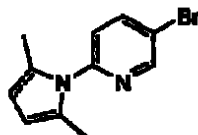
Actual C(49.05, 49.07), H(7.83, 7.85), N(17.00, 16.99)

The following preparations illustrate the syntheses of certain intermediates used in the preparation of the preceding examples:

5

Preparation 1

5-Bromo-2-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridine



2,5-hexanedione (48.2 g, 0.41 mol) was added to a suspension of 2-amino-5-bromopyridine (50.0 g, 0.29 mol) and the reaction heated to reflux for 24 hours under Dean and Stark conditions. *para*-Toluenesulfonic acid (100 mg) was added and the reaction was refluxed for a further 18 hours. 8 mL of water was removed, so the reaction was cooled to room temperature, washed with water (100 mL) and passed through a plug of silica gel, eluting with toluene. The eluent was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in pentane:dichloromethane (1:1 by volume) and passed through a plug of silica gel, eluting with pentane:dichloromethane (1:1 by volume). The eluent was concentrated *in vacuo* to give a red liquid, which solidified on standing. The solid was recrystallised (isopropanol) to give the *title compound* as a pale yellow solid (54.4 g).

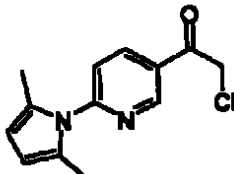
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H 8.66 (1H, s), 7.93-7.92 (1H, d), 7.13-7.11 (1H, d), 5.91 (2H, s), 2.13 (6H, s).

LRMS (thermospray) : m/z [M+H]⁺ 252.

20

Preparation 2

2-Chloro-1-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethanone



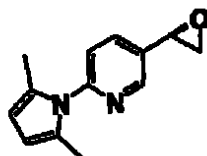
A solution of 2.5 M *n*-butyl lithium in hexanes (35 mL, 87.8 mmol) was added to a solution of the bromide from preparation 1 (20.0 g, 79.7 mmol) in *tert*-butylmethylether (300 mL) at -78°C under nitrogen over 10 minutes. The reaction was stirred for a further 10 minutes and 2-chloro-*N*-methoxy-*N*-methylacetamide (12.1 g, 87.8 mmol) in *tert*-butylmethylether (40 mL) was added slowly. The reaction was stirred at -78°C for 20 minutes and then 1M hydrochloric acid (200 mL) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 2 hours and the organic phase separated. The aqueous phase was extracted with *tert*-butyl methylether and the combined organic extracts were washed with water (100 mL), saturated aqueous sodium chloride (100 mL) and 1M sodium hydroxide (100 mL). The organic phase was dried (sodium sulfate), concentrated *in vacuo* and the residual oil purified by flash column chromatography on silica gel eluting with pentane:dichloromethane:methanol (75:25:0 changing to 0:99:1, by volume). The residue was recrystallised from pentane:dichloromethane to give the *title compound* as a yellow solid. (14.37g, 73%)

35

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H 9.11 (1H, s), 8.34-8.33 (1H, d), 7.32-7.30 (1H, d), 5.91 (2H, s), 4.66 (2H, s), 2.17 (6H, s)
LRMS (electrospray) : m/z [M-H]⁺ 247.

5 Preparation 3

2-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-5-[(2R)-oxiranyl]pyridine

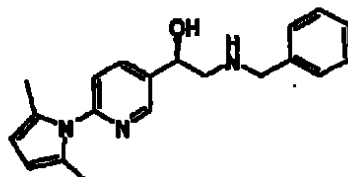


A solution of the chloride from preparation 2 (12.0 g, 48.1 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was slowly added to a solution of (-)-*B*-chlorodisopinocampheylborane (20.1 g, 62.5 mmol) in *tert*-butylmethylether (15 mL) and tetrahydrofuran (30 mL) at -30°C under nitrogen. The reaction was stirred for 6 hours at -30°C and then sodium perborate tetrahydrate (7.4 g, 48.1 mmol) followed by *tert*-butylmethylether (50 mL) were added. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, treated with 2M aqueous sodium hydroxide (190 mL) and stirred for a further 6 hours. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with further *tert*-butylmethylether (50 mL). The combined organic extracts were washed with 1M aqueous sodium hydroxide (50 mL), saturated aqueous sodium chloride (50 mL), dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with pentane:dichloromethane (80:2 changing to 100:0, by volume) to give the crude epoxide (65% b/w, 11.0 g), which was used without further purification.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ_H 8.58 (1H, brs), 7.68-7.66 (1H, dd), 7.22-7.20 (1H, d), 3.97-3.96 (1H, m), 3.26-3.24 (1H, m), 2.91-2.89 (1H, m), 2.12 (6H, s)
LRMS (electrospray) : m/z [M+H]⁺ 215, [M+Na]⁺, 237.

Preparation 4

25 (1*R*)-2-(Benzylamino)-1-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]ethanol

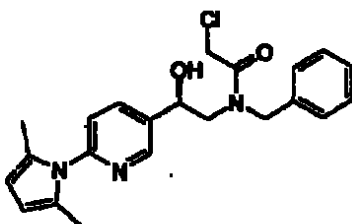


The epoxide from Preparation 3 (2.66 g, 12mmol) was dissolved in DMSO (30 mL), treated with benzylamine (1.62 mL, 15 mmol) and the mixture heated to 90 °C overnight (~16 h). After cooling to room temperature the reaction mixture was evaporated under high vacuum at 60 °C to remove most of the DMSO. The residue was diluted with ethyl acetate (150 mL) and washed with water (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer re-extracted with ethyl acetate (100 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and evaporated to give the *title compound* as a yellow oil (3.29 g, 84%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.35-7.25 (5H, m), 7.2 (1H, d), 5.9 (2H, s), 4.8 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.01 (1H, dd), 2.78 (1H, t), 2.1 (6H, s)

MS (APCI⁺) 322 (MH⁺)

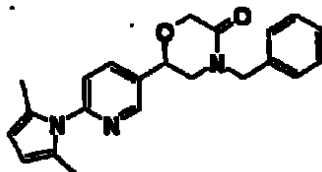
Preparation 5

N-Benzyl-2-chloro-*N*-[(2*R*)-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethyl]acetamide

The amino alcohol from Preparation 4 (3.22 g, 10 mmol) was dissolved in dichloromethane (100 mL) sodium hydroxide (2 g, 50 mmol) in an aqueous solution (35 mL) was added and the mixture stirred vigorously. Chloroacetylchloride (0.98 mL, 12 mmol) was added dropwise and stirring was then continued at room temperature overnight (~16 h). The reaction mixture was then diluted with dichloromethane (200 mL) and water (100 mL). The organic layer was separated, dried (MgSO₄), filtered and evaporated to give a brown oil (4.35 g). The ¹H NMR spectrum indicated that a mixture of chloroamide and morpholinone (product of preparation 5) was formed, so the mixture taken on forward without further purification.

MS (APCI⁺) 398 (MH⁺, chloro amide), 362 (MH⁺, cyclised morpholinone)

Preparation 6

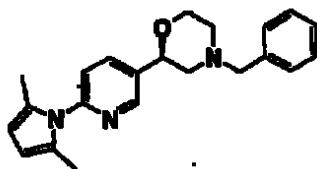
(6*R*)-4-Benzyl-6-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]morpholin-3-one

The crude mixture from preparation 5 was dissolved in propan-2-ol (100 mL), water (5 mL), was added followed by potassium hydroxide (673 mg). The mixture was stirred vigorously at room temperature overnight. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (150 mL). The organic layer was separated and washed with brine (150 mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford a dark orange oil. Purification by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol 99:1 afforded the *title compound* as a yellow oil (66%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.52 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.30 (5H, m), 7.20 (1H, d), 5.69 (2H, s), 4.69 (1H, dd), 4.75 (1H, d), 4.63-4.42 (3H, m), 3.49 (1H, t), 3.38 (1H, dd), 2.09 (6H, s)

MS (APCI⁺) 362 (MH⁺)

Preparation 7

(2*R*)-4-Benzyl-2-[6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]morpholine

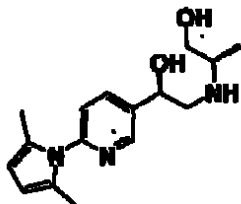
The morpholinone from preparation 6 (2.47 g, 6.8 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100 mL) and cooled (flask in ice/ water bath). Lithium aluminumhydride (1 M in tetrahydrofuran, 10.2 mL, 10.2 mmol) was added dropwise and after the addition the reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight (~16h). The reaction was quenched by the cautious addition of 1M sodium hydroxide (10 mL) then diluted with water (150 mL) and stirred for 10 minutes. Ethyl acetate (200 mL) was added, the organic layer separated, dried over MgSO₄, and evaporated to provide the title compound as a yellow oil (2.09 g, 89%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.59 (1H, s), 7.81 (1H, d), 7.3 (5H, m), 7.2 (1H, d), 5.9 (2H, s), 4.89 (1H, d), 4.05 (1H, d), 3.9 (1H, t), 3.6 (2H, s), 3.0 (1H, d), 2.8 (1H, d), 2.35 (1H, t), 2.19 (1H, t), 2.1 (6H, s)

MS (APCI⁺) 348 (MH⁺)

Preparation 8

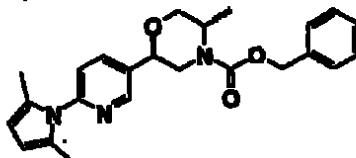
(2S)-2-([(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethyl] amino) propan-1-ol



The epoxide from preparation 3 (5.4 g, 20 mmol) was dissolved in DMSO (50 mL) together with (S)-2-aminopropan-1-ol (2.0 g, 20 mmol) and the mixture heated at 90 °C overnight (ca. 16 h). After cooling to room temperature, the mixture was evaporated under high vacuum and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol (95:5 increasing polarity to 90:10) to provide the title compound as a pale yellow oil (5.0 g, 75%)

Preparation 9

Benzyl (2R,5S)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-5-methylmorpholine-4-carboxylate



The diol from preparation 8 (5 g, 17.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (60 mL) and treated with benzyl chloroformate (2.72 mL, 19 mmol) and triethylamine (2.65 mL, 19 mmol). The mixture was stirred overnight (~16 h) before being quenched by the addition of 2M sodium hydroxide (100 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL) and the combined organic fractions dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient from 25% to 60% ethyl acetate in pentane to afford the CBz-protected intermediate as a light brown oil (2.56 g, 35%)

MS (ES⁺) 446 (MNa⁺)

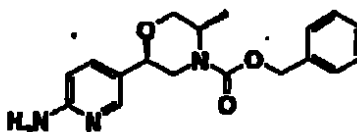
MS (ES⁻) 422 (M-H⁻)

A sample of the above CBz-protected diol (2 g, 4.7 mmol), was dissolved in toluene (30 mL) together with triphenylphosphine (1.5 g, 5.6 mmol). Diisopropyl azodicarboxylate (1.12 mL, 5.6 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was left stirring overnight (~16 h). The reaction mixture was diluted with water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 20% ethyl acetate in pentane to afford the title compound as a clear oil (1.66). ¹H NMR shows the sample to contain ~3 equivalents of diisopropyl hydrazine-1,2-dicarboxylate together with the title compound. Thus ~40% by weight of material is the title compound, corresponding to an approximate yield of 36%.

- ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.62 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.37-7.27 (5H, m), 7.11 (1H, d), 5.88 (2H, s), 5.18 (1H, d), 5.10 (1H, d), 4.26 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.72 (2H, m), 3.46-3.40 (2H, m), 2.09 (6H, s), 1.37 (2H, d)
MS (ES⁺) 408 (MH⁺)

15 Preparation 10

2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-5-methyl-morpholine-4-carboxylic acid benzyl ester

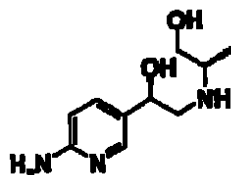


Morpholine from preparation 9 (880 mg, 1. mmol) was dissolved in ethanol (12 mL) and treated with hydroxylamine hydrochloride (800 mg, 8.4 mmol) and the mixture heated at 80 °C overnight (~16 h). After cooling to room temperature the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane in methanol 0% increasing polarity to 2% to provide the title compound as a purple coloured oil (410 mg, 95%).

- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7.91 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.37-7.28 (6H, m), 6.52 (1H, d), 5.13 (2H, 2 x d), 4.79 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.04 (2H, m), 3.37 (2H, m), 130 (3H, d)
MS (ES⁺) 328 (MH⁺)

Preparation 11

(2S)-2-[[[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]amino]propan-1-ol



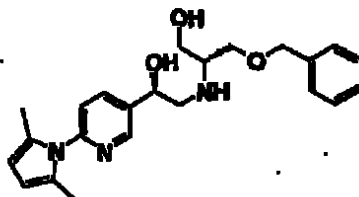
- The diol from preparation 8 (1 g, 3.35 mmol) was dissolved in ethanol and treated with hydroxylamine hydrochloride (1.2 g, 16.75 mmol) and the mixture heated at 80 °C overnight (~16 h). After cooling to room temperature the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (85:15:1 increasing polarity to 82:17:1) to provide the title compound as a light brown oil (670 mg, 95%)
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7.91 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.6 (1H, d), 4.72 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.45 (1H, m), 3.1-2.85 (3H, m), 1.15 (3H, d)

MS (ES⁺) 212 (MH⁺) 234 (MNa⁺)

Preparation 12

(2R)-3-(Benzyloxy)-2-(((2R)-2-[5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-

5 hydroxyethyl)amino)propan-1-ol



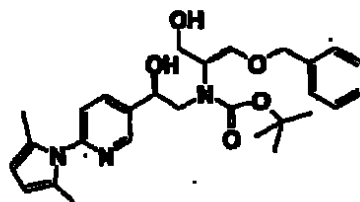
The epoxide from preparation 3 (6.4 g, 25 mmol) was dissolved in DMSO (50 mL) together with (S)-2-amino-3-benzyloxypropan-1-ol (5.0 g, 27.6 mmol) and the mixture heated at 90 °C overnight (ca. 16 h). After cooling to room temperature, the mixture was evaporated under high vacuum to provide a brown oil ~12g of desired *title compound* containing some residual DMSO but of sufficient purity to use in the subsequent stage without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 8.54 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.25-7.22 (6H, m), 5.81 (2H, s), 4.51 (2H, m), 3.67-3.45 (5H, m), 3.01-2.81 (3H, m), 2.03 (6H, s)

MS (ES⁺) 398 MH⁺

Preparation 13

tert-Butyl [(1R)-2-(benzyloxy)-1-(hydroxymethyl)ethyl]((2R)-2-[5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethyl)carbamate



The crude diol from preparation 12 (10g, ~25mmol) was dissolved in dichloromethane (160 mL) and treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (5.52 g, 25 mmol) and the mixture stirred at room temperature overnight (~16 h). The reaction mixture was diluted with 10% aqueous K₂CO₃ solution (200 mL), the organic layer separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2 x 300 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 35% ethyl acetate in pentane increasing polarity of eluent to 50% ethyl acetate in pentane to afford the *title compound* as a pale yellow oil (6.2 g, 50% yield over 2 steps from preps 12 and 13)

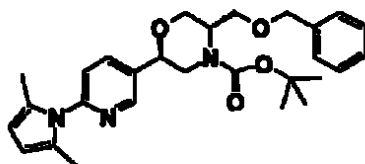
¹H NMR; δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8.55 (1H, d), 8.04-7.95 (1H, m), 7.38-7.23 (6H, m), 5.81 (2H, s), 5.05 (1H, brn) 4.54 (2H, m), 3.93 (1H, brn), 3.83 (1H, brn), 3.78-3.60 (5H, m), 3.44-3.32 (1H, m), 2.05 (6H, s),

1.44 and 1.40 (9H, two singlets)

MS (APCI⁺) 498 (MH⁺)

Preparation 14

tert-Butyl (2R,5S)-5-[(benzyloxy)methyl]-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]morpholine-4-carboxylate



- 5 The diol from preparation 13 (8.2 g, 12.5 mmol) was dissolved in toluene (100 mL) and treated with triphenylphosphine (4 g, 15 mmol) at room temperature. Diisopropylazodicarboxylate (DIAD) (3 mL, 15 mmol) was added dropwise and the mixture allowed to stir overnight (~16 h). The reaction mixture was then diluted with water (200 mL), the organic layer separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (200 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and
- 3 evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate in pentane increasing polarity to 15% ethyl acetate in pentane to provide the *title compound* as a clear oil (4.4 g, 74%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.64 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.38-7.27 (5H, m), 7.22 (1H, d), 5.89 (2H, s), 4.88 (1H, m), 4.62 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.28 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.82-3.68 (4H, m), 3.60 (1H, dd), 2.12

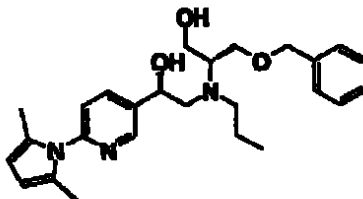
- 6 (6H, s), 1.44 (9H, s)

MS (APCI⁺) 478 MH⁺

Preparation 15

(2R)-3-(Benzyloxy)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-

- 0 **hydroxyethyl](propyl)amino]propan-1-ol**



- The crude diol from preparation 12 (3g, 7.6mmol) was dissolved in dichloromethane and propanal (1.1 mL, 15.2mmol) and NaBH(OAc)₃ (3.25 g, 15.2 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight (~16 h) and then solvents were evaporated. The residue was purified by flash
- 25 chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (97:3:0.5) to provide the *title compound* as a light brown oil still containing ~3 equivalents of DMSO contamination from the previous stage (4.5 g, corrected for DMSO ~2.95g of product, 89% yield)

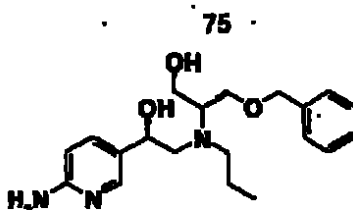
¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.52 (1H, d), 8.81 (1H, dd), 7.38-7.22 (5H, m), 7.17 (1H, d), 5.86 (2H, s), 4.72 (1H, m), 4.54 (2H, s), 3.48-3.68 (4H, m), 3.18 (1H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 2.82-2.55 (3H, m), 2.07

- 30 (6H, s), 1.50 (2H, m), 0.87 (3H, t)

MS (APCI⁺) 438 (MH⁺), 460 (MNa⁺)

Preparation 16

(2R)-2-[(2R)-2-[6-(~Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl](propyl)amino]-3-(benzyloxy)propan-1-ol



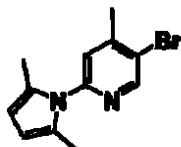
The diol from preparation 15 (2.95 g, 6.7 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL) treated with hydroxylamine hydrochloride (2.34 g, 33.7 mmol) and the mixture heated to 80 °C overnight (~16 h). After cooling to room temperature the solvents were evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (95:5:0.5 increasing polarity to 91:9:0.5) to afford the *title compound* as a light brown oil (1.4 g, 56%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.82 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.38-7.22 (5H, m), 6.57 (1H, d), 4.57-4.44 (3H, m), 3.63-3.46 (4H, m), 3.07 (1H, m), 2.77 (2H, d), 2.71-2.53 (2H, m), 1.46 (2H, m), 0.87 (3H, t)

MS (APCI⁺) 360 (MH⁺), 382 (MNa⁺)

Preparation 17

5-Bromo-2-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-methylpyridine



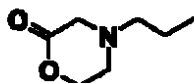
2-Amino-5-bromo-4-methylpyridine [commercially available] (6 g, 32 mmol) was dissolved in toluene (100 mL), hexane-2,5-dione (5.3 mL, 45 mmol) and *para*-toluene sulfonic acid monohydrate (50 mg) were added and the mixture heated at reflux with a Dean-Stark apparatus fitted. When collection of water ceased the reaction mixture was cooled and diluted with water (50 mL) and 10% aqueous K₂CO₃ solution (50 mL), the organic layer was separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (200 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in pentane to afford the *title compound* as a pale yellow oil (8 g, 95%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.62 (1H, s), 7.11 (1H, s), 5.90 (2H, s), 2.45 (3H, s), 2.15 (6H, s)

MS (ESI⁺) 267 (MH⁺)

Preparation 18

4-Propylmorpholin-2-one



Methyl 2-bromoacetate (50 mL, 0.54 mol, 1 eq) was added slowly to *N*-propylaminoethanol (62.4 mL, 0.54 mol, 1 eq) and Et₃N (75 mL, 0.54 mol, 1 eq) in toluene at 0 °C and allowed to stir at room temperature overnight. Water (1 L) was added, and the mixture extracted with EtOAc (2 x 500 mL). Brine (500 mL) was added to the aqueous layer, which was re-extracted with EtOAc (2 x 500 mL). Organic layers were combined, dried (MgSO₄), filtered and solvent removed *in vacuo* to give 62.7 g (81%) of *title compound* as a clear oil.

TLC EtOAc Rf = 0.5

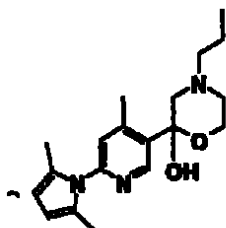
M/S (APCI+) 144 (MH+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 0.9 (t, 3H), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.3 (s, 2H), 4.4 (m, 2H)

5

Preparation 19

2-[6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-methylpyridin-3-yl]-4-propylmorpholin-2-ol



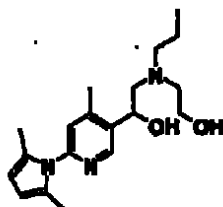
The bromopyridine from preparation 17 (5 g, 18.8 mmol) was dissolved in THF (80 mL) and cooled to -78 °C. To the stirred solution was added dropwise *tert*-butyllithium (22 mL, 37.7 mmol). Immediately after the addition was complete morpholinone (from preparation 18) (2.7 g, 18.8 mmol) was added as a solution in THF (20 mL) and the reaction mixture left stirring at -78 °C for 1 h. The reaction was then quenched the addition on saturated aqueous NH₄Cl solution (100 mL), then extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic fraction was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 35% ethyl acetate in pentane increasing polarity of eluent to 40% ethyl acetate in pentane to afford the *title compound* as a pale yellow oil (1.95 g, 32%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (1H, s), 7.00 (1H, s), 5.86 (2H, s), 5.21 (1H, brs), 4.23 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.03 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.56-2.37 (4H, m), 2.08 (6H, s), 1.58 (2H, m), 0.97 (3H, t)

MS (ESI⁺) 330 (MH⁺)

Preparation 20

1-[6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-methylpyridin-3-yl]-2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]ethanol



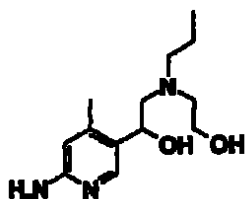
The morpholinol from preparation 19 (1.95 g, 5.9 mmol) was dissolved in ethanol (25 mL) and water (10 mL) and sodium borohydride (900 mg, 23.6 mmol) was added to the stirred mixture at room temperature. Stirring was maintained overnight (~16 h) before the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride (100 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 100 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (96:4:0.5) to afford the *title compound* as a yellow oil (1.4 g, 71%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8.59 (1H, s), 7.16 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.07 (1H, m), 3.67-3.58 (2H, m), 2.82-2.54 (6H, m), 2.47 (3H, s), 2.02 (6H, s), 1.50 (2H, m), 0.90 (3H, t)

MS (ESI⁺) 332 (MH⁺)

Preparation 21

1-(6-Amino-4-methylpyridin-3-yl)-2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]ethanol



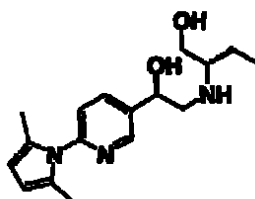
- 5 The diol from preparation 20 (1.4 g, 4.22 mmol) was dissolved in ethanol (30 mL) and treated with hydroxylamine hydrochloride (1.12 g, 16.9 mmol), and the mixture heated to reflux over night (~16 h). After cooling to room temperature the mixture was diluted with 10% aqueous K₂CO₃ solution and extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (93:7:1) to afford the *title compound* as a pale brown oil (950 mg, 89%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.90 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.81 (1H, m), 3.66-3.57 (2H, m), 2.80-2.72 (1H, m), 2.67-2.48 (5H, m), 2.24 (3H, s), 1.58-1.46 (2H, m), 0.91 (3H, t)

- 15 MS (ESI⁺) 254 (MH⁺)

Preparation 22

(2S)-2-(((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethyl)amino)butan-1-ol



- 20 The epoxide from preparation 3 (10.6 g, 49.4 mmol) was dissolved in DMSO (100 mL) together with (S)-2-aminobutan-1-ol (5.6 g, 59.4 mmol) [commercially available] and the mixture heated at 90 °C overnight (ca. 16 h). After cooling to room temperature, the mixture was evaporated under high vacuum to afford a dark oil of the *title compound* (17.7 g) containing residual DMSO but of sufficient purity to use in the subsequent stage.

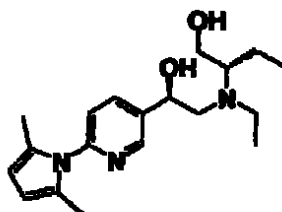
- 25 ¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.18 (1H, d), 5.83 (2H, s), 4.77 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.98-2.78 (2H, brs), 2.70 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.05 (6H, s), 1.54-1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t)

MS (ESI⁺) 304 (MH⁺)

30 Preparation 23

(2S)-2-(((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethyl)(ethyl)amino)butan-1-ol

78



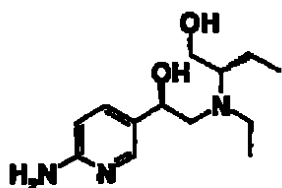
The diol from preparation 22 was dissolved in dichloromethane (50 mL) and treated with ethanal (1.66 mL, 29.6 mmol) and $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.3 g, 29.6 mmol) and the mixture stirred at room temperature over night (~16 h). The solvents were then evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH_3 (97:3:0.5) to afford the title compound as a light brown oil (2.8 g). The material was re-purified by flash chromatography on silica gel eluting with methanol in ethyl acetate 1% increasing polarity to 2% to afford the title compound as a clear oil (1.42 g, 43%).

^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8.58 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 5.87 (2H, s), 4.98 (3H, brn), 3.72 (1H, dd), 3.57 (1H, m), 3.10 (1H, dd), 2.95 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.10 (6H, s), 1.57 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.18 (3H, t), 0.87 (3H, t).

MS (ESI $^+$) 332 (MH^+)

Preparation 24

(2S)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl](ethylamino)butan-1-ol



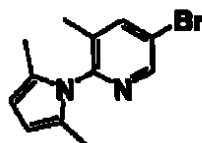
The diol from preparation 23 (1.42 g, 4.3 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL) and treated with hydroxylamine hydrochloride (1.5 g, 21.4 mmol) and the mixture heated to 80 °C overnight (~16 h). After cooling to room temperature, the solvents were evaporated and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH_3 (91:9:0.5) to afford the title compound as a light brown oil (990 mg, 91%).

^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7.88 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 4.50 (1H, m), 3.42 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.68 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.38 (m, 1H), 1.04 (3H, t), 0.92 (3H, t).

MS (ESI $^+$) 254 (MH^+), 276 (MNa^+)

Preparation 25

5-Bromo-2-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-3-methylpyridine



2-Amino-3-methyl-5-bromopyridine (5.88 g, 31.3 mmol) was dissolved in toluene (50 mL), hexamie-2,5-dione (5.15 mL, 43.9 mmol) and *para*-toluene sulfonic acid monohydrate (20 mg) were added and the mixture heated at reflux with a Dean-Stark apparatus fitted. When collection of water ceased, the reaction

79

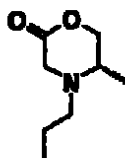
mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in pentane to afford the *title compound* as a pale yellow oil (5.1 g, 81%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.51 (1H, d), 7.81 (1H, d), 5.90 (2H, s), 2.01 (3H, s), 1.97 (6H, s)
t_R 0.5 (5% EtOAc:Pentane)

5

Preparation 26

(5S)-5-methyl-4-propylmorpholin-2-one



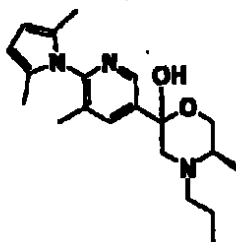
The material from preparation 36 (4g, 26mmol) was dissolved in benzene (80 mL), followed by the addition of *N*-ethyl-diisopropylamine (9.07 mL, 52 mmol) and methyl bromoacetate (2.4 mL, 26 mmol). The mixture was heated to reflux with azeotropic removal of water overnight. After cooling to room temperature, the solvent was removed by evaporation, the crude material dissolved in methanol, pre-absorbed onto SiO₂ and purified by flash chromatography on SiO₂ eluting with 40% EtOAc in pentane to afford the *title compound* as a clear oil (1.78 g).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ_H 0.9 (t, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.3 (dd, 1H)

TLC. R_f=0.18 (50% EtOAc in pentane, UV visualisation)

Preparation 27

(5S)-2-[5-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-5-methylpyridin-3-yl]-5-methyl-4-propylmorpholin-2-ol



Bromopyridine from preparation 25 (2.5 g, 9.4 mmol) was dissolved in THF (60 mL) and cooled to -78 °C. To the stirred solution was added dropwise *tert*-butyllithium (1.5 M in pentane, 12.8 mL, 18.8 mmol). Immediately after this addition was complete morpholinone (from preparation 26) (1.5 g, 9.4 mmol) was added as a solution in THF (10 mL) and the reaction mixture left stirring at -78 °C for 1 h. The reaction was then quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl solution (100 mL) then extracted with ethyl acetate (80 mL). The organic fraction was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10% ethyl acetate in pentane increasing polarity of eluent to 40% then 70% ethyl acetate in pentane to afford the *title compound* as a pale yellow oil (590 mg, 18%)

30

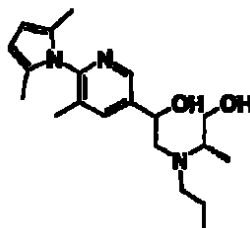
¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.70 (1H, s), 7.92 (1H, s), 6.88 (2H, s), 3.77 (2H, brs), 3.0-2.37 (6H, m), 2.02 (3H, s), 1.90 (6H, s), 1.65-1.58 (2H, m), 1.10 (m, 3H), 0.99-0.84 (3H, m)

MS (ESI⁺) 344 (MH⁺)

Preparation 28

(2S)-2-[(2-{6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-5-methylpyridin-3-yl}-2-

5 hydroxyethyl)(propyl)amino]propan-1-ol

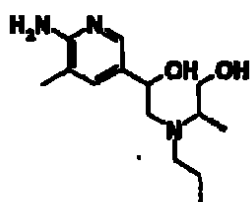


The morpholinol from preparation 27 (600 mg, 1.7 mmol) was dissolved in ethanol (6 mL) and water (3 mL) and sodium borohydride (270 mg, 7 mmol) was added to the stirred mixture at room temperature. Stirring was maintained overnight (~16 h) before the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride (100 mL) the basified to pH ~9 with 2M NaOH solution and extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford the *title compound* as a mixture of diastereoisomers as a yellow oil (450 mg, 75%) which was used directly without further purification

MS (ESI⁺) 346 (MH⁺), 368 (MNa⁺)

Preparation 28

(2S)-2-[(2-{6-Amino-5-methylpyridin-3-yl}-2-hydroxyethyl)(propyl)amino]propan-1-ol



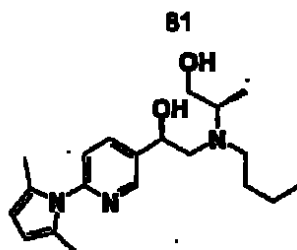
The diol from preparation 28 (420 mg, 1.5 mmol) was dissolved in propanol (5 mL) and water (1.5 mL) treated with hydroxylamine hydrochloride (2.2 g, 31.4 mmol) and triethylamine (2.2 mL, 15.7 mmol), and the mixture heated to reflux for 12 h. After cooling to room temperature the mixture was evaporated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (90:10:1) increasing polarity to (85:15:3) to afford a white solid (1.3 g) which was triturated with dichloromethane (3 x 50 mL), the residual solvent was removed in vacuo to give 700mg of white solid which was further purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol/ 880 NH₃ (82.5:7.5:0.) to afford the *title compound* as a clear oil (200 mg, 50%)

MS (ESI⁺) 254 (MH⁺)

Preparation 30

(2S)-2-[(2R)-2-{6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl}-2-hydroxyethyl)(butyl)amino]propan-1-ol

97

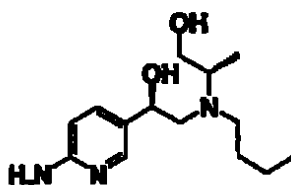


The diol from preparation 8 (1g, 3.35mmol, 1eq) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and treated with butanal (910 μ L, 10 mmol 3eq) and NaBH(OAc)₂ (2.1 g, 10 mmol 3eq) and the mixture stirred at room temperature over night (~16 h). The reaction was quenched with water (50ml) and extracted with CH₂Cl₂ (2x100ml), the organic layers combined, dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (95:5:0.5) to afford the title compound as a clear oil (900 mg 88%)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 6.88 (2H, s), 4.86 (1H, m), 3.10-2.97 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 2.43-2.70 (3H, m), 2.10 (6H, s), 1.22-1.80 (6H, m), 0.87-1.0 (6H, m)
MS (ESI⁺) 348 (MH⁺) 368 (MNa⁺)

Preparation 31

(2S)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)((butyl)amino)propan-1-ol

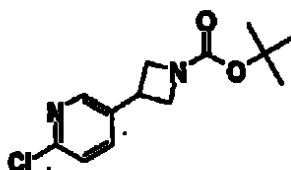


The diol from preparation 30 (900 mg, 2.6 mmol) was dissolved in ethanol (15 mL) and treated with hydroxylamine hydrochloride (905 mg, 13 mmol) and the mixture heated to 80 ° overnight (~16 h). After cooling to room temperature, the solvents were evaporated and the residue pre-absorbed onto silica gel and purified by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient of dichloromethane/ methanol/ 880 NH₃ (95:5:0.5 to 92:8:0.5) to afford the title compound as a light brown oil (330 mg)

¹H NMR: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.83 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 6.59 (1H, d), 4.50 (1H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 2.42-2.78 (4H, m), 1.20-1.42 (4H, m), 0.87-1.0 (6H, m)
MS (ESI⁺) 268 (MH⁺), 290 (MNa⁺)

Preparation 32

3-(6-Chloropyridin-3-yl)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



Zinc dust (127mg, 1.94mmol, 1.1eq) was dried for 18h at 100°C *in vacuo*, transferred to a round bottomed flask and heated with a hot air gun under vacuum. The flask was allowed to cool to room temperature and DMF (2ml) and 1,2-dibromoethane (12 μ L, 0.141mmol, 0.08eq) added. The mixture was heated to 70°C for

10 mins, allowed to cool to r.t., and TMSCl (18 μ l, 0.141mmol, 0.08eq) added dropwise. This mixture was stirred at r.t. for 30min before dropwise addition of 3-iodoazetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Ref SynLett, 1998, 4, 379)(500mg, 1.766mmol, 1.0eq) as a solution in DMF (2ml). The mixture was stirred at 40°C for 1h. 2-chloro-5-iodopyridine was dissolved in DMF (2ml) and added, followed by Pd₂dba₃ (32mg, 0.035mmol, 0.02eq) and tri-2-furylphosphine (17mg, 0.071mmol, 0.04eq) and the mixture heated to 70°C for 4h.

The mixture was allowed to cool, diluted with Et₂O(40ml) and NH₄Cl (40ml, sat'd aq), layers separated, the aqueous layer was re-extracted with Et₂O(20ml), organics combined, washed with brine (2x30ml), dried (MgSO₄), filtered and evaporated to give a yellow solid.

10 This solid was flash chromatographed on silica gel with a gradient elution from 100% CH₂Cl₂ to 99:1 CH₂Cl₂:MeOH to give 235mg of impure product. This material was further purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution from 100% toluene to 95:5 toluene:EtOAc to give the title compound as a yellow solid (193mg, 41%)

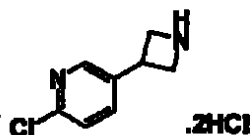
Tlc Rf = 0.13 (10%EtOAc/Toluene UV visualisation)

15 MS (APCI+) 269 (MH+)

¹H NMR: δ _H (400 MHz, CDCl₃) 8.3 (1H, s), 7.7 (1H, m), 7.35 (1H, d), 4.35 (2H, t), 3.9 (2H, t), 3.85-3.8 (1H, m), 1.45 (9H, s)

Preparation 33

20 5-Azetidin-3-yl-2-chloropyridine dihydrochloride



3-(6-Chloropyridin-3-yl)-azetidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (190mg, 0.707mmol, 1.0eq) was dissolved in CH₂Cl₂ (4ml), cooled to 0°C and HCl(g) bubbled through for 10min to give a dark orange solution. This was stirred at r.t. for 72h. The mixture was evaporated to give a light brown solid, triturated with Et₂O, the resulting solid filtered and dried at 80°C in vacuo to give the title compound (141mg, 83%).

25 Tlc Rf=0.15 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:10:1)

MS (APCI+) 169 (MH+)

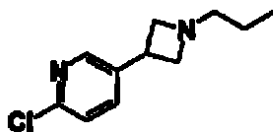
MS (ESI+) 169 (MH+)

¹H NMR: δ _H (400 MHz, CD₃OD) 8.4 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m), 7.55 (1H, d), 4.2-4.5 (5H, m)

30

Preparation 34

2-Chloro-5-(1-propylazetidin-3-yl)-pyridine



5-Azetidin-3-yl-2-chloropyridine dihydrochloride (131mg, 0.542mmol 1.0eq) was partitioned between 35 CH₂Cl₂ (10ml) and K₂CO₃ (10ml, 10% w/v aq), the layers separated, and the aqueous layer re-extracted

with CH_2Cl_2 (10ml). The organic layers were combined, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to ca 2ml volume. Propionaldehyde (78 μl , 1.084mmol, 2.0eq) and sodium triacetoxyborohydride (230mg, 1.084mmol, 2.0eq) were added and the mixture stirred at r.t. for 2.5h. The mixture was quenched with H_2O (0.5ml) and partitioned between CH_2Cl_2 (10ml) and K_2CO_3 (10ml, 10% w/v aq) the layers separated, and the aqueous layer re-extracted with CH_2Cl_2 (10ml). The organic layers were combined, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to give a dark brown oil. This oil was purified by flash chromatography on silica gel with a gradient elution from 100% CH_2Cl_2 to 95:5 CH_2Cl_2 :MeOH to give the title compound as a yellow oil (41mg, 36%)

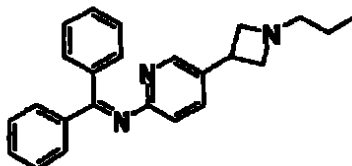
Tlc Rf=0.39 (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH 90:10:1 UV visualisation)

10 MS (APCI+) 211 (MH+)

^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8.25 (1H, s), 7.85-7.75 (1H, m), 7.25 (1H, d), 3.6-3.75 (3H, m), 3.1 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, 3H)

Preparation 35

15 Benzhydrylidene-[5-(1-propylazetidin-3-yl)-pyridin-2-yl]-amine



2-Chloro-5-(1-propylazetidin-3-yl)-pyridine (100mg, 0.475mmol, 1.0eq), 1,1-diphenylmethanimine (85 μl , 0.570mmol, 1.2eq), palladium (II) acetate (4.4mg, 0.00475mmol, 0.01eq), BINAP (8.7mg, 0.014mmol, 0.03eq) and sodium tert-butoxide (49mg, 0.665mmol, 1.4eq) were combined in toluene (2ml) and heated to 80°C for 16h. Further palladium (II) acetate (4.4mg, 0.00475mmol, 0.01eq) and BINAP (8.7mg, 0.014mmol, 0.03eq) were added and the mixture heated to reflux for 4h. The mixture was allowed to cool to r.t. and partitioned between EtOAc (25ml) and K_2CO_3 (20ml, 10% w/v aq), the layers separated, and the aqueous layer re-extracted with EtOAc (2x25ml). The organic layers were combined, dried (MgSO_4), filtered and evaporated to give an orange oil. This oil was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a gradient on 100% CH_2Cl_2 to 95:5:0.5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH to give the title compound as a yellow oil (110mg, 66%)

Tlc Rf=0.22 (90:10:1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH UV visualization)

MS (APCI+) 358 (MH+)

30 ^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8.2 (1H, s), 7.8 (2H, m), 7.0-7.8 (9H, m), 6.55 (1H, d), 3.65-3.8 (3H, m), 3.1 (2H, t), 2.45 (t, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)

CHN +0.75 H_2O

Calculated C(78.12) H(7.24) N(11.39)

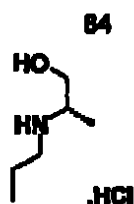
Observed C(77.85, 78.12) H(7.04, 7.04) N (11.18, 11.28)

35

Preparation 36

(2S)-2-(propylamino)propan-1-ol hydrochloride

100

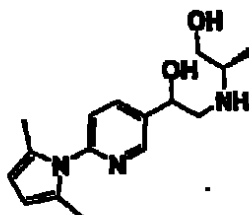


To (2S)-(+)-2-aminopropan-1-ol (19.8g, 0.28 mol) dissolved in CH_2Cl_2 (500 mL) was added propionaldehyde (20.9 mL, 0.28 mol) followed by pre-dried, powdered 4Å molecular sieves (40g) and the mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of celite® (filter agent), the pad washed with CH_2Cl_2 , and solvent evaporated from the filtrate to give a clear oil. This oil was dissolved in methanol (200 mL) and NaBH_4 was added portionwise over 15 minutes. The mixture was stirred at r.t. overnight, then quenched by cautious addition of 2M aqueous HCl (200 mL), basified by addition of 2M aqueous NaOH (200 mL) and methanol removed by evaporation. Di-tert-butylidicarbonate (115 g, 0.52 mol) was added to the residue followed by 1,4-dioxan (200 mL) and the mixture stirred at r.t. overnight. 1,4-dioxan was removed by evaporation and the residue diluted with water (750 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 750 mL). The combined organic fractions were dried (MgSO_4), filtered and evaporated giving a clear oil. To this oil was added 4M HCl in 1,4-dioxan (200 mL) and the mixture stirred at r.t. overnight. The solvent was removed by evaporation to give the *title compound* as a white solid (24 g).

^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 0.95 (3H, t), 1.2 (3H, d), 1.6 (2H, m), 2.8 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.5 (1H, brn), 3.6 (1H, m), 5.4 (1H, b), 8.8-8.9 (2H, brd)
M/S (APCI+), 118 (MH^+)

Preparation 37

(2S)-2-((2-[6-(2,6-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethyl) amino) propan-1-ol



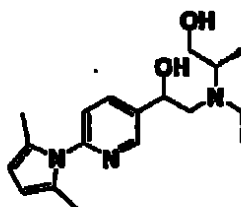
The epoxide from preparation 40 (950 mg, 4.4 mmol) was dissolved in DMSO (10 mL) together with (S)-2-aminopropan-1-ol (380 μL , 4.9 mmol) and the mixture heated at 90 °C overnight (ca. 16 h). After cooling to room temperature, the mixture was evaporated under high vacuum and the residue purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 0.880 NH_3 (98:2:0 increasing polarity to 90:10:1) to provide the *title compound* as a pale yellow oil (780 mg, 67% over 2 steps from preparation 40).

^1H NMR: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8.61 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 5.90 (2H, s), 4.90 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.26-2.72 (4H, m), 2.11 (8H, s), 1.14 (3H, 2 x d)

MS (APCI⁺) 290 (MH^+)

Preparation 38

(2S)-2-[(2-{6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl}-2-hydroxyethyl)(ethyl)amino]propan-1-ol
(diastereomer mix)



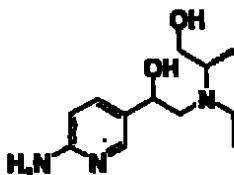
- 5 The diol from preparation 37 (1.5 g, 5.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (25 mL) and treated with acetaldehyde (870 μ L, 15.5 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (3.3 g, 15.5 mmol) and the reaction mixture left stirring at room temperature overnight (~16 h). The reaction mixture was diluted with saturated ammonium chloride solution then basified by the addition of 10% aqueous K_2CO_3 solution, and then extracted with dichloromethane (2 x 150 mL). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and
- 10 evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol 0.880 NH_3 (93:7:0.5) to afford the *title compound* as a mixture of diastereoisomers as a slightly impure light brown oil (2.5 g). This material was used directly without further purification.

^1H NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8.56 (1H, m), 7.87 (1H, m), 7.21 (1H, d), 5.89 (2H, s), 4.82 (1H, m), 3.77-3.65 (1H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 2.95-2.67 (5H, m), 2.10 (6H, s), 1.18-1.10 (2 x 3H, t), 1.00-0.82 (2 x 3H, d)

MS (ESI+) 318 (MH+)

Preparation 39

- 20 **(2S)-2-[(2-{6-Aminopyridin-3-yl}-2-hydroxyethyl)(ethyl)amino]propan-1-ol** (diastereomer mix)



- The diol from preparation 38 (2.5 g, 7.8 mmol) was dissolved in ethanol (80 mL) and treated with hydroxylamine hydrochloride (2.7 g, 21.4 mmol) and the mixture heated to 80 $^{\circ}C$ overnight (~16 h). After cooling to room temperature, the solvents were evaporated and the residue purified by flash
- 25 chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/ methanol/ 880 NH_3 (95:5:0.5 increasing polarity to 90:10:1) to afford the *title compound* as a light brown oil (1.5 g, 80%)

^1H NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.86 (1H, m), 7.50 (1H, m), 6.58 (1H, m), 4.82-4.49 (1H, m), 3.68-3.29 (2H, m), 3.06-2.41 (7H, m), 1.13-0.88 (6H, m)

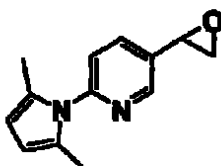
MS (ESI+) 240 (MH+)

30

Preparation 40

2-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-6-(oxdranyl)pyridine

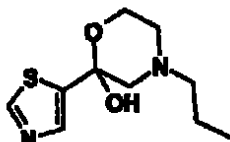
86



Ethanolamine (0.24 mL, 4 mmol) was added dropwise to a solution of borane.tetrahydrofuran complex (1M solution in tetrahydrofuran, 8 mL, 8 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) cooled to 0 °C over 15 minutes. The mixture was allowed reach room temperature then the chloride from preparation 2 (1 g, 4 mmol) in tetrahydrofuran was added dropwise to the stirred solution. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 30 minutes then quenched by the addition of 2M sodium hydroxide (10 mL) and the reaction mixture stirred for a further 1 hour. The mixture was then extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated to afford the racemic epoxide as a yellow oil (950 mg). ¹H nmr was as for preparation 3. The material was carried forward directly without further purification.

Preparation 41

4-propyl-2-thiazol-5-yl-morpholin-2-ol



To 2-trimethylsilyl thiazole (9.5g, 60.5mmol, 1eq) in Et₂O (200ml) at -78°C was added dropwise n-butyl lithium (36ml, 2.5M in hexanes, 90.7mmol, 1.5eq) and the mixture stirred at -78°C for 30min. 4-propylmorpholin-2-one (prepared according to the method described in WO 2004/052372 - 8.85g, 60.5mmol, 1eq) in Et₂O (50ml) added over 5 min (temperature increases to -55°C during addition). The mixture was re-cooled to -78°C and allowed to stir at -78°C for 2h. The reaction was quenched by dropwise addition of water, allowed to warm to r.t. and extracted with EtOAc (2x500ml) and dichloromethane (2x300ml). The organic extracts were combined, dried over MgSO₄ and solvent evaporated to give a brown oil. The oil was chromatographed through a SiO₂ column on an Isco Companion Combiflash autochromatography system with a gradient elution from 98/2/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ to 95/5/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ to give a pale brown solid (8.5g, 61%).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm) : 8.91 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.48-1.60 (m, 2H), 0.93 (m, 3H)

M/S APCI+ 229 (MH⁺)

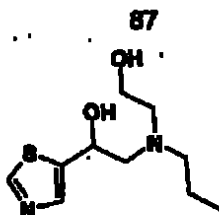
Tlc 95/5/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ R_f=0.35

Tlc EtOAc R_f=0.3

Preparation 42

2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]-1-(1,3-thiazol-5-yl)ethanol

103



To 4-propyl-2-thiazol-5-yl-morpholin-2-ol (8.5g, 37.3mmol) in EtOH (125ml) and water (125ml) was added NaBH₄ and the mixture stirred at r.t. for 1h. The mixture was diluted with water (200ml) and extracted with dichloromethane (3x250ml). Organic layers combined, dried over MgSO₄ and solvent evaporated to give a

5 pale oil (8.2g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm) : 8.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.05 (t, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 2.62-2.80 (m, 4H), 2.51-2.59 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)

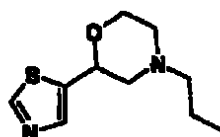
M/S APCI+ 231 (MH⁺).

11c. 90/10/1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ Rf 0.45

10

Preparation 43

4-propyl-2-(1,3-thiazol-5-yl)morpholine



2-[(2-hydroxyethyl)(propyl)amino]-1-(1,3-thiazol-5-yl)ethanol (5.7g 24.8mmol) in dichloromethane (20ml) was treated with concentrated sulphuric acid (50ml). On complete addition dichloromethane removed *in vacuo* and resulting mixture heated to 140°C for 1h. The mixture was allowed to cool to r.t., poured into ice and cautiously quenched by addition of 0.880 NH₃ with ice cooling maintaining T<20°C. The mixture was extracted with dichloromethane (2x250ml) dried over MgSO₄ and solvent evaporated to give a brown oil. This material was chromatographed on an Isco Companion Combiflash autochromatography system

20

with an eluent of 98/2/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ to give the product as a pale brown oil.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ(ppm) : 8.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.93 (dd, 1H), 3.93-4.0 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

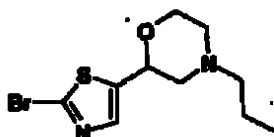
M/S APCI+ 213 (MH⁺)

Tlc 95/5/0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ Rf=0.55

25

Preparation 44

2-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-4-propylmorpholine



To 4-propyl-2-(1,3-thiazol-5-yl)morpholine (2.9g 13.7mmol) in THF (50ml) at -78°C was added n-butyl lithium (5.5ml, 2.6M in hexanes, 13.7mmol, 1eq) and allowed to stir at -78°C for 30min. A solution of carbon tetrabromide (4.5g, 13.7mmol) in THF (20ml) was added maintaining T<-70°C during the addition, and the mixture allowed to stir at -70°C for 1h. The reaction was quenched by cautious addition of water

30

109

88

and allowed to warm to r.t. over 18h. The mixture was extracted with EtOAc (3x150ml), dried over $MgSO_4$, and solvent evaporated to give a brown oil. This material was chromatographed on an Ieco Companion Combiflash autochromatography system with a gradient elution from 99/1/0.1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ to 95/5/0.5 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ to give the product as a brown oil (2.5g, 63%).

5 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 7.54 (s, 1H), 4.83-4.89 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

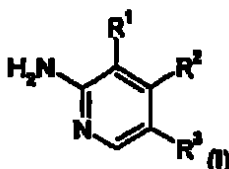
M/S APCI+ 293 (MH+)

Tlc 95/5/0.5 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ R_f =0.75

10

Claims

1. Compounds of formula (I):

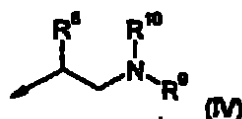
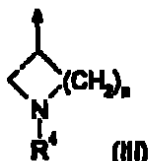
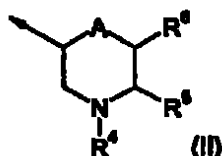


- 6 wherein:

R^1 is selected from H and (C_1-C_6) alkyl;

R^2 is selected from H and (C_1-C_6) alkyl;

R^3 is selected from:



wherein:

A represents O, S or CH_2 ;

n is 1 or 2;

R^4 is selected from H and (C_1-C_6) alkyl; wherein said (C_1-C_6) alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from (C_1-C_6) alkyl, OR^7 , phenyl, substituted phenyl and heteroaryl;

R^5 is selected from H and (C_1-C_6) alkyl; wherein said (C_1-C_6) alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 OR^7 groups;

R^6 is selected from H and (C_1-C_6) alkyl;

R^7 is selected from H and (C_1-C_6) alkyl; wherein said (C_1-C_6) alkyl may be optionally substituted with a phenyl, or a substituted phenyl group;

R^8 is selected from H, methyl, ethyl, methoxy, and ethoxy;

R^9 represents (C_1-C_6) alkyl; and

R^{10} is selected from H and (C_1-C_6) alkyl; wherein said (C_1-C_6) alkyl may be optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected from OR^7 , phenyl or substituted phenyl;

wherein heteroaryl means a 5 to 7 membered aromatic ring, containing from 1 to 4 heteroatoms, said heteroatom independently selected from O, S and N; said heteroaryl may be optionally substituted with 1 or more substituents each independently selected from (C_1-C_6) alkyl, halo and OR^7 , each substituent may be the same or different; and

wherein substituted phenyl means phenyl substituted with 1 or more substituents each independently selected from (C_1-C_6) alkyl, halo and OR^7 , each substituent may be the same or different;

with the proviso that

when R^1 and R^2 are H, R^3 is moiety (II), A is O, R^5 is H or (C_1-C_6) alkyl, and R^6 is H or (C_1-C_6) alkyl, then R^4 cannot be n-propyl;

and pharmaceutically acceptable salts, solvate, polymorphs and prodrugs thereof.

5

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 and R^2 are each independently selected from H and methyl.

3. A compound according to claims 1 or 2 wherein R^3 is moiety (II).

10

4. A compound according to claim 3 wherein A is selected from O or CH_2 .

5. A compound according to claim 4 wherein R^4 is (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with phenyl; R^5 is selected from methyl and ethyl, wherein said methyl and said ethyl may be optionally substituted with an OR⁷ group; and R^6 is selected from H and methyl.

15

6. A compound according to claims 1 or 2 wherein R^3 is moiety (III).

7. A compound according to claim 6 wherein n is 1 and R^4 is selected from ethyl, propyl or butyl, said alkyl groups being optionally substituted by a phenyl group.

20

8. A compound according to claims 1 or 2 wherein R^3 is moiety (IV), R^4 is selected from H and methoxy; and R^6 is selected from H and methyl.

25

9. A compound according to claim 1 selected from:

5-(Morpholin-2-yl)pyridin-2-amine;

5-[4-(3-Phenylpropyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine;

5-[(2R, 5S)-5-Methylmorpholin-2-yl]pyridine-2-amine;

5-[(2S,5S)-5-Methyl-4-(3-phenylpropyl)morpholin-2-yl]pyridin-2-amine;

30

5-[(2S,5S)-4-Butyl-5-methylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine;

5-[(2R,5S)-5-[(Benzyloxy)methyl]-4-propylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine;

[8-(6-Aminopyridin-3-yl)-4-propylmorpholin-3-yl]methanol;

4-Methyl-5-(4-Propylmorpholin-2-yl)pyridin-2-amine;

5-[(2S,5S)-4,5-Diethylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine;

35

5-[(2R,5S)-4,5-Diethylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amine; and

5-(2R,5S)-4-Ethyl-5-methylmorpholin-2-yl-pyridin-2-ylamine.

10. A compound according to any of claims 1 to 9 for use as a medicament.

40

11. The use of a compound according to any of claims 1 to 9 in the preparation of a medicament for the treatment of sexual dysfunction.

107

12. The use according to claim 11 wherein the sexual dysfunction is male erectile dysfunction or female sexual dysfunction.

5 13. The use of a compound according to any of claims 1 to 9 in the preparation of a medicament for the treatment of depression or psychiatric disorders.

14. The use of a compound according to any of claims 1 to 9 in the preparation of a medicament for the treatment of neurodegeneration.

10

15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 9, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/IB2005/001554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/73 C07D413/04 C07D401/04 A61K31/5377 A61K31/4427
A61K31/44 A61P15/00 A61P25/00 C07D417/04

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

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, PAJ, 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	US 5 077 290 A (FISHER ET AL) 31 December 1991 (1991-12-31) claims 1-8,10,16,17; table I	1-5,9, 10,13-15
Y	column 12, lines 18-29	11,12
A	WO 03/051370 A (PFIZER LIMITED; VAN DER GAAFF, PIETER, HADENIJN; WAYMAN, CHRISTOPHER,) 26 June 2003 (2003-06-26) page 2, lines 4-9; examples 41,43	1-15
P,Y	WO 2004/052372 A (PFIZER LIMITED; ALLERTON, CHARLOTTE, MORIA, NORFOR; BAXTER, ANDREW, DO) 24 June 2004 (2004-06-24) cited in the application page 1, lines 4-13; claims 1,10,11; examples 44,66,67	11,12

☐ Further documents are cited 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 document or other special reason (see specification)
- *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.
- *U* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2005

Date of mailing of the international search report

24/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1601
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 upo nl
Fax. (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2005/001554

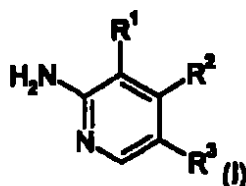
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5077290	A	31-12-1991	US 5124328 A	23-06-1992
WO 03051370	A	26-06-2003	AU 2002352372 A1	30-06-2003
			BR 0215064 A	13-10-2004
			CA 2470624 A1	26-06-2003
			CN 1617727 A	18-05-2005
			EP 1463508 A1	06-10-2004
			WO 03051370 A1	26-06-2003
			JP 2005516014 T	02-06-2005
WO 2004052372	A	24-06-2004	AU 2003302878 A1	30-06-2004
			WO 2004052372 A1	24-06-2004
			NL 1024983 C2	01-02-2005
			NL 1024983 A1	11-06-2004
			US 2004259874 A1	23-12-2004

109

Nuevos Derivados de Aminopiridina y su uso como Fármacos

La presente invención se refiere a una clase de agonistas de dopamina, más particularmente una clase de agonistas que son selectivos para D3 sobre D2. Estos compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual, por ejemplo la disfunción sexual femenina (FSD), en particular el trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD), trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD; falta de interés en el sexo), trastorno orgásmico femenino (FOD; Incapacidad para alcanzar el orgasmo); y la disfunción sexual masculina, en particular la disfunción eréctil masculina (MED). La disfunción sexual masculina según se refiere en la presente memoria se supone que incluye trastornos eyaculatorios tales como eyaculación precoz, anorgasmia (incapacidad para alcanzar el orgasmo) o trastornos del deseo tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD; falta de interés en el sexo). Estos compuestos también son útiles para tratar trastornos neuropsiquiátricos y trastornos neurodegenerativos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):

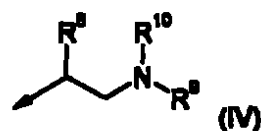
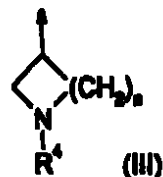
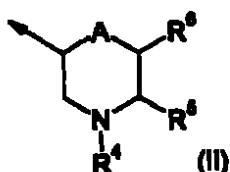


en la que:

R¹ se selecciona de H y alquilo (C₁-C₆);

R² se selecciona de H y alquilo (C₁-C₆);

R³ se selecciona de:



en las que:

A representa O, S o CH₂;

n es 1 o 2;

R⁴ se selecciona de H y alquilo (C₁-C₆); en el que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆), OR⁷, fenilo, fenilo sustituido y heteroarilo;

- R⁵ se selecciona de H y alquilo (C₁-C₆); en el que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OR⁷;**
R⁶ se selecciona de H y alquilo (C₁-C₆);
R⁷ se selecciona de H y alquilo (C₁-C₆); en el que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con un fenilo, o un grupo fenilo sustituido;
R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, metoxi, y etoxi;
R⁹ representa alquilo (C₁-C₆); y
R¹⁰ se selecciona de H y alquilo (C₁-C₆); en el que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de OR⁷, fenilo o fenilo sustituido;
en el que heteroarilo significa un anillo aromático de 5 a 7 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno de dichos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N; dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁-C₆), halo y OR⁷, cada sustituyente puede ser igual o diferente; y
en el que fenilo sustituido significa fenilo sustituido con 1 o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C₁-C₆), halo y OR⁷, cada sustituyente puede ser igual o diferente;
a condición de que:
cuando R¹ y R² son H, R³ es el resto (II), A es O, R⁵ es H o alquilo (C₁-C₆), y R⁶ es H o alquilo (C₁-C₆), entonces R⁴ no puede ser n-propilo;
y sus sales, solvatos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables.
A no ser que se indique lo contrario, el alquilo (C₁-C₆) puede ser de cadena lineal o ramificada.
Los grupos heteroarilo adecuados incluyen piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.
A no ser que se indique lo contrario, el término halo significa flúor, cloro, bromo o yodo.
A no ser que se indique lo contrario, el término sustituido significa sustituido por uno o más grupos definidos. En el caso en el que los grupos se pueden seleccionar de varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y sus sales de base.
Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato,

benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

También se pueden formar hemisales de ácidos, por ejemplo, hemisulfato.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden preparar por uno o más de tres métodos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o base deseado;
- (ii) eliminando un grupo protector lábil con ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, utilizando el ácido o base deseado; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula I en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en disolución. La sal resultante puede precipitar y ser recogida por filtración o puede ser recuperada por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en una serie continua de estados sólidos que se extienden desde totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en que el material carece de orden a larga distancia a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X característicos y, aún exhibiendo las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentar, ocurre un cambio de propiedades de sólido a propiedades de líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna regular ordenada a

nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan suficientemente también exhibirán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

5 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término 'solvato' se utiliza en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y uno o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

10 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sus hidratos.

 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con ion metálico – véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, 15 Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son unos en que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo de unas con otras por interposición de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua están situadas en canales de la red cristalina en los que están adyacentes a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con ion metálico, las moléculas de agua están enlazadas al 20 ion metálico.

 Cuando el disolvente o el agua está firmemente enlazado, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está enlazado débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente será dependiente de la 25 humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

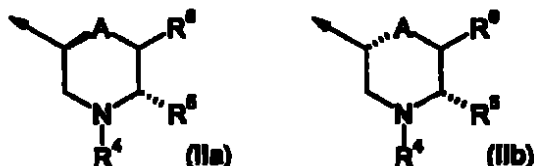
 De aquí en adelante en la presente memoria todas las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen las referencias a sus sales y solvatos.

30 Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de fórmula I como se define antes en la presente memoria, incluyendo todos sus polimorfos y formas de crecimiento cristalino, sus profármacos e isómeros (incluyendo los isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se define a continuación en la presente memoria y los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente.

35 Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula I están incluidos dentro del alcance de la presente invención,

incluyendo los compuestos que exhiben más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas las sales de adición de ácido o las sales de base en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *d*/*L*-tartrato o *d*/*L*-arginina.

- 5 Un compuesto de la fórmula (I) contiene uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto existe en dos o más formas estereoisómeras. Además, la persona experta entenderá que el resto (II) abarca todas las formas estereoisómeras y diastereoisómeras, en particular:



- 10 La separación de diastereoisómeros se puede conseguir por técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla estereoisómera de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o derivados adecuados. Un enantiómero individual de un compuesto de la fórmula (I) también se puede preparar a partir de un Intermedio correspondiente ópticamente puro o por
- 15 resolución, tal como por H.P.L.C. del racemato correspondiente utilizando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas por reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según convenga.

- 20 La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula I en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

- 25 Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O , y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

- 30 Ciertos compuestos de fórmula I marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de la distribución en los tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad

de incorporación y sus rápidos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar cierto tipo de ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias.

.. -- La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O , acetona- d_6 , DMSO-d_6 .

Las siguientes realizaciones de la invención se prefieren particularmente:

Preferentemente R^1 se selecciona de H, metilo y etilo

Más preferentemente R^1 se selecciona de H y metilo

Lo más preferentemente R^1 es H.

Preferentemente R^2 se selecciona de H, metilo y etilo

Más preferentemente R^2 se selecciona de H y metilo

Lo más preferentemente R^2 es H.

Cuando R^3 es el resto (II):

Se prefieren los restos (IIa) y (IIb).

Preferentemente A es O o CH_2

Más preferentemente A es O

Preferentemente R^4 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con un fenilo o un grupo fenilo sustituido.

Más preferentemente R^4 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido con fenilo

Aún más preferentemente R^4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo o n-butilo

Lo más preferentemente R^4 se selecciona de metilo, etilo, y n-propilo.

En una primera realización preferida, R^6 se selecciona de H y alquilo

- (C₁-C₄); en el que dicho alquilo (C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OR⁷
- Más preferentemente R⁵ se selecciona de H, metilo y etilo; en el que dicho metilo y dicho etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo OR⁷
- 5 Lo más preferentemente R⁵ se selecciona de H, metilo y etilo.
- En una segunda realización preferida, R⁵ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OR⁷
- Más preferentemente R⁵ se selecciona de metilo y etilo; en el que dicho metilo y dicho etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo OR⁷
- 10 Lo más preferentemente R⁵ se selecciona de metilo y etilo.
- Preferentemente R⁵ se selecciona de H, metilo y etilo
- Más preferentemente R⁵ se selecciona de H y metilo
- 15 Lo más preferentemente R⁵ es H.
- Preferentemente R⁷ se selecciona de H y alquilo (C₁-C₄); en el que dicho alquilo (C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos fenilo o fenilo sustituido
- Más preferentemente R⁷ se selecciona de H, metilo y etilo; en el que dicho metilo y dicho etilo están opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo
- 20 Lo más preferentemente R⁷ se selecciona de H y (CH₂)fenilo.
- Cuando R³ es el resto (III):
- Preferentemente n es 1
- 25 Preferentemente R⁴ representa alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos fenilo, fenilo sustituido o heteroarilo.
- Más preferentemente R⁴ representa etilo, propilo o butilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos por un grupo fenilo.
- Lo más preferentemente R⁴ representa etilo o propilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos por un grupo fenilo.
- 30 Cuando R³ es el resto (IV):
- Preferentemente R⁸ se selecciona de H, metilo y metoxi.
- Más preferentemente R⁸ se selecciona de H y metoxi.
- Lo más preferentemente R⁸ es H.
- 35 Preferentemente R⁸ se selecciona de alquilo (C₁-C₄).

Más preferentemente R^8 se selecciona de metilo, etilo y n-propilo.

Lo más preferentemente R^8 es n-propilo.

Preferentemente R^{10} se selecciona de H y alquilo (C_1-C_3); en el que dicho alquilo (C_1-C_3) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OR^7 o fenilo.

Más preferentemente R^{10} se selecciona de H y metilo.

Más preferentemente R^{10} es H.

Preferentemente R^3 se selecciona de los restos (II) y (III)

Más preferentemente R^3 se selecciona de los restos (IIa), (IIb), y (III)

Lo más preferentemente R^3 se selecciona de los restos (IIa) y (IIb).

Preferentemente el heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos, dichos heteroátomos independientemente seleccionados de O y N;

Más preferentemente el heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno.

Particularmente preferidos son los compuestos (y sus sales) de la presente invención que se ejemplifican en la presente memoria; los más preferidos son:

5-(Morfolin-2-il)piridin-2-amina (Ejemplo 2);

5-[4-(3-Fenilpropil)morfolin-2-il]piridin-2-amina (Ejemplo 3);

5-[(2R,5S)-5-Metilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (Ejemplo 7a);

5-[(2S,5S)-5-Metil-4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]piridin-2-amina (Ejemplo 9);

5-[(2S,5S)-4-Butil-5-metilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (Ejemplo 10);

5-[(2R,5S)-5-[(Benciloxi)metil]-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (Ejemplo 13);

[8-(8-Aminopiridin-3-il)-4-propilmorfolin-3-il]metanol (Ejemplo 14);

4-Metil-5-(4-Propilmorfolin-2-il)piridin-2-amina (Ejemplos 18 y 19);

5-[(2S,5S)-4,5-Dietilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (Ejemplo 21);

5-[(2R,5S)-4,5-Dietilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (Ejemplo 22);

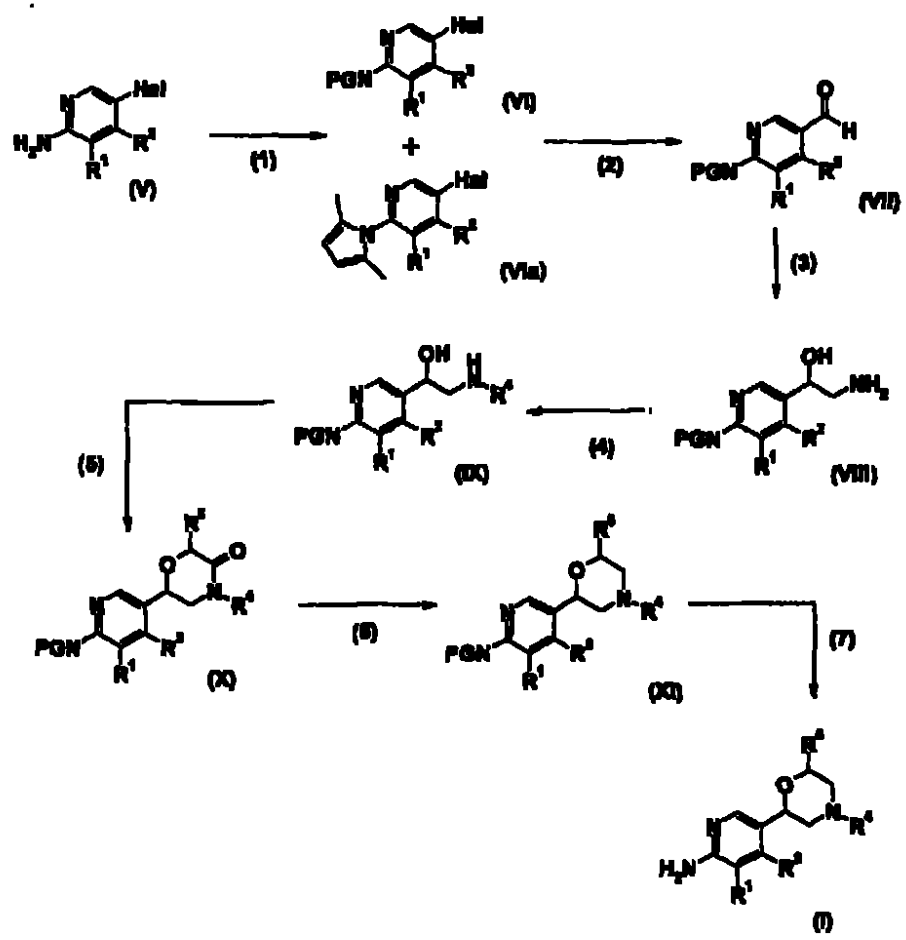
5-(2R,5S)-(4-etil-5-metilmorfolin-2-il)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 25).

En una realización alternativa, la invención comprende adicionalmente los compuestos (+)-5-(4-propilmorfolin-2-il)-1,3-tiazol-2-amina y (-)-5-(4-propilmorfolin-2-il)-1,3-tiazol-2-amina (Ejemplos 26 y 27).

Los compuestos de la invención se pueden preparar, de forma conocida, en una variedad maneras. Las rutas de más abajo ilustran los métodos de sintetizar los compuestos de fórmula (I); el experto apreciara que otros métodos pueden ser igualmente factibles.

En todos los esquemas el nitrógeno protegido del grupo 2-aminopiridina está indicado como PGN, y Hal representa un halógeno seleccionado de Cl, Br, o I.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 , R^2 , R^4 y R^6 son como se definen más arriba, y R^3 , R^5 y A son como se describen en la presente memoria, se pueden preparar según el esquema de reacción 1.



Esquema 1

Etapas de Reacción 1. Protección de la aminopiridina

Los compuestos de fórmula (V), en los que, por ejemplo, NPG es el sistema 2,5-dimetilpirrol [como se describe en *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1984, 2801-2807, y como se ilustra por el compuesto de fórmula (VIa)], se pueden introducir a través de la reacción de una aminopiridina de fórmula (V) con 1 - 2 equivalentes de 2,5-hexanodiona en tolueno a reflujo con eliminación azeotrópica de agua y un catalizador ácido, tal como el ácido *para*-toluensulfónico.

Etapas de Reacción 2. De haluro a aldehído

El haluro aromático de fórmula (VI) se puede convertir en aldehídos de fórmula (VII), por ejemplo, por generación de un reactivo organometálico a partir de una piridi-

na halogenada de fórmula (VI), seguido por reacción con un agente de formilación tal como la dimetilformamida o el morfonilo-4-carbaldehído.

Los derivados organometálicos de piridina adecuados incluyen reactivos de Grignard (de organomagnesio) o de organolitio, que se pueden preparar a partir del bromuro (o yoduro) por intercambio halógeno-metal. Las condiciones típicas comprenden la adición de cloruro de isopropilmagnesio (o de butyllitio) al bromuro (VI) en un disolvente etéreo anhidro tal como el tetrahidrofurano a temperatura ambiente (puede requerir calefacción en ciertos casos cuando se utiliza el cloruro de isopropilmagnesio como agente metalante) o por debajo (por ejemplo -78°C cuando se utiliza butyllitio) para llevar a cabo la reacción de intercambio metal halógeno, seguido por la adición del agente formilante a 0°C o inferior.

Etapas de Reacción 3. Conversión de aldehído a aminoalcohol

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar por reacción de un aldehído de fórmula (VII) con una fuente de cianuro, tal como el cianuro potásico o el cianuro de trimetilsililo, o con nitrometano y una base, tal como hidróxido sódico, para formar un aducto intermedio que se puede reducir por tratamiento con borano, hidruro de litio y aluminio o hidrogenación en un disolvente etéreo. Las condiciones típicas comprenden hacer reaccionar 1,0 equivalentes de aldehído en 1,5 equivalentes de HCl 3 M con sulfito sódico (1,5 equivalentes) seguido por cianuro potásico (1,5 equivalentes) a temperatura ambiente. A continuación el intermedio de cianhidrina resultante se reduce por tratamiento con 1,2 – 3,0 equivalentes de borano en THF a reflujo, seguido por tratamiento con un ácido fuerte para hidrolizar el complejo de boro inicialmente formado del producto. La persona experta sabrá que están disponibles otros métodos no ácidos para romper el complejo de boro por ejemplo el tratamiento con dietanolamina.

Etapas de Reacción 4. Aminación reductora

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) empleando condiciones estándar de formación de enlaces amida seguido por reducción de la amida intermedia con un agente de hidruro reductor tal como el borano o el hidruro de litio y aluminio.

Por ejemplo, los cloruros de ácido en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o 4-metilmorfolina se pueden utilizar para la etapa de formación de amida. Las condiciones de reacción típicas comprenden 1,0 equivalentes de amina (VIII), 1,2 – 2,0 equivalentes de base (preferentemente trietilamina), 1,1 – 1,3 equivalentes de cloruro de ácido en diclorometano a 25°C. Se pueden utilizar agentes reduc-

tores tales como el borano o el hidruro de litio y aluminio para la etapa de reducción de la amida. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de amida, 1,2 – 3,0 equivalentes de borano en THF a reflujo, seguido por tratamiento con un ácido fuerte para hidrolizar el complejo de boro inicialmente formado del producto. La persona experta sabrá que están disponibles otros métodos no ácidos para romper el complejo de boro por ejemplo el tratamiento con dietanolamina.

Los compuestos de fórmula (IX) también se pueden hacer por aminación reductora de los compuestos de fórmula (VIII) con un aldehído adecuado (1 equivalente o más) en presencia de un agente de hidruro reductor tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico (1 equivalente o más) en un disolvente alcohólico tal como el etanol a temperatura ambiente.

Etapas de Reacción 5. Formación de la morfolinona

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula (IX) con cloruro de cloroacetilo o cloruros de α -cloroacilo sustituidos en 2 (tales como el cloruro de 2-cloropropionilo o el cloruro de 2-clorobutírido) en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato sódico o hidróxido potásico. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de amina (IX), 1,0 – 1,3 equivalentes de cloruro de ácido, 1,2 – 2,0 equivalentes de trietilamina en diclorometano a 25°C, a continuación la mezcla de reacción bruta se disuelve en IPA con 1,2 – 3,0 equivalentes de hidróxido potásico acuoso.

Etapas de Reacción 6. Reducción de la morfolinona

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula (X) con agentes reductores tales como borano o hidruro de litio y aluminio. Las condiciones de típicas comprenden 1,0 equivalentes de amida (X), 1,2 – 3,0 equivalentes de borano en THF a reflujo, seguido por tratamiento con un ácido fuerte para hidrolizar el complejo de boro inicialmente formado. La persona experta sabrá que están disponibles otros métodos no ácidos para romper el complejo de boro por ejemplo el tratamiento con dietanolamina.

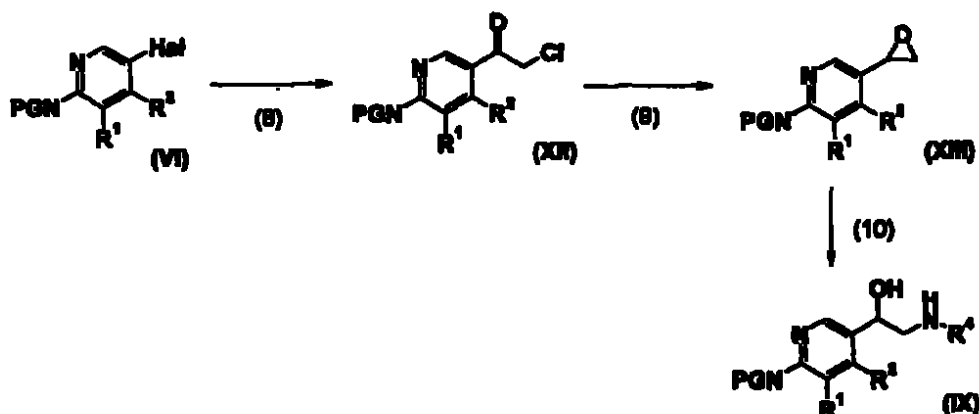
Etapas de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) por desprotección. La naturaleza de esta reacción dependerá del grupo protector seleccionado para el uso.

Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (XI) y 5 equivalentes

de hidroccloruro de hidroxilamina en etanol a reflujo.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IX), en los que R¹, R², y R⁴ son como se definen más arriba, se pueden preparar según el esquema de reacción 2.



5

Esquema 2

Etapas de Reacción 8. De haluro a clorocetona

Las clorocetonas de fórmula (XII) se pueden formar a partir de los haluros de fórmula (VI) *vía* generación de un intermedio organometálico reactivo. Derivados organometálicos de piridina adecuados incluyen reactivos de Grignard (de organomagnesio) o de organolitio, que se pueden preparar a partir del bromuro (o yoduro) por intercambio halógeno-metal. Así, el tratamiento de (VI) con 1,1 (o más) equivalentes de butillitio en un disolvente etéreo tal como el *tert*-butilmetil éter a baja temperatura (-78°C) proporciona un intermedio organometálico que a continuación se puede tratar con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida para proporcionar las clorocetonas de fórmula (XII).

15

Etapas de Reacción 9. De clorocetona a epóxido

Las clorocetonas de fórmula (XII) se pueden convertir en los epóxidos de fórmula (XIII) *vía* reducción a una clorhidrina intermedia y formación del epóxido promovida por base. Así, la reacción de (XII) con borohidruro sódico (0,3 equivalentes o más) en dioxano con posterior tratamiento con exceso de disolución de hidróxido sódico proporciona los epóxidos de fórmula (XIII).

20

Los epóxidos enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos de fórmula (XIII) se pueden obtener empleando un agente reductor asimétrico. Por ejemplo, la reacción de las clorocetonas de fórmula general (XII) con (-)-8-clorodiisopinocampheilborano (1,5 o más equivalentes) en tetrahidrofurano a baja temperatura (por ejemplo -30°C) y posterior tratamiento de la clorhidrina intermedia con hidróxido sódico proporciona epóxidos enantioméricamente enriquecidos de fórmula

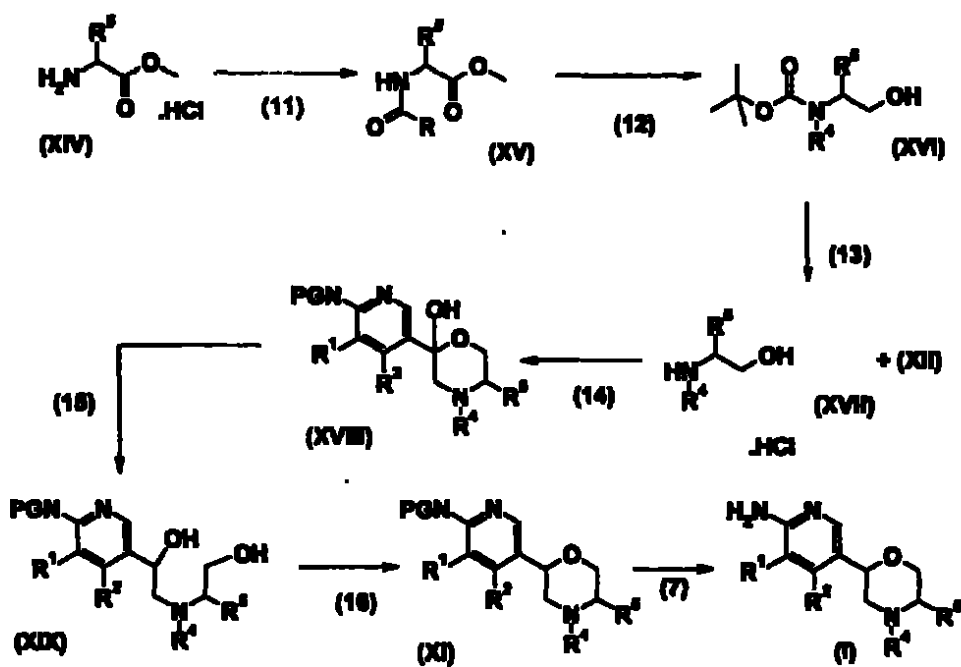
25

(XIII).

Etapas de Reacción 10. Apertura del epóxido

Los epóxidos de fórmula (XII) cuando se calientan con aminas primarias adecuadas en un disolvente inerte tal como DMSO a 90°C proporcionan los compuestos de fórmula (IX).

Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹, R², R⁴, y R⁵ son como se definen más arriba, y R³, R⁶ y A son como se describen en la presente memoria, se pueden preparar según el esquema de reacción 3.



Esquema 3

Etapas de Reacción 11. Formación de amida

Los compuestos de la fórmula (XV) se pueden preparar haciendo reaccionar un éster de aminoácido de la fórmula (XIV) con cloruros de ácido (R = alquilo (C₁-C₆)) en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o 4-metilmorfolina (u otras condiciones de formación de enlace amida adecuadas). Las condiciones de reacción típicas comprenden 1 equivalente del éster de aminoácido (XIV), 1 equivalente de cloruro de ácido y 3 equivalentes de base en diclorometano a 25°C. También están comercialmente disponibles ejemplos de compuestos de fórmula (XV).

Etapas de Reacción 12. Reducción de amida y éster a continuación formación de N-Boc

Los compuestos de la fórmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XV) con el complejo borano-THF, seguido por tratamiento con un ácido fuerte (por ejemplo HCl 5 M) para hidrolizar los complejos de boro

123

resultantes con el producto. Están disponibles otros métodos no ácidos para romper el complejo de boro por ejemplo el tratamiento con dietanolamina. Esto es seguido por la protección con t-butiloxicarbonilo de la amina formada. Las condiciones de reacción típicas comprenden 1 equivalente de la amida (XV) con 3 equivalentes de BH_3 -THF en THF a reflujo, enfriamiento, adición cuidadosa de HCl acuoso 6 M, y calefacción a reflujo durante 6 h más. Posterior evaporación del disolvente, redisolución en una mezcla metanol:agua (8:1), y adición de 5 equivalentes de una base tal como el hidróxido potásico y 1,5 equivalentes de di-terc-butil dicarbonato de di-terc-butilo, y agitación de la mezcla durante 72 horas.

10 Etapas de Reacción 13. Desprotección de N-Boc

Los compuestos de la fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVI) con una disolución orgánica de HCl. Las condiciones de reacción típicas comprenden 1 equivalente del carbamato (XVI) y 1 – 10 equivalentes de una disolución 4 M de HCl en dioxano a 25°C. También están disponibles comercialmente ejemplos de los compuestos de fórmula (XVII).

15 Etapas de Reacción 14. Adición de cloroacetona

Los compuestos de la fórmula (XVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XVII) con una α -halo cetona de fórmula (XII), si es necesario en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del aminoalcohol (XVII) con 1 – 3 equivalentes de trietilamina y 1 equivalente de un compuesto de fórmula (XII) a 65°C.

20 Etapas de Reacción 15. Reducción a Diol

Los intermedios de morfolinol de fórmula (XVIII) se pueden reducir a dioles de fórmula (XIX) por reacción con un agente de hidruro reductor tal como el borohidruro sódico (1 equivalente o más) en un disolvente alcohólico tal como el etanol a temperatura ambiente.

25 Etapas de Reacción 16. Cierre del anillo de morfolina

Los compuestos de diol de fórmula (XIX) se pueden cerrar en anillo a los compuestos de morfolina de fórmula (XI) utilizando varios métodos. Por ejemplo tratando una disolución de (XIX) en diclorometano con exceso de ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente se llevará a cabo la ciclación.

Alternativamente, el cierre del anillo se puede efectuar utilizando condiciones de tipo Mitsunobu empleando el uso de 1,1 equivalentes de un reactivo de azodicarboxilato de dialquilo, tal como el azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), y 1,1 equivalentes de trifenilfosfina en un disolvente inerte tal como el tetrahidrofurano.

35

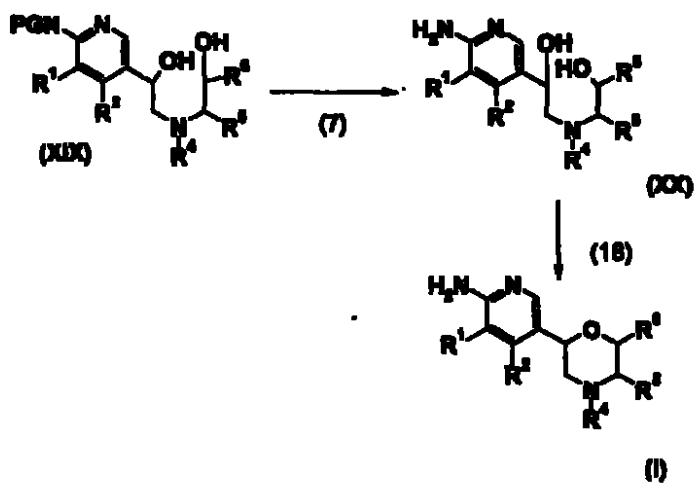
Una alternativa adicional es utilizar un agente de sulfonilación, tal como el *p*-toluensulfonilimidazol (1 equivalente) en presencia de base fuerte tal como el hidróxido sódico en un disolvente inerte tal como el tetrahidrofurano, como se describe en *Org. Lett.* 2004, 6(6), 1045 – 1047.

5 **Etapas de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina**

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) por desprotección. La naturaleza de esta reacción dependerá del grupo protector seleccionado para el uso.

10 Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (XI) y 5 equivalentes de hidrocloruro de hidroxilamina en etanol a reflujo.

15 Alternativamente, en algunos casos puede resultar ventajoso desproteger el grupo aminopiridina (PGN) antes del cierre del anillo para formar el grupo morfollina. Este es el caso más probable cuando se utilizan condiciones ácidas para efectuar la ciclación. En este caso, los compuestos de fórmula (I) en los que R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba, y R³ y A son como se definen en la presente memoria, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIX) según el esquema de reacción 4.



20

Esquema 4

Etapas de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina

25 Los compuestos de fórmula (XX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIX) por desprotección. Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del

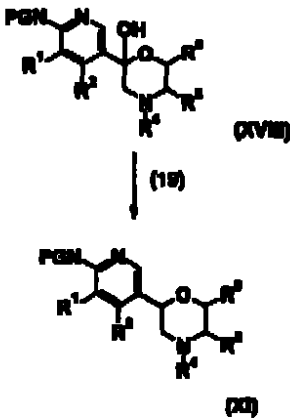
compuesto (XIX) y 5 equivalentes de hidrocloreto de hidroxilamina en etanol a reflujo.

Etapas de Reacción 18. Cierre del anillo de morfolina

A continuación los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por ciclación de los compuestos de fórmula (XX) por tratamiento con ácido. Las condiciones típicas emplean ácido sulfúrico concentrado y diclorometano como disolvente a temperatura ambiente o superior.

También se pueden utilizar otros métodos tales como los descritos para la Etapa de Reacción 16 en el esquema 3 para formar el anillo de morfolina.

El esquema 5 describe un método alternativo para la conversión de los compuestos de fórmula (XVIII) en compuestos de fórmula (XI), en los que R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba.

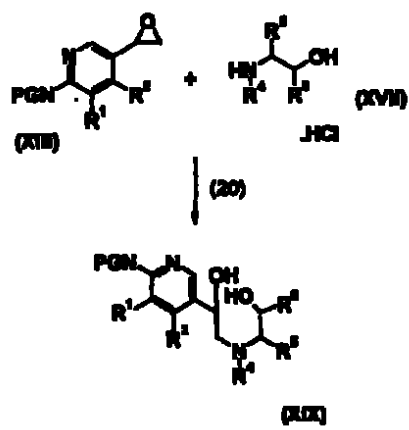


Esquema 5

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden formar a partir de los compuestos de la fórmula (XVIII) mediante la etapa de reacción 19 – reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) con una fuente de hidruro tal como el trietilsilano y un reactivo ácido o ácido de Lewis tal como el triflato de trimetilsililo. Las condiciones típicas comprenden la adición de 5 – 10 equivalentes de trietilsilano a 1 equivalente del morfolinol (XVIII) en diclorometano a -78°C seguido por la adición de 2 equivalentes de triflato de trimetilsililo.

Igualmente, si el grupo protector está ausente del compuesto de fórmula (XVIII), esta etapa del procedimiento proporciona una ruta alternativa a los compuestos de fórmula (I).

Un procedimiento alternativo para la formación de los compuestos de fórmula (XIX) se muestra en el Esquema 6, en el que R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen más arriba.



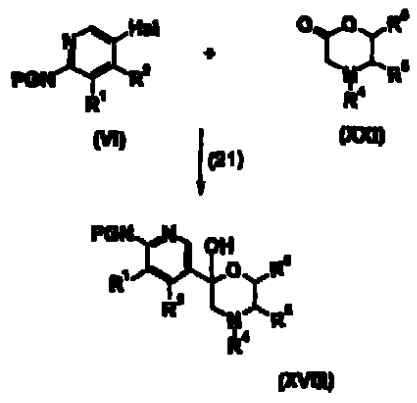
Esquema 6

Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden derivar mediante la etapa de reacción 20 – reacción de una amina de fórmula (XVII) con un epóxido de fórmula (XIII).

5 La reacción generalmente se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como tolueno o DMSO y a temperatura elevada. Condiciones de reacción típicas: implican la calefacción de (XIII) y (XVII) juntos en DMSO a 90°C.

Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de fórmula (XVIII) se muestra en el Esquema 7, en el que R¹, R², R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen más arriba.

10



Esquema 7

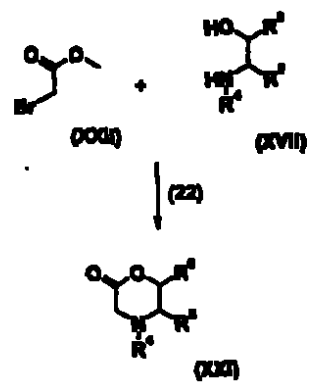
Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 21 – reacción de un reactivo organometálico generado a partir de un compuesto halogenado de piridina de fórmula (VI), con un compuesto de morfolinona de fórmula (XXI) (véase el esquema 8). Los derivados organometálicos de piridina adecuados incluyen reactivos de Grignard (de organomagnesio) o de organolitio, que se pueden preparar a partir del bromuro (o yoduro) por intercambio halógeno-metal. Las condiciones típicas comprenden la adición de cloruro de isopropilmagnesio (o de butyllitio) al bromuro (VI) en un disolvente etéreo anhidro tal como el tetrahidrofurano a

15

20

temperatura ambiente (puede requerir calefacción en ciertos casos cuando se utiliza el cloruro de isopropilmagnesio como agente metalante) o por debajo (por ejemplo -78°C cuando se utiliza butillitio) para llevar a cabo la reacción de intercambio metal halógeno, seguido por la adición de la morfolinona (XXI) a 0°C o inferior.

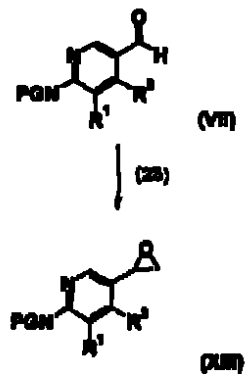
5 Los compuestos de morfolinona de fórmula (XXI), en los que R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba, se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8.



Esquema 8

Los compuestos de morfolinona de fórmula (XXI) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 22 – la reacción de un amino-alcohol de fórmula (XVII) con un compuesto α -halo éster tal como el bromoacetato de metilo (XXII) en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del aminoalcohol (XVII) con 1 – 3 equivalentes de trietilamina y 1 equivalente de bromoacetato de metilo utilizando tolueno como disolvente a temperatura ambiente o superior. En algunos casos se requiere calefacción con eliminación azeotrópica de metanol para alcanzar una buena conversión al producto deseado (XXI).

Un método alternativo para la síntesis de epóxidos de fórmula (XIII), en los que R¹ y R² son como se definen más arriba, se muestra en el Esquema 9.

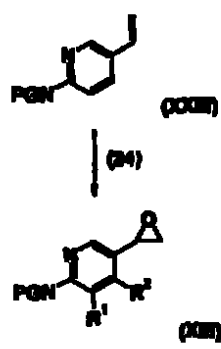


Esquema 9

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar mediante la etapa de re-

acción 23 – reacción de un aldehído de fórmula (VII) con un reactivo de lluro de azufre tal como el generado a partir de yoduro de trimetilsulfonio y una base adecuada. Las condiciones de reacción típicas implican: reacción del yoduro de trimetilsulfonio (1 equivalente) con hidruro sódico (1 equivalente) en DMSO a 0°C seguido por la adición del aldehído (VII) y dejando estar la reacción a temperatura ambiente.

Un método alternativo adicional para la síntesis de los compuestos epóxidos de fórmula (XIII), en los que R¹ y R² son como se definen más arriba, se muestra en el Esquema 10.



10

Esquema 10

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 24 – tratamiento de un alqueno de fórmula (XXIII) con un agente oxidante tal como el ácido *m*-cloroperbenzoico, o el dimetildioxirano. Las condiciones de reacción típicas comprenden: reacción de 1 equivalente de alqueno (XXIII) con 1 – 2 equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente.

15

Los alquenos de fórmula (XXIII), en los que R¹ y R² son como se definen más arriba, se pueden preparar según el esquema 11.



Esquema 11

20

Los compuestos de alqueno de fórmula (XXIII) se pueden preparar a partir de los aldehídos de fórmula (VII) mediante la etapa de reacción 25, una reacción de Wittig o de olefinación similar. Las condiciones de reacción típicas implican tratar 1 equivalente de aldehído (VII) con 1 – 2 equivalentes del lluro generado a partir de la reacción de cantidades equimolares de yoduro de metil trifenilfosonio y butilitio, en tetrahidrofurano y temperatura ambiente o inferior.

25

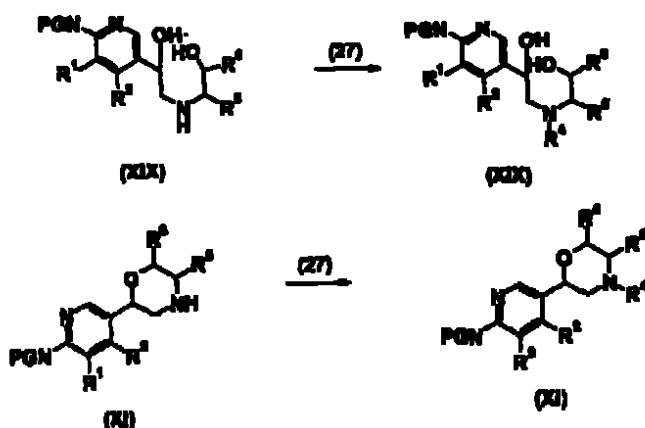
Alternativamente, los alquenos de fórmula (XXIII), en los que R¹ y R² son como se definen más arriba, se pueden preparar según el esquema 12.



Esquema 12

- 5 Los compuestos alquenos de fórmula (XXIII) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 26 – una reacción de vinilación catalizada con paladio utilizando compuestos haluro de fórmula (VI). Las fuentes típicas de vinilo que se pueden utilizar para este procedimiento incluyen viniltributilestannano, gas eteno (a alta presión), o un ácido vinil borónico. Muchos catalizadores de Pd(0) o Pd(II) son adecuados para esta
- 10 transformación, tal como Pd(PPh₃)₄. Las condiciones de reacción típicas comprenden: reacción de una piridina halogenada de fórmula (VI) (1 equivalente) con gas etileno (a alta presión por ejemplo 8,27 bar (120 psi)) en una disolución de acetonitrilo, en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)₂ (1,5% mol), un ligando de fosfina tal como tri-*o*-tolilfosfina (5% mol) y base de amina, tal como trietilamina (gran ex-
- 15 caso) a temperaturas elevadas (por ejemplo 80°C).

- En la preparación de un compuesto de fórmula (I), estará claro para los expertos en la técnica que el grupo R⁴ (como se define más arriba) se puede introducir en cualquiera de los varios intermedios en la secuencia sintética. Esto se alcanza más convenientemente mediante la etapa de reacción 27, un procedimiento de aminación reductora. Los ejemplos de intermedios adecuados para el uso en tal transformación
- 20 se muestran en el Esquema 13, en el que R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba. Otros intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula I pueden ser igualmente factibles.



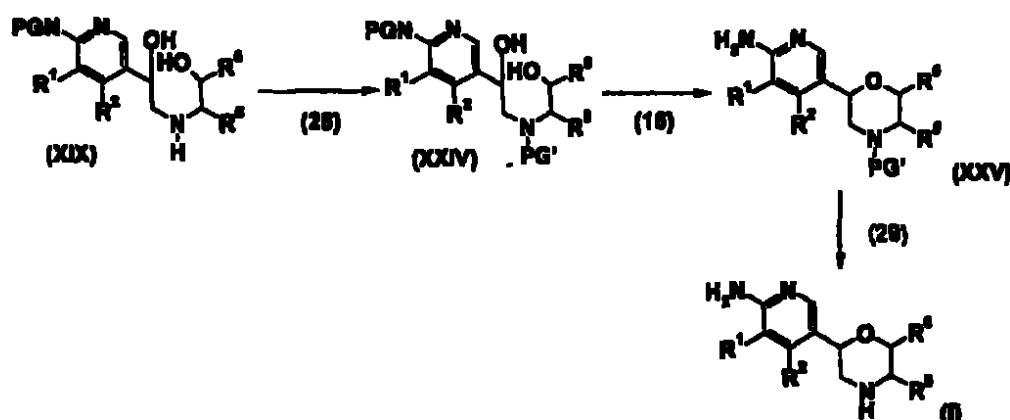


Esquema 13

Un procedimiento típico comprende hacer reaccionar 1 equivalente de amina secundaria (tal como (XIX), (XI), o (I)), con 1 equivalente de un aldehído en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o diclorometano a temperatura ambiente, a continuación la adición de 1 equivalente (o más) de triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico.

En algunos casos, por ejemplo en la preparación de los compuestos de fórmula (I) en los que R^4 es H, R^3 y A son como se definen en la presente memoria y en los que R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definen más arriba, puede ser ventajoso utilizar un grupo protector PG' antes de la formación del anillo de morfolina. Esto se ilustra en el Esquema 14.

Se puede utilizar cualquier grupo protector de nitrógeno (como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª Edición T. W. Greene y P. G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Un grupo protector de nitrógeno (PG') común adecuado para el uso en la presente memoria es el terc-butoxi carbonilo, que se elimina fácilmente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como el diclorometano.



Esquema 14

Etapa de Reacción 28. Protección del N

Un compuesto de fórmula (XXIV) se puede preparar mediante la etapa de reacción 28 – protección del N. Un compuesto de fórmula (XIX) (en el que R^4 = H) se hace reaccionar con un agente protector de nitrógeno, tal como el cloroformiato de

bencilo para producir el compuesto protegido. Las condiciones de reacción típicas implican: reacción de 1 equivalente de amina secundaria (XIX) con (1 equivalente, o más) de cloroformiato de bencilo en un disolvente inerte tal como el diclorometano, junto con trietilamina (1 equivalente, o más) a temperatura ambiente.

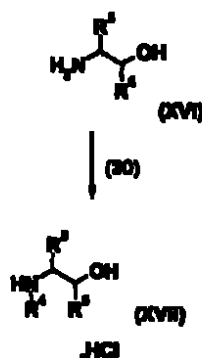
5 Etapas de Reacción 18. Cierre del anillo

El cierre del anillo de diol (XXIV) a morfolina (XXV) se puede llevar a cabo utilizando muchos de los métodos previamente descritos en la presente memoria, véase la Etapa de Reacción 18, esquema 3. Particularmente adecuada en este caso es una reacción de cierre de anillo de tipo Mitsunobu por la acción de un reactivo azodicarboxilato de dialquilo (1,1 equivalentes) más trifenilfosfina (1,1 equivalentes) en un disolvente inerte tal como el tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Etapas de Reacción 29. Eliminación del grupo protector

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 29 – desprotección de la morfolina (XXV), bajo condiciones dependientes de la naturaleza del grupo protector utilizado. Por ejemplo, si se utiliza benciloxicarbonilo como grupo protector entonces se puede eliminar por hidrogenólisis en un disolvente inerte tal como etanol con un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbón, bajo presión de hidrógeno de 1 atmósfera o mayor. Si el nitrógeno de la morfolina está protegido con un grupo bencilo se puede desproteger por hidrogenación por transferencia. Las condiciones típicas implican tratar un equivalente del compuesto de fórmula (XXV) con formiato amónico (10 equivalentes) en etanol en presencia de paladio al 10% sobre carbón como catalizador (10% en peso), a reflujo durante 3 horas.

Los compuestos de fórmula (XVII), en los que R^4 , R^5 y R^6 son como se definen más arriba, se pueden preparar según el esquema 15.



25

Esquema 15

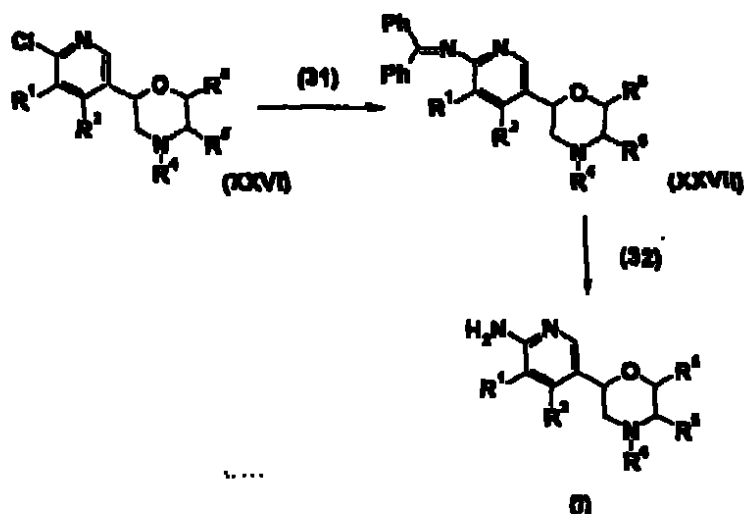
Los compuestos de fórmula (XVII) (en los que R^4 no es H) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 30, un procedimiento de aminación reductora. Las con-

diciones típicas implican: reacción de 1 equivalente de amino-alcohol de fórmula (XVI) con 1,1 equivalentes de un aldehído en diclorometano y la presencia de tamices moleculares secos de 4Å a temperatura ambiente. Después de la filtración y evaporación de la mezcla de reacción, el residuo se redissuelve en metanol y se hace reaccionar con borohidruro sódico (2 equivalentes o más) a temperatura ambiente.

Alternativamente la aminación reductora se puede llevar a cabo en dos etapas vía formación y a continuación reducción de una amida intermedia, en una manera similar a la descrita para la Etapa de Reacción 4 (Esquema 1) y en las Etapas de Reacción 11 y 12 (Esquema 3).

Un experto en la técnica sabrá que muchos compuestos de amino-alcohol de fórmulas (XVI) y (XVII) están comercialmente disponibles. Alternativamente se pueden preparar según numerosos métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como los descritos en *Tetrahedron* 2000, 56, 2561 – 2576 y las referencias allí citadas.

Los compuestos de fórmula (I), en los que R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba, y R³, R⁸ y A son como se describen en la presente memoria, se pueden preparar a partir de cloropiridinas de fórmula (XXVI) según el esquema 16.



Esquema 16

Estará claro para los expertos en la técnica que los intermedios de cloropiridina de fórmula (XXVI) son accesibles por aplicación de métodos sintéticos análogos a los descritos previamente en la presente memoria para la producción de compuestos protegidos de aminopiridina de fórmula (XI).

Etapa de Reacción 31. Reacción de aminación catalizada con metal

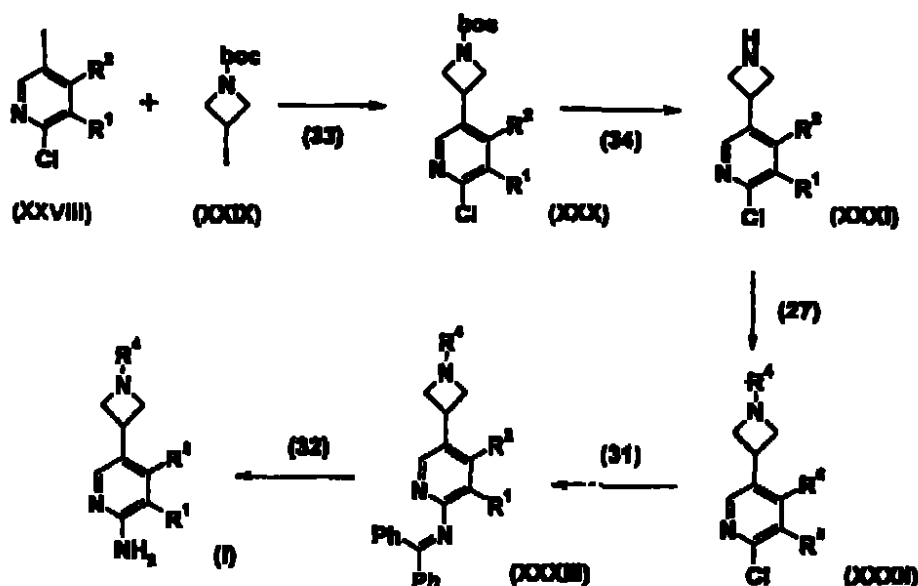
Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 31, reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con la imina de la benzofenona, en presencia de una base adecuada y un catalizador metálico, por ejemplo un

complejo de Pd. Las condiciones de reacción típicas implican: hacer reaccionar la cloropiridina (XXVI) (1equivalente) con la imina de la benzofenona (1,2 equivalentes), *terc*-butóxido sódico (1,4 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1% mol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (3% mol) en tolueno de 80 a 120°C.

5 Etapas de Reacción 32. Desprotección de la benzofenona

Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) por hidrogenolisis (utilizando un disolvente inerte y catálisis heterogénea tal como Pd sobre carbón a o por encima de 1 atmósfera de presión de hidrógeno), o alternativamente por tratamiento con un ácido acuoso por ejemplo HCl 2 M en presencia de agua y disolvente orgánico miscible tal como tetrahidrofurano o dioxano. La hidrogenación por transferencia también se puede utilizar para llevar a cabo esta transformación. Las condiciones típicas implican tratar un equivalente del compuesto de fórmula (XXVII) con formiato amónico (10 equivalentes) en etanol y la presencia de paladio al 10% sobre carbón como catalizador (10% en peso), a reflujo durante 3 horas.

15 Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹, R², y R⁴ son como se definen más arriba y R³ es como se define en la presente memoria, se pueden preparar según el esquema 17.



Esquema 17

20 Etapas de Reacción 33. Acoplamiento de cincato

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XXIX) con el par Zn/Cu (u otra fuente de Zn activado) con sonicación, seguido por la adición de una 2-cloro-4-yodopiridina y un catalizador de paladio y ligando adecuados, y calentando a 70°C durante 18 horas. Las condiciones

típicas comprenden 1 equivalente de la azetidina (XXIX) con el par Zn/Cu 40% en peso en DMF con sonicación a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido por la adición de 1,05 equivalentes de la piridina halogenada (VI), 0,05 equivalentes de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 0,1 equivalentes de tri-*o*-furilfosfina y calefacción a 70°C durante 18 horas. Los compuestos de la fórmula (XXIX) se pueden preparar como se describe en *Synlett*, 4, 1998, 379.

Etapas de Reacción 34. Desprotección del Boc

Los compuestos de fórmula (XXXI) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXX) con un ácido adecuado, tal como HCl o TFA en un disolvente adecuado tal como diclorometano o éter dietílico a temperatura ambiente o superior, si es necesario en presencia de un captador de cationes tal como Et₃SiH. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la azetidina (XXX) con CH₂Cl₂ saturado con HCl gas a 0°C dejándolo estar a continuación a temperatura ambiente toda la noche.

Etapas de Reacción 27. Aminación reductora

Los compuestos de fórmula (XXXII) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXXI) con 1 – 5 equivalentes del aldehído requerido en un disolvente adecuado a temperatura ambiente en presencia de 1 – 5 equivalentes de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano con la adición opcional de ácido acético. Las condiciones típicas comprenden hacer reaccionar 1 equivalente de la azetidina (XXXI) con 3,1 equivalentes del aldehído y 3,1 equivalentes de triacetoxiborohidruro sódico en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas.

Etapas de Reacción 31. Reacción de aminación catalizada con metal

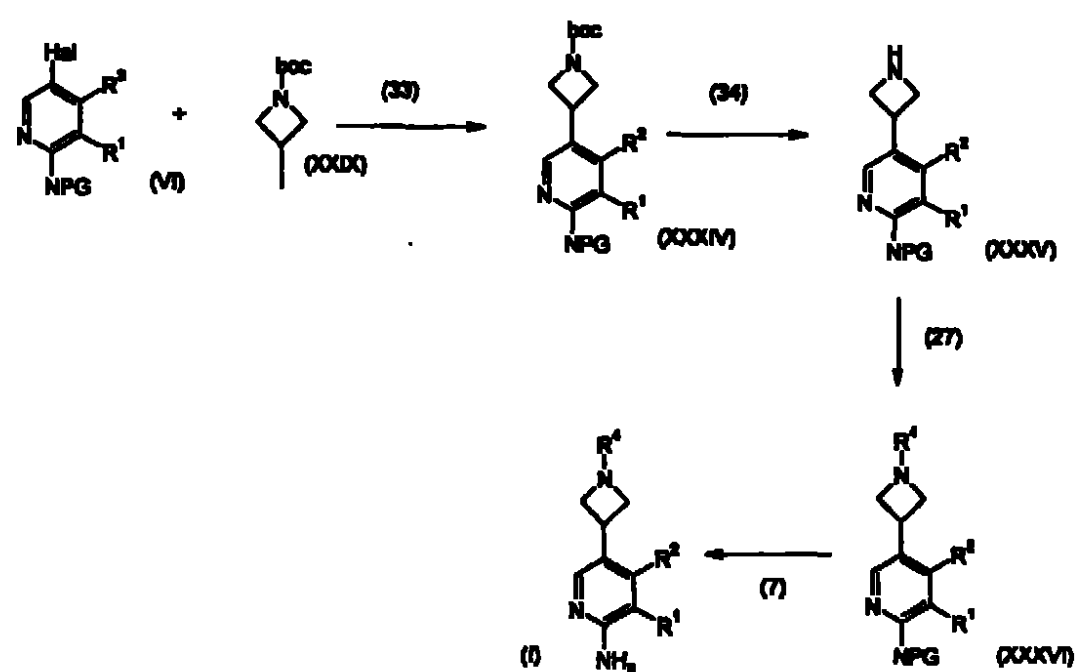
Los compuestos de fórmula (XXXII) se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) vía los intermedios (XXXIII). La conversión de (XXXII) a (XXXIII) se puede llevar a cabo utilizando la imina de la benzofenona junto con una base adecuada y un catalizador metálico, por ejemplo un complejo de Pd. Las condiciones de reacción típicas implican: hacer reaccionar la cloropiridina (XXXII) (1equivalente) con la imina de la benzofenona (1,2 equivalentes), *tert*-butóxido sódico (1,4 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1% mol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (3% mol) en tolueno de 80 a 120°C.

Etapas de Reacción 32. Desprotección de la benzofenona

Los compuestos de fórmula (XXXIII) se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) vía los intermedios (XXXIV).

mula (I) o por hidrogenolisis (utilizando un disolvente inerte y catálisis heterogénea tal como Pd sobre carbón a o por encima de 1 atmósfera de presión de hidrógeno), o por tratamiento con un ácido acuoso por ejemplo HCl 2 M en presencia de un disolvente orgánico miscible con agua tal como tetrahidrofurano o dioxano. La hidrogenación por transferencia también se puede utilizar para llevar a cabo esta transformación. Las condiciones típicas implican tratar un equivalente del compuesto de fórmula (XXXIII) con formiato amónico (10 equivalentes) en etanol y la presencia de paladio al 10% sobre carbón como catalizador (10% en peso), a reflujo durante 3 horas.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en los que R¹, R² y R⁴ son como se definen más arriba y R³ es como se define en la presente memoria, se pueden preparar según el esquema 18.



Esquema 18

Etapas de Reacción 33. Acoplamiento de cincato

Los compuestos de fórmula (XXXIV) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (XXIX) con el par Zn/Cu (u otra fuente de Zn activado) con sonicación, seguido por la adición de los compuestos de la fórmula (VI) y un catalizador de paladio y ligando adecuados, y calentando a 70°C durante 18 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la azetidina (XXIX) con el par Zn/Cu 40% en peso en DMF con sonicación a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido por la adición de 1,05 equivalentes de la piridina halogenada (VI), 0,05 equivalentes de tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) y 0,1 equivalentes de tri-o-furilfosfina y cale-

facción a 70°C durante 18 horas. Los compuestos de la fórmula (XXIX) se pueden preparar como se describe en *Synlett*, 4, 1998, 379.

Etapas de Reacción 34. Desprotección del N-Boc

Los compuestos de fórmula (XXXV) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXXIV) con un ácido adecuado, tal como HCl o TFA en un disolvente adecuado tal como diclorometano o éter dietílico a temperatura ambiente o superior, si es necesario en presencia de un captador de cationes tal como Et₃SiH. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la azetidina (XXXIV) con CH₂Cl₂ saturado con HCl gas a 0°C dejándolo estar a continuación a temperatura ambiente toda la noche.

Etapas de Reacción 27. Aminación reductora

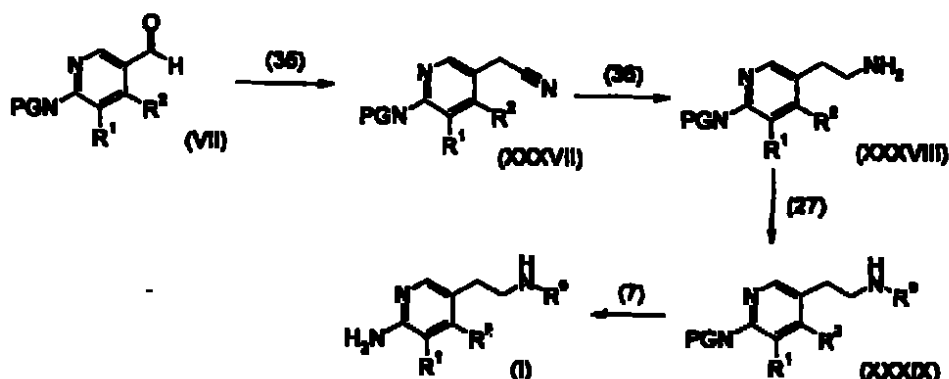
Los compuestos de fórmula (XXXVI) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXXV) con 1 – 5 equivalentes del aldehído requerido en un disolvente adecuado a temperatura ambiente en presencia de 1 – 5 equivalentes de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro sódico o clonoborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano con la adición opcional de ácido acético. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente de la azetidina (XXXV) con 3,1 equivalentes del aldehído y 3,1 equivalentes de triacetoxiborohidruro sódico en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas.

Etapas de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina

Los compuestos de fórmula (XXXVI) se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) por desprotección. Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (XXXVI) y 5 equivalentes de hidrocloreto de hidroxilamina en etanol a reflujo.

ESQUEMAS 19 – 29

Los compuestos de fórmula I en los que R³ es el resto IV y a no ser que se indique lo contrario R¹, R², R⁶, R⁸ y R¹⁰ son como se definen más arriba, se pueden preparar utilizando métodos descritos en los Esquemas 19 – 29.



Esquema 19

Etapas de Reacción 35. Formación de nitrilo

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden convertir a compuestos de nitrilo de fórmula (XXXVII) por reacción con isocianuro de tosilmetilo (TosMic). Las condiciones típicas implican: tratar el aldehído (VII) (1 equivalente) con TosMic (1 equivalente) y *terc*-butóxido potásico (2 equivalentes) en etilenglicol dimetil éter a -45°C después de un periodo de 30 minutos se añade metanol y la mezcla de reacción se la deja alcanzar temperatura ambiente.

Etapas de Reacción 36. Reducción del nitrilo

Los nitrilos de fórmula (XXXVII) se pueden convertir a aminas de fórmula (XXXVIII) por reducción del grupo nitrilo. Esta reducción se puede conseguir por la acción de un agente de hidruro reductor, tal como el hidruro de litio y aluminio, o el borohidruro sódico en presencia de una sal de metal de transición, tal como NiCl₂ o CoCl₂. Alternativamente el grupo nitrilo se puede reducir por hidrogenación con un catalizador de metal de transición tal como Níquel Raney o Pd sobre carbón.

Las condiciones típicas implican: hacer reaccionar el nitrilo (XXXVII) (1 equivalente) con cloruro de níquel (1 equivalente) en metanol seguido por la adición cuidadosa de borohidruro sódico (3 equivalentes o más) a 0°C.

Etapas de Reacción 27. Aminación reductora.

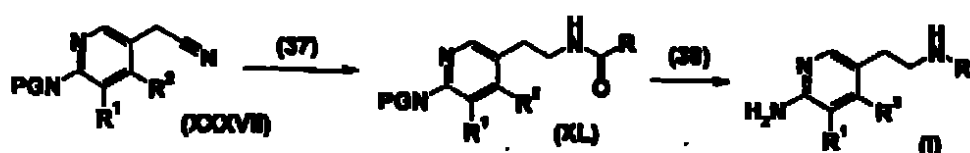
Las aminas primarias (XXXVIII) se pueden convertir a compuestos de fórmula (XXXIX) por un procedimiento de aminación reductora, por reacción con un aldehído y un agente de hidruro reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico.

Las condiciones típicas implican: hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XXXVIII) con un aldehído adecuado (1 equivalente o más) en presencia de un agente de hidruro reductor tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico (1 equivalente o más) en un disolvente alcohólico tal como el etanol.

Etapas de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina

Los compuestos de fórmula (XXXIX) se pueden convertir a compuestos de fórmula I utilizando una reacción para desproteger el nitrógeno del grupo aminopiridina (PGN) para liberar el NH_2 en los compuestos (I). La naturaleza de esta reacción dependerá del grupo protector seleccionado para el uso. Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (XXXIX) y 5 equivalentes de hidrocloreto de hidroxilamina en etanol a reflujo.

Alternativamente, los compuestos de nitrilo de fórmula (XXXVII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) como se muestra en el Esquema 20.



Esquema 20

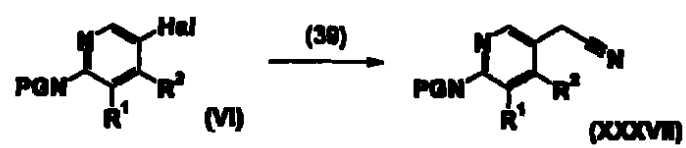
Etapas de Reacción 37. Acilación reductora

Los intermedios de fórmula (XXXVII) se pueden reducir por ejemplo con borohidruro sódico y cloruro de níquel en presencia de un agente acilante, tal como un anhídrido de ácido carboxílico para proporcionar intermedios amida de fórmula (XL). Las condiciones típicas implican: hacer reaccionar el nitrilo (XXXVII) (1 equivalente) con cloruro de níquel (1 equivalente) y un anhídrido de ácido carboxílico (1 equivalente o más) en metanol seguido por la adición cuidadosa de borohidruro sódico (3 equivalentes o más) a 0°C .

Etapas de Reacción 38. Reducción de la amida

Las amidas de fórmula general (XL) se pueden reducir a aminas utilizando borano o hidruro de litio y aluminio. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de amida (XL), 1,2 – 3,0 equivalentes de borano en THF a reflujo seguido por calefacción en ácido fuerte acuoso, tal como HCl 5 M. A continuación los intermedios de amina resultantes se pueden desproteger para dar los compuestos de aminopiridina de fórmula (I), como se describe previamente en la Etapa de Reacción 7.

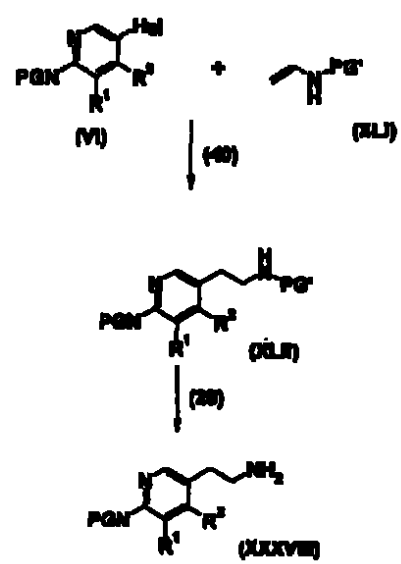
Una preparación alternativa de los compuestos de nitrilo de fórmula (XXXVII) se muestra en el Esquema 21.



Esquema 21

Los compuestos de fórmula (XXXVII) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 39 – reacción de la piridina halogenada (VI) con tributil(cianometil)estannano y un catalizador de paladio según el procedimiento descrito en *Chem. Lett* 1984, 1511–1512. Las condiciones típicas implican tratar 1 equivalente de (VI) con 1,5 equivalentes de tributil(cianometil)estannano, bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) (2,5% mol) y tri-*o*-tolilfosfina (5% mol) en xileno a 120°C.

Un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos de fórmula (XXXVIII) se muestra en el esquema 22.



Esquema 22

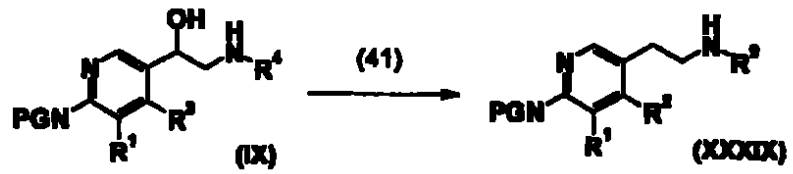
Etapas de Reacción 40. Acoplamiento de Suzuki de β-alkilo

La amidas protegidas de fórmula (XLII) están disponibles por acoplamiento de Suzuki de β-alkilo entre un vinil carbamato (XLI) y una piridina halogenada (VI), en una manera similar a la descrita en *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8743 – 8744. En un procedimiento típico el vinil carbamato de bencilo [comercialmente disponible, o preparado como se describe en *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8743 – 8744] se trató con 1 equivalente de disolución de 9BBN en tetrahidrofurano a -10°C. Después de terminarse la etapa de hidroboración, el intermedio de organoborano resultante se trata con hidróxido sódico, se añade el complejo PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ junto con una piridina halogenada de fórmula (VI).

Etapas de Reacción 29. Desprotección de la amina

Los compuestos de fórmula (XLII) se pueden convertir a compuestos de fórmula (XXXVIII) por desprotección. La naturaleza de esta reacción dependerá del grupo protector seleccionado para el uso. Por ejemplo, cuando se utiliza benciloxicarbonilo como grupo protector entonces se puede eliminar por hidrogenólisis en un disolvente inerte tal como el etanol con un catalizador de paladio tal como el paladio sobre carbón. Las condiciones de reacción típicas implican: hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XLII) en un disolvente alcohólico (tal como el etanol) con hidrógeno (a una presión de 1 atmósfera o mayor) en presencia de un catalizador de metal de transición tal como el Pd sobre carbón.

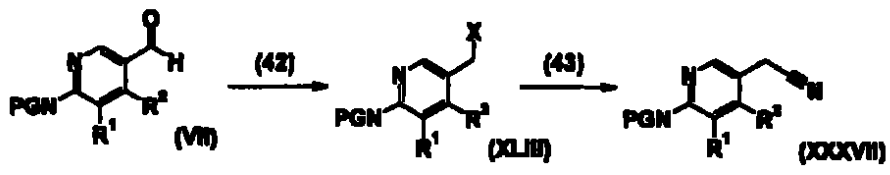
Un método alternativo para la producción de los compuestos de fórmula (XXXIX) se muestra en el Esquema 23.



Esquema 23

Los compuestos de fórmula (XXXIX) se pueden preparar mediante la etapa de reacción 41 – desoxigenación de un compuesto de fórmula (IX) por, por ejemplo, hidrogenación (en un disolvente inerte tal como el etanol, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como el Pd sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera o mayor)). Alternativamente, se puede utilizar una fuente de hidruro tal como trietilsilano junto con un ácido adecuado (como se describe en Heterocycles 2003, 1203 – 1209). Las condiciones de reacción típicas implican: disolver (IX) en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y añadir 1 (o más) equivalentes de trietilsilano.

Un método adicional para la producción de los compuestos de fórmula (XXXVII) se muestra en el esquema 24.



Esquema 24

Etapas de Reacción 42. Conversión a electrófilo bencílico

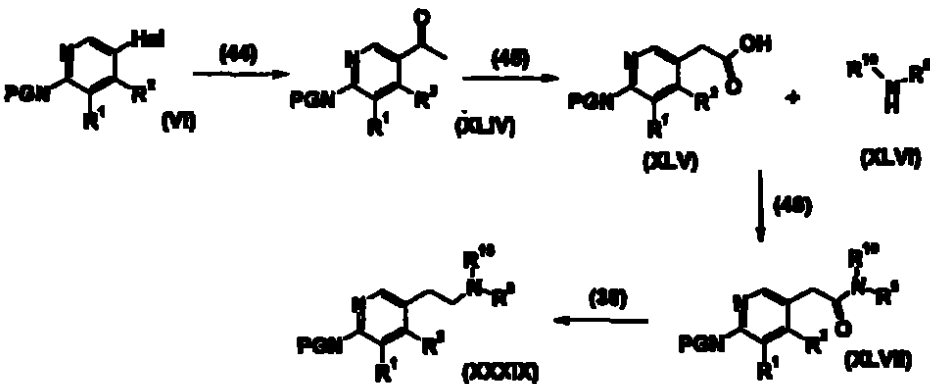
Un aldehído de fórmula (VII) se reduce por tratamiento con un agente de hidru-

ro reductor tal como el borohidruro sódico en un disolvente alcohólico, tal como etanol a temperatura ambiente. El alcohol resultante se puede activar con respecto al desplazamiento nucleófilo por conversión a un grupo X (generalmente un haluro o éster sulfonato) para dar intermedios de fórmula (XLIII). Las condiciones típicas implican: reacción de un equivalente de cloruro de metanosulfonilo y un equivalente de una base de amina tal como la trietilamina en un disolvente inerte tal como el diclorometano a 0°C.

Etapas de Reacción 43. Desplazamiento con cianuro

Los intermedios de fórmula (XLIII) se pueden convertir a compuestos de fórmula (XXXVII) por la acción de una fuente nucleófila de cianuro, tal como KCN, en un disolvente inerte, tal como la dimetilformamida, a o por encima de temperatura ambiente, en un procedimiento análogo al descrito en el documento US5914319.

Un método adicional para la producción de los compuestos de fórmula (XXXIX) se muestra en el Esquema 25.



Esquema 25

Etapas de Reacción 44. Formación de la metil cetona

Las piridinas halogenadas de fórmula (VI) se pueden convertir a metil cetonas de fórmula (XLIV) por tratamiento primero con butyllitio (u otro agente capaz de facilitar una reacción de intercambio halógeno metal) y tratando el intermedio organometálico resultante con una fuente de acetilo adecuada, tal como la acetilmorfolina o la amida de Weinreb derivada a partir del ácido acético.

Etapas de Reacción 45. Reacción de Willgerodt-Kindler

Las metil cetonas de fórmula (XLIV) se pueden convertir en ácidos arilacéticos de fórmula (XLV) por tratamiento con azufre y morfolina. Un procedimiento típico implica: hacer reaccionar 1 equivalente de la metil cetona (XLIV) con azufre (2 equivalentes) en un exceso de morfolina a reflujo (o pura o en un disolvente alcohólico tal como el etanol), seguido por hidrólisis a reflujo o en ácido clorhídrico 2 M o en NaOH 2 M.

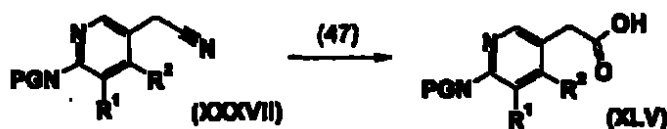
Etapas de Reacción 46. Formación de amida

Los ácidos piridil-acéticos de fórmula (XLV) se pueden convertir a amidas de fórmula (XLVI) por reacción con una amina de fórmula (XLVII) y una reacción de acoplamiento de amida adecuada, tal como por reacción con un anhídrido o cloruro de ácido después adición de una amina adecuada, o utilizando un reactivo de acoplamiento peptídico tal como la diciclohexilcarbodiimida, u otro reactivo de carbodiimida. Por ejemplo, se pueden utilizar cloruros de ácido en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o 4-metilmorfolina para la etapa de formación de amida. Las condiciones de reacción típicas comprenden la conversión del ácido (XLV) al cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo con una traza de dimetilformamida como catalizador en un disolvente inerte tal como el diclorometano. Después de la evaporación de los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo, 1,0 equivalentes de amina (XLVII), 1,2 – 2,0 equivalentes de base (preferentemente trietilamina) se hacen reaccionar con 1,0 equivalentes del cloruro de ácido en diclorometano a 25°C.

Etapas de Reacción 38. Reducción de la amida

Las amidas de fórmula general (XLVI) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (XXXIX) por reducción con un agente de hidruro reductor, tal como el complejo borano-tetrahidrofurano. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de amida (XLVI), 1,2 – 3,0 equivalentes de borano en THF a reflujo después tratamiento con un ácido fuerte tal como HCl 5 M a temperatura elevada para hidrolizar los complejos de boro formados inicialmente con el producto. Están disponibles otros métodos no ácidos para romper el complejo de boro por ejemplo el tratamiento con dietanolamina.

Un método alternativo para la producción de los compuestos de fórmula (XLV) se muestra en el Esquema 26.

**Esquema 26**

Los compuestos de fórmula (XLV) se pueden preparar según la etapa de reacción 47, hidrólisis. Un nitrilo de fórmula general (XXXVII) se hidroliza por calefacción en una disolución acuosa fuertemente ácida o básica. Las condiciones típicas implican calentar un compuesto de fórmula (XXXVII) en una disolución de HCl 5 M a reflujo.

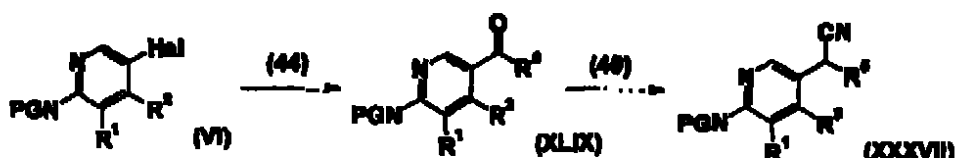


Esquema 27

Los compuestos de fórmula (XLVIII), en los que R^8 es OMe, se pueden formar a partir de los compuestos de fórmula (IX) mediante la etapa de reacción 48 – metilación del alcohol (IX) con una fuente electrófila de metilo adecuada, tal como el yodometano. En general, se requiere una base fuerte, tal como el hidruro sódico. Las condiciones típicas implican tratar 1 equivalente de (IX) con 1,1 (o más) de hidruro sódico en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida a continuación añadir 1 (o más) equivalentes de yodometano a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (XLVIII) se pueden convertir posteriormente en compuestos de fórmula (I) utilizando los mismos métodos descritos para la conversión de los compuestos de fórmula (XXXIX), como se muestra en el Esquema 19.

Se pueden preparar ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I), en los que R^8 no es hidrógeno, según el esquema 28.



Esquema 28

Etapas de Reacción 44. Formación de cetona

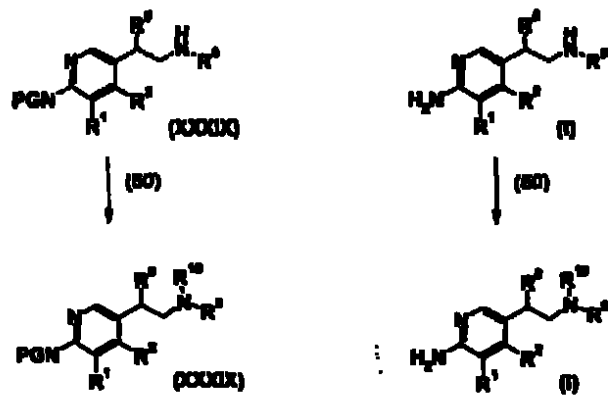
Los compuestos de piridina halogenada de fórmula (VI) se pueden convertir fácilmente a cetonas de fórmula (XLIX) utilizando métodos similares a la formación de los compuestos de metil cetona de fórmula (XLIV) (esquema 25). Concretamente, por tratamiento primero con butillitio (u otro agente capaz de facilitar una reacción de intercambio-halógeno metal)-y tratando el intermedio organometálico resultante con una fuente de acilo adecuada, tal como la acilmorfolina o la amida de Weinreb (ambas las cuales se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por la persona experta).

Etapas de Reacción 45. Formación de nitrilo

A continuación la cetona de fórmula (XLIX) se puede convertir al nitrilo (XXXVII) por reacción con isocianuro de tosilmétilo (TosMic). Las condiciones típicas implican: tratar la cetona (XLIX) (1 equivalente) con TosMic (1 equivalente) y *terc*-butóxido potásico.

sico (2 equivalentes) en etilenglicol dimetil éter a - 45°C. Después de un periodo de 30 minutos se añade metanol y la mezcla de reacción se la deja alcanzar temperatura ambiente.

Los nitrilos de fórmula (XXXVII) se pueden convertir posteriormente a compuestos de fórmula (I) utilizando los procedimientos previamente descritos en el esquema 19.

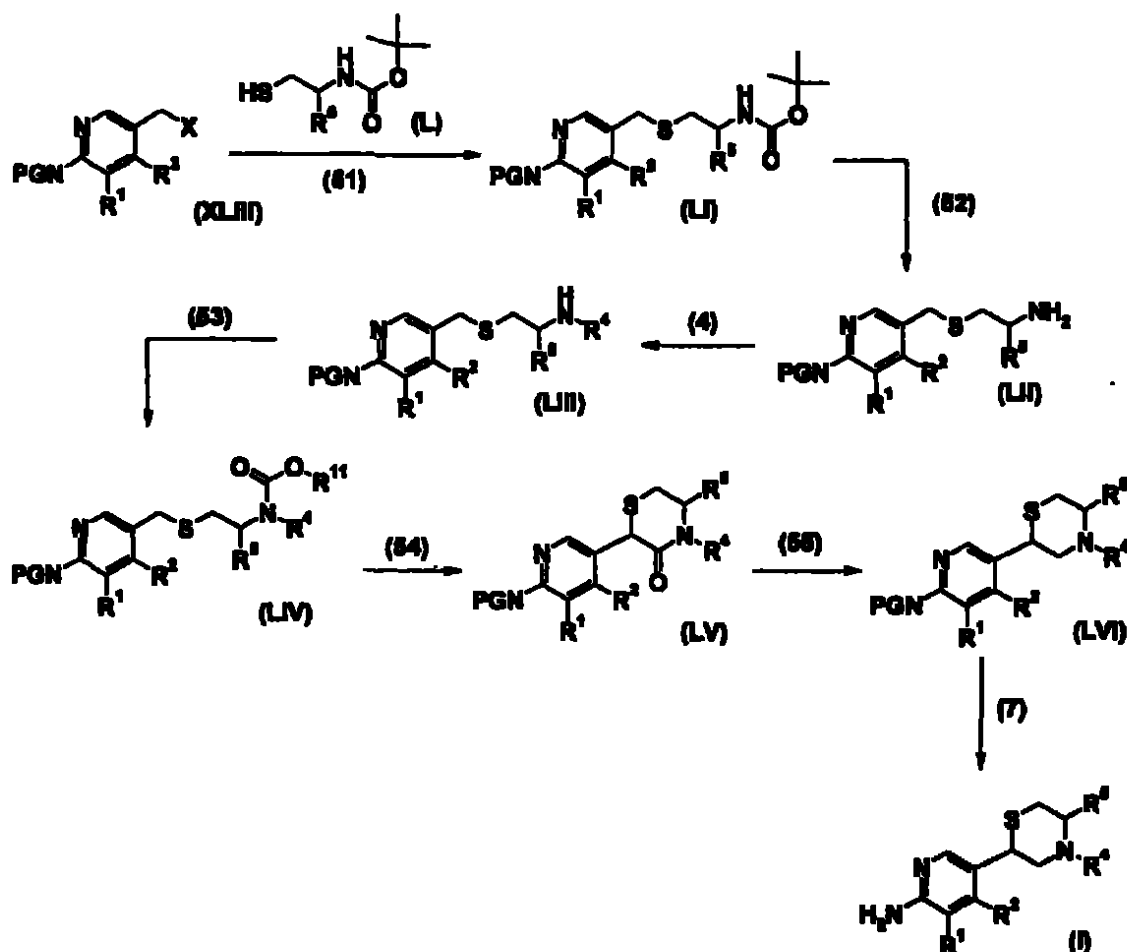


Esquema 29

Los compuestos de fórmula (XXXIX) o (I) en los que R¹⁰ = H, se pueden convertir fácilmente en compuestos adicionales de fórmula (XXXIX) o (I) en los que R¹⁰ no es hidrógeno, mediante la etapa de reacción 50 – un procedimiento de aminación reductora como se muestra en el Esquema 29. Un procedimientos típico implica hacer reaccionar 1 equivalente de una amina secundaria (tal como (XXXIX) o (I)), con 1 equivalente de un aldehído en un disolvente inerte tal como tetrahydrofurano o diclorometano a temperatura ambiente, después adición de 1 equivalente (o más) de triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico.

Alternativamente, la aminación reductora se puede llevar a cabo en dos etapas vía una amida intermedia de manera similar a la descrita para la Etapa de Reacción 4 en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definen más arriba, y R³, R⁶ y A son como se describen en la presente memoria, se pueden preparar según el esquema de reacción 30.



Esquema 30

Etapas de Reacción 51. Formación de tioéter

Los tioéteres de la fórmula (LI) se pueden formar por reacción de un compuesto de fórmula (XLIII), en la que X es generalmente un haluro o un éster sulfonato, con un compuesto de la fórmula (L) [comercialmente disponible o preparado según se describe en *J. Chem. Soc Perkin I*, 1987, 111 – 120] en presencia de una base en un disolvente alcohólico.

Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de haluro de alquilo, 1,0 equivalentes de tiol y 1,0 – 4,0 equivalentes de una base de amina terciaria tal como la trietilamina en un disolvente alcohólico tal como el etanol.

Etapas de Reacción 52. Desprotección del N-Boc

Los compuestos de fórmula (LII) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula (LI) con un ácido adecuado, tal como HCl o TFA en un disolvente adecuado tal como diclorometano o éter dietílico a temperatura ambiente o superior, si es necesario en presencia de un captador de cationes tal como Et_3SiH . Las

condiciones típicas comprenden añadir 1 equivalente de la amina protegida (LI) a CH_2Cl_2 saturado con HCl gas a 0°C dejándolo estar a continuación a temperatura ambiente toda la noche.

Etapas de Reacción 4. Aminación reductora

5 Los compuestos de fórmula (LIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (LII) empleando condiciones estándar de formación de enlaces amida seguido por reducción de la amida intermedia con un agente de hidruro reductor tal como el borano o el hidruro de litio y aluminio.

Por ejemplo, los cloruros de ácido en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o 4-metilmorfolina se pueden utilizar para la etapa de formación de amida. Las condiciones de reacción típicas comprenden 1,0 equivalentes de amina (LII), 1,2 – 2,0 equivalentes de base (preferentemente trietilamina), 1,1 – 1,3 equivalentes de cloruro de ácido en diclorometano a 25°C . Se pueden utilizar agentes reductores tales como el borano o el hidruro de litio y aluminio para la etapa de reducción de la amida. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de amida, 1,2 – 3,0 equivalentes de borano en THF a reflujo, seguido por tratamiento con un ácido fuerte para hidrolizar el complejo de boro inicialmente formado del producto. Están disponibles otros métodos no ácidos para romper el complejo de boro por ejemplo el tratamiento con dietanolamina.

Etapas de Reacción 53. Formación del carbamato

Los compuesto de fórmula (LIV), en los que R^{11} es bencilo o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), se pueden formar por tratamiento de compuestos de fórmula (LIII) con un cloroformiato de alquilo o bencilo en un disolvente inerte tal como diclorometano o éter dietílico en presencia de una base.

25 Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de la amina (LIII), 1,0 equivalentes de un cloroformiato de alquilo tal como el cloroformiato de metilo y 1,0 – 3,0 equivalentes de una base de amina terciaria tal como la trietilamina en éter dietílico a 25°C .

Etapas de Reacción 54. Formación del anillo de tiomorfolinona

30 Los compuestos de la fórmula (LV) se pueden formar por tratamiento del tioéter (LIV) con una base fuerte tal como la diisopropilamido de litio en un disolvente inerte tal como éter dietílico o THF.

Las condiciones típicas comprenden la adición de 3,0 equivalentes de una base fuerte tal como la diisopropilamido de litio a 1,0 equivalentes del tioéter (LIV) a una temperatura inferior a -50°C en un disolvente inerte tal como THF y dejándolo calentar

a temperatura ambiente.

Etapas de reacción 55. Reducción de la amida

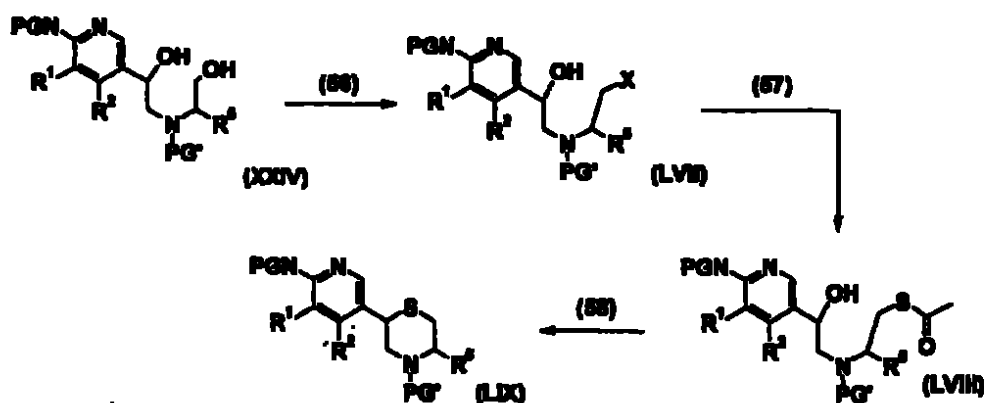
Los compuestos de fórmula (LVI) se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula (LV) con agentes reductores tales como borano o hidruro de litio y aluminio. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes de amida (LV), 1,2 – 3,0 equivalentes de borano en THF a reflujo, seguido por tratamiento con un ácido fuerte para hidrolizar el complejo de boro inicialmente formado. Están disponibles otros métodos no ácidos para romper el complejo de boro por ejemplo con dietanolamina.

Etapas de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina

Los compuestos de fórmula (LVI) se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) por desprotección. La naturaleza de esta reacción dependerá del grupo protector seleccionado para el uso.

Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (LVI) y 5 equivalentes de hidroccloruro de hidroxilamina en etanol a reflujo.

Los compuestos de fórmula (LIX) en la que R¹, R² y R³ son como se definen más arriba, se pueden preparar según el esquema de reacción 31.



20

Esquema 31

Etapas de Reacción 56. Activación del alcohol primario

Los compuestos de la fórmula (LVII) se pueden formar a partir de los compuestos de la fórmula (XXIV), en la que PG' es un grupo protector de carbamato tal como *tert*-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo, por conversión selectiva del grupo hidroxilo primario a un grupo X (generalmente un haluro o un éster sulfonato). Las condiciones típicas implican: reacción de un equivalente de cloruro de toluensulfonilo y un equivalente de una base de amina tal como la trietilamina en un disolvente inerte tal como el diclorometano a 0°C.

Etapas de Reacción 57. Formación del tioacetato

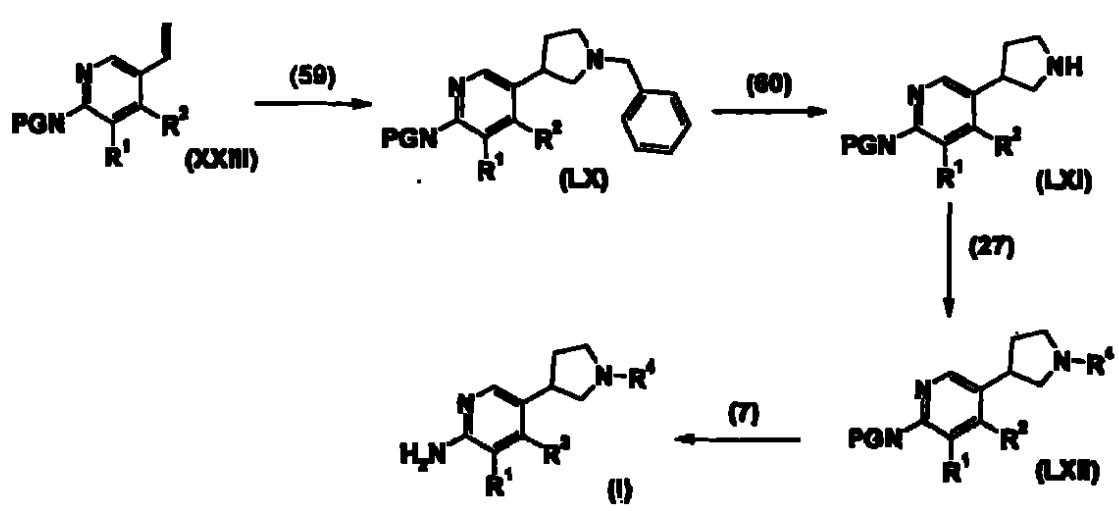
Los compuestos de la fórmula (LVIII) se pueden formar a partir de los compuestos de la fórmula (LVII), en la que PG' es un grupo protector de carbamato tal como *terc*-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo, por reacción con un nucleófilo adecuado tal como el ácido tioacético en un disolvente inerte tal como el acetonitrilo en presencia de una base adecuad. Las condiciones típicas implican: reacción de un equivalente de compuestos de la fórmula (VLII) con 1,0 – 2,0 equivalentes de ácido tioacético en presencia de 1,0 – 5,0 equivalentes de una base adecuada tal como el carbonato potásico en un disolvente inerte tal como el acetonitrilo y la mezcla se calienta.

Etapas de Reacción 58. Cierre del anillo

Los compuestos de la fórmula (LVIII) se pueden activar con respecto al desplazamiento nucleófilo en el centro bencilico por conversión a un grupo X (generalmente haluro o éster sulfonato). A continuación puede ocurrir el cierre del anillo in situ para proporcionar los compuestos de la fórmula (LIX). Las condiciones típicas implican: reacción de un equivalente de cloruro de toluensulfonilo y un equivalente de una base de amina tal como la trietilamina en un disolvente inerte tal como el diclorometano a 0°C. La evaporación del disolvente seguido por redisolución en un disolvente de mayor punto de ebullición tal como el acetonitrilo con 0 – 5,0 equivalentes de una base adecuada tal como el carbonato potásico y la calefacción a reflujo de la mezcla pueden ser necesarias para llevar a cabo el cierre del anillo.

Los compuestos de la fórmula (LIV), en la que PG' es un grupo protector de carbamato tal como *terc*-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo, se pueden convertir a compuestos de la fórmula (I) utilizando análogos procedimientos a los descritos en el Esquema 18 para la conversión de compuestos de fórmula (XXXIV) en compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹, R² y R⁴ son como se definen más arriba, y R³ es como se describe en la presente memoria, se pueden preparar según el esquema de reacción 32.



Esquema 32

Etapas de Reacción 59. Cicloadición

Los compuestos de la fórmula (LX) se pueden formar a partir de un alqueno de fórmula (XXIII) por reacción con N-bencil-N-(metoximetil)-trimetilsililmetilamina y una cantidad catalítica de un ácido tal como el ácido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano o tolueno de -10°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Los catalizadores alternativos incluyen fluoruro de cesio o potasio anhidros, fluoruro de tetra-n-butilamonio, ácido trifluorometanosulfónico, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y yodotrimetilsilano. Las condiciones típicas implican: reacción de 1 equivalente de alqueno (XXIII) con 1,5 equivalentes de N-bencil-N-(metoximetil)-trimetilsililmetilamina y 0,1 equivalentes de ácido trifluoroacético en diclorometano.

Etapas de Reacción 60. Desbencilación de la pirrolidina

Los compuestos de la fórmula (LX) se pueden desproteger a aminas secundarias de la fórmula (LXI) por hidrogenólisis en un disolvente inerte tal como el etanol con un catalizador de paladio tal como el paladio sobre carbón, bajo presión de hidrógeno de 1 atmósfera o mayor. Alternativamente se puede desproteger mediante hidrogenación por transferencia. Las condiciones típicas implican tratar un equivalente del compuesto de fórmula (LX) con formiato amónico (10 equivalentes) en etanol y la presencia de paladio al 10% sobre carbón como catalizador (10% en peso), a reflujo durante 3 horas.

Etapas de reacción 27. Aminación reductora

Los compuestos de fórmula (LXII) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (LXI) con 1 – 5 equivalentes del aldehído requerido en un disolvente adecuado a temperatura ambiente en presencia de 1 – 5 equivalentes de un

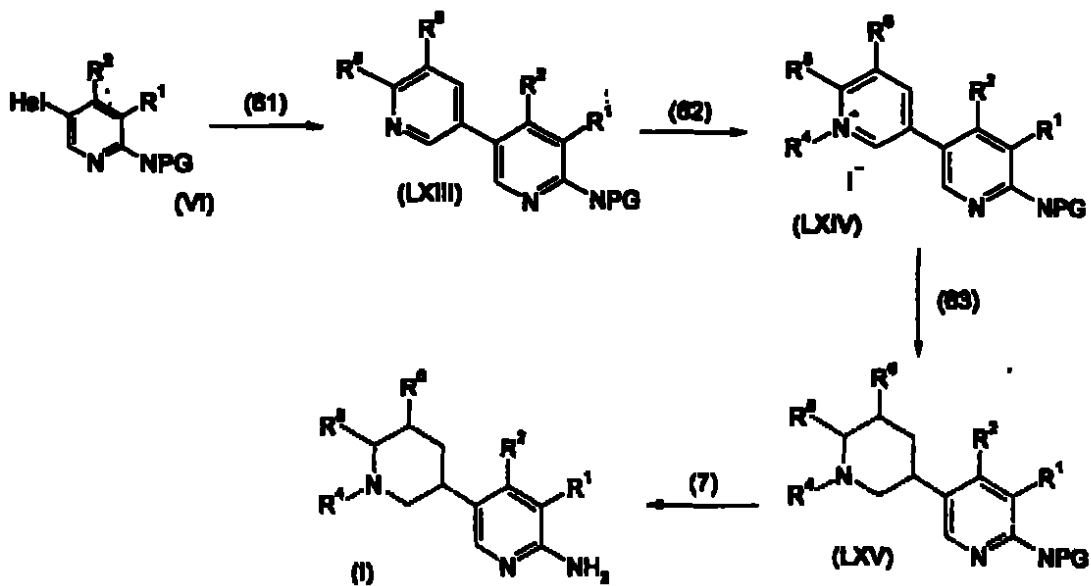
agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano con la adición opcional de ácido acético. Las condiciones típicas comprenden hacer reaccionar 1 equivalente de la pirrolidina (LX) con 3,1 equivalentes del aldehído y 3,1 equivalentes de triacetoxiborohidruro sódico en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas.

Etapa de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina

Los compuestos de fórmula (LXI) se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) por desprotección. La naturaleza de esta reacción dependerá del grupo protector seleccionado para el uso.

Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (LXI) y 5 equivalentes de hidrocioruro de hidroxilamina en etanol a reflujo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen más arriba y R³ y A son como se describen en la presente memoria, se pueden preparar según el esquema de reacción 33.



Esquema 33

Etapa de Reacción 61. Reacción con 3-piridil borano

Los compuestos de fórmula (LXIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) por reacción con 3-piridil boranos (o ácido borónico similar) en presencia de una base adecuada y un catalizador de paladio adecuado. Las condiciones típicas comprenden la adición del 3-piridil borano a un compuesto de fórmula (VI) en to-

lueno/etanol como disolvente, en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y carbonato sódico, seguido por calefacción a reflujo. Están comercialmente disponibles ejemplos de 3-piridil boranos (o ácidos borónicos similares).

Etapas de Reacción 62. Alquilación

- 5 Los compuestos de fórmula (LXIV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (LXIII) por adición de un yoduro de alquilo. Las condiciones típicas comprenden la adición del yoduro de alquilo a un compuesto de fórmula (LXIII), en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y a continuación calefacción a reflujo.

Etapas de Reacción 63. Hidrogenación

- 10 Los compuestos de fórmula (LXV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (LXIV) por hidrogenación. Las condiciones típicas comprenden la hidrogenación de un compuesto de fórmula (LXIV), a presión elevada, en un disolvente adecuado tal como el etanol, en presencia de un catalizador adecuado tal como PtO₂.

Etapas de Reacción 7. Desprotección de la aminopiridina

- 15 Los compuestos de fórmula (LXV) se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) por desprotección. La naturaleza de esta reacción dependerá del grupo protector seleccionado para el uso.

- Por ejemplo, cuando se utiliza el sistema de 2,5-dimetilpirrol para proteger el grupo aminopiridina, se puede desproteger por tratamiento con hidroxilamina. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (LXV) y 5 equivalentes de hidrocloruro de hidroxilamina en etanol a reflujo.

Métodos para la resolución de compuestos racémicos

- En casos en los que los métodos arriba mencionados conducen a productos racémicos, están disponibles muchos métodos para la separación del racemato en sus enantiómeros constituyentes. Estos incluyen:

- (1) formación y cristalización selectiva de sales diastereómeras producidas por formación de sal entre una base racémica y un componente quiral ácido enantioméricamente puro (o viceversa).
- (2) HPLC utilizando una fase estacionaria quiral – muchas de las cuales están comercialmente disponibles.
- (3) Formación de aductos diastereómeros por reacción de un compuesto racémico con un compuesto o reactivo quiral enantioméricamente puro, posterior reacción de los diastereoisómeros constituyentes por métodos físicos, que incluyen cristalización o cromatografía, y ruptura de los aductos separados para liberar el compuesto deseado en

forma enantioméricamente enriquecida. Esto a menudo se denomina una resolución clásica. Por ejemplo, un alcohol racémico se puede hacer reaccionar con un ácido quiral enantioméricamente puro para formar ésteres diastereómeros utilizando reacciones estándar de formación de ésteres. A continuación estos ésteres se pueden separar por ejemplo por cristalización selectiva. Después los ésteres diastereómeros separados se pueden hidrolizar por separado bajo condiciones estándar de hidrólisis de ésteres para liberar los alcoholes quirales en forma enantioméricamente enriquecida.

- 10 (4) Reacción selectiva de un reactivo quiral (incluyendo enzimas) con un enantiómero de una mezcla racémica – denominada una resolución cinética.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agonistas D3 selectivos en el tratamiento de condiciones patológicas. Hay varios compuestos con actividad como agonistas D2 y D3; sin embargo el uso de tales compuestos se asocia con un gran número de efectos secundarios que incluyen náuseas, vómito, síncope, hipotensión y bradicardia, alguno de los cuales son un motivo de seria preocupación.

Anteriormente se sostuvo que la eficacia de los compuestos de la técnica anterior era el resultado de su capacidad para agonizar D2; sin embargo el agonismo D2 está implicado como una causa de los efectos secundarios detallados más arriba.

La presente invención proporciona una clase de agonistas selectivos D3. Casualmente, se ha encontrado que estos son eficaces, mientras que reducen los efectos secundarios asociados con los compuestos no selectivos de la técnica anterior.

Por consiguiente un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para el uso como un medicamento.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en tratar la disfunción sexual, disfunción sexual femenina, incluyendo el trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual femenina, trastorno orgásmico femenino y trastorno de dolor sexual; disfunción eréctil masculina, hipertensión, neurodegeneración, depresión, y trastornos psiquiátricos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona, el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la disfunción sexual.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la disfunción sexual masculina, particularmente la disfunción eréctil masculina. La disfunción eréctil mascu-

lina (MED), también conocida como trastorno eréctil masculino, se define como:

"la incapacidad para conseguir y/o mantener una erección de pene para la práctica sexual satisfactoria"

(NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)

5 Se ha estimado que la prevalencia de la disfunción eréctil (ED) de todos los
grados (impotencia mínima, moderada y completa) es 52% en hombres de 40 a 70
años de edad, con mayores proporciones en los más viejos de 70 (Melman *et al.* 1999,
J. Urology, 161, p5 – 11). La afección tiene un impacto negativo significativo sobre la
calidad de vida del individuo y su pareja, dando a menudo como resultado un aumento
10 de ansiedad y tensión que conduce a depresión y baja auto-estima. Mientras que hace
dos décadas, se consideraba principalmente que la MED era un trastorno psicológico
(Benet *et al* 1994 Comp. Ther., 20: 669 – 673), ahora se sabe que para la mayoría de
los individuos hay una causa orgánica subyacente. Por consiguiente, se han hecho
muchos progresos en identificar el mecanismo de la erección normal de pene y en la
15 patofisiología de la MED.

 La erección de pene es un acontecimiento hemodinámico que es dependiente
del equilibrio de contracción y relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y la
vasculatura del pene (Lerner *et al* 1993, J. Urology, 149, 1256 – 1255). El músculo liso
del cuerpo cavernoso también se denomina en la presente memoria como músculo
20 liso corporal o en sentido plural cuerpos cavernosos. La relajación del músculo liso del
cuerpo cavernoso conduce a un aumento de caudal de sangre en los espacios trabec-
culares de los cuerpos cavernosos, haciéndoles expandirse contra la túnica circundan-
te y comprimir las venas de drenaje. Esto produce una enorme elevación en la presión
sanguínea que da como resultado una erección (Naylor, 1998, Br. J. Urology, 81, 424–
25 431).

 Los cambios que ocurren durante el proceso eréctil son complejos y requieren
un alto grado de control coordinado que implica los sistemas nerviosos central y perifé-
rico, y el sistema endocrino (Naylor, 1998, Br. J. Urology, 81, 424 – 431). La contrac-
ción del músculo liso corporal está modulada por la inervación simpática noradrenérgi-
ca vía activación de los receptores adrenérgicos α , postsinápticos. La MED puede
30 estar asociada con un aumento en el tono endógeno del músculo liso del cuerpo ca-
vernoso. Sin embargo, el proceso de relajación del músculo liso corporal está mediado
parcialmente por neurotransmisión no adrenérgica no colinérgica (NANC). Hay varios
otros neurotransmisores NANC que se encuentran en el pene, aparte del NO, tales
35 como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido intestinal

vasoactivo (VIP). El principal factor relajante responsable de mediar esta relajación es el óxido nítrico (NO), que se sintetiza a partir de L-arginina por óxido nítrico sintetasa (NOS) (Taub *et al* 1993 Urology, 42, 698 – 704). Se piensa que reducir el tono del músculo liso corporal puede ayudar al NO a inducir la relajación del cuerpo cavernoso.

- 5 Durante la excitación sexual en el hombre, se libera NO desde las neuronas y el endotelio y se une a y activa la guanilato ciclasa soluble (cGC) localizada en las células del músculo liso y en el endotelio, lo que conduce a una elevación en los niveles intracelulares de guanosina 3',5'-monofosfato (cGMP). El aumento en cGMP conduce a una relajación del cuerpo cavernoso debida a una reducción en la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$), vía mecanismos desconocidos que se piensa que implican la
- 10 activación de la proteína quinasa G (posiblemente debido a la activación de las bombas de Ca^{2+} y los canales de K^+ activados con Ca^{2+}).

Se han identificado múltiples sitios potenciales dentro del sistema nervioso central para la modulación del comportamiento sexual. Se piensa que los neurotransmisores claves son serotonina, norepinefrina, oxitocina, óxido nítrico y dopamina. Imitando

15 las acciones de uno de estos neurotransmisores claves se puede ajustar la función sexual. Los receptores de dopamina D3 se expresan casi exclusivamente en el área límbica del cerebro, las regiones implicadas en los procesos de recompensa, emocionales y cognitivos.

- 20 Sin estar limitado por ninguna teoría, parece que "debido a su papel en el control de la actividad locomotora, la integridad de la ruta nigroestriatal dopaminérgica también es esencial para la manifestación de la conducta copulatoria.

De algún modo, más específico a la función sexual, es probable que la dopamina pueda desencadenar la erección del pene actuando sobre las neuronas oxitocinérgicas localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo, y quizás sobre el núcleo parasimpático sacro pro-eréctil en la médula espinal". Ahora aparece que el sitio

25 significativo es D3 y no como previamente se pensó, D2.

En esencia, D3 es un iniciador del comportamiento sexual.

- Por consiguiente, la presente invención proporciona, el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención
- 30 de la disfunción eréctil.

Los pacientes con MED leve a moderado deben beneficiarse del tratamiento con los compuestos según la presente invención, y los pacientes con MED grave también pueden responder. Sin embargo, las primeras investigaciones sugieren que la

35 tasa de pacientes que responden de los pacientes con MED leve, moderada y grave

puede ser mayor con una combinación de agonista D3 selectivo/inhibidor de PDE5. La MED leve, moderada y severa serán términos conocidos por el experto en la técnica, pero se puede encontrar orientación en *The Journal of Urology*, vol. 151, 54 – 61 (Enero 1994).

5 Las primeras investigaciones sugieren que los grupos de pacientes mencionados más abajo deben beneficiarse del tratamiento con un agonista D3 selectivo y un PDE5i (u otra combinación propuesta a partir de ahora en la presente memoria). Estos grupos de pacientes, que se describen en más detalle en *Clinical Andrology* vol. 23, nº 4, p773 – 782 y el capítulo 3 del libro de I. Eardley y K. Sethia "Erectile Dysfunction-
10 Current Investigation and Management", publicado por Mosby-Wolfe, son como sigue: disfunción sexual psicógena, orgánica, vascular, endocrinológica, neurógena, arteriográfica, inducida por fármacos (iactógena) y disfunción sexual relacionada con factores cavernosos, particularmente causas venógenas.

Por consiguiente la presente invención proporciona el uso de un compuesto de
15 fórmula (I) en la preparación de un medicamento en combinación con un inhibidor de PDE5 para el tratamiento de la disfunción sexual eréctil.

Los inhibidores de PDE5 adecuados se describen en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de la disfunción sexual femenina (FSD), en particular el trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD), trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD; falta de interés en el sexo), FSAD con HSDD concomitante, y trastorno orgásmico femenino (FOD; incapacidad para alcanzar el orgasmo).
20

De acuerdo con la invención, el FSD se puede definir como la dificultad o incapacidad de una mujer para encontrar satisfacción en la expresión sexual. El FSD es una terminología colectiva para varios trastornos sexuales femeninos diversos (Leiblum, S. R. (1998) – Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.* 10, S104 – S106; Berman, J. R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999) – Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. *Urology*, 54, 385 – 391). La mujer puede tener falta de deseo, dificultad con la
25 excitación o el orgasmo, dolor con el coito o una combinación de estos problemas. Varios tipos de enfermedades, medicaciones, lesiones o problemas psicológicos pueden causar el FSD. Los tratamientos en desarrollo están dirigidos a tratar subtipos específicos de FSD, predominantemente trastornos del deseo y la excitación.

Las categorías de FSD están mejor definidas comparándolas con las fases de
35 la respuesta sexual femenina normal: deseo, excitación y orgasmo (Leiblum, S. R.

(1998) – Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.* 10, S104 – S106). El deseo o libido es el camino de acceso para la expresión sexual. Sus manifestaciones a menudo incluyen pensamientos sexuales cuando se está en compañía de una pareja que interesa o cuando se expone a otros estímulos eróticos.

5 La excitación es la respuesta vascular a la estimulación sexual, un componente importante de la cual es la congestión genital e incluye aumento de la lubricación vaginal, elongación de la vagina y aumento de la sensación/sensibilidad genital. El orgasmo es la liberación de la tensión sexual que ha culminado durante la excitación.

10 Por lo tanto, el FSD ocurre cuando una mujer tiene una respuesta inadecuada o insatisfactoria en cualquiera de estas fases, normalmente el deseo, la excitación o el orgasmo. Las categorías de FSD incluyen trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastornos orgásmicos y trastornos de dolor sexual. Aunque los compuestos de la invención mejorarán la respuesta genital a la estimulación sexual (como en el trastorno de la excitación sexual femenina), haciéndolo así también
15 pueden mejorar el dolor asociado, angustia y malestar asociados con el coito y así tratar otros trastornos sexuales femeninos.

El trastorno del deseo sexual hipoactivo se presenta si una mujer no tiene ningún deseo o tiene poco deseo de ser sexual, y no tiene pensamientos o fantasías sexuales o tiene pocos. Este tipo de FSD puede estar causado por niveles de testosterona bajos, debido o a menopausia natural o a menopausia quirúrgica. Otras causas
20 incluyen enfermedades, medicaciones, fatiga, depresión y ansiedad.

El trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD) se caracteriza por la respuesta genital inadecuada a la estimulación sexual. La genitalla no experimenta la congestión que caracteriza la excitación sexual. Las paredes vaginales están mal lubricadas, así que el coito es doloroso. Se puede impedir el orgasmo. El trastorno de la
25 excitación puede estar causado por la reducción del estrógeno en la menopausia o después del parto y durante la lactancia, así como por enfermedades, con componentes vasculares tales como diabetes y aterosclerosis. Otras causas resultan del tratamiento con diuréticos, antihistaminas, antidepresivos por ejemplo inhibidores selectivos de la re-absorción de serotonina (SSRIs) o agentes antihipertensivos.
30

Los trastornos de dolor sexual (incluyendo dispareunia y vaginismo) se caracterizan por el dolor resultante de la penetración y pueden estar causados por medicaciones que reducen la lubricación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pelviana, enfermedad intestinal inflamatoria o problemas del tracto urinario.

35 Según lo discutido previamente, se piensa que D3 es un iniciador del compor-

tamiento sexual. Se considera que el clitoris es un homólogo del pene (Levin, R. J: (1991), *Exp. Clin. Endocrinol.*, 98, 61 – 69); el mismo mecanismo que proporciona una respuesta eréctil en el varón produce un aumento en el caudal genital de sangre en la mujer con un efecto asociado tras el FSD. Además hay cambios en la proceptividad y receptividad.

Así, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la disfunción sexual femenina, más especialmente el trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual femenina, trastorno orgásmico femenino y trastorno de dolor sexual.

Preferentemente los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento o profilaxis del trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD), FSAD con trastorno del deseo sexual hipoactivo concomitante, trastorno orgásmico, y trastorno del deseo sexual hipoactivo, y más preferentemente en el tratamiento y profilaxis del trastorno de la excitación sexual femenina.

En una realización preferida los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de un paciente con trastorno de la excitación sexual femenina y trastorno del deseo sexual hipoactivo concomitante.

El Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM) IV de la Asociación Americana de Psiquiatría define el Trastorno de la Excitación Sexual Femenina (FSAD) como que es:

"... una incapacidad persistente o recurrente para lograr o mantener hasta la conclusión de la actividad sexual la respuesta de lubricación-hinchazón adecuada de la excitación sexual. La alteración debe causar marcada ansiedad o dificultad interpersonal. ...".

La respuesta de excitación consiste en vasocongestión en la pelvis, lubricación vaginal y expansión e hinchazón de la genitalla externa. La alteración causa marcada ansiedad y/o dificultad interpersonal.

El FSAD es un trastorno sexual muy extendido que afecta a mujeres pre-, peri- y pos-menopáusicas ($\pm$ terapia de sustitución hormonal (HRT)). Se asocia con trastornos concomitantes tales como depresión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos urogenitales (UG).

Las consecuencias principales del FSAD son falta de congestión/hinchazón, falta de lubricación y falta de sensación genital placentera. Las consecuencias secundarias del FSAD son reducción del deseo sexual, dolor durante el coito y dificultad en

alcanzar un orgasmo.

Recientemente se ha planteado la hipótesis de que hay una base vascular para por lo menos una proporción de pacientes con síntomas de FSAD (Goldstein *et al.*, Int. J. Impot. Res., 10, S84 – S90, 1998) con datos de animales que apoyan esta opinión
5 (Park *et al.*, Int. J. Impot. Res., 9, 27 – 37, 1997).

..R. J. Levin nos enseña que porque "... la genitalia masculina y femenina se desarrolla embriológicamente a partir del primordio tejido común, se sostiene que las estructuras genitales masculinas y femeninas son homólogas unas de otras. Así el clitoris es el homólogo del pene y los labios homólogos del saco escrotal. ..." (Levin,
10 R. J. (1991), Exp. Clin. Endocrinol., 98, 61 – 69).

Los fármacos candidatos para tratar el FSAD, que están bajo investigación de eficacia, son principalmente tratamientos de la disfunción eréctil que estimula la circulación a la genitalia masculina.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos por proporcionar un
15 medio para restablecer una respuesta normal de la excitación sexual – concretamente aumentando el caudal genital de sangre que conduce a la congestión vaginal, clitorídea y labial. Esto dará como resultado un aumento de la lubricación vaginal vía trasudación de plasma, aumento de la adaptabilidad vaginal y aumento de la sensibilidad genital. Por lo tanto, la presente invención proporciona un medio para restablecer o
20 potenciar, la respuesta normal de la excitación sexual.

Así, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del trastorno de la excitación sexual femenina y el trastorno de la excitación sexual femenina con trastorno del deseo sexual hipoactivo concomitante.

Por genitalia femenina en la presente memoria queremos decir: "Los órganos genitales consisten en un grupo interno y externo. Los órganos internos están situados dentro de la pelvis y consisten en ovarios, los tubos uterinos, útero y la vagina. Los órganos externos están superficiales al diafragma urogenital y debajo del arco pélvico. Comprenden el monte del pubis, los labios mayores y menores de la vagina, el clitoris,
30 el vestíbulo, el bulbo del vestíbulo, y glándulas vestibulares mayores" (Gray's Anatomy, C. D. Clemente, 13th American Edition).

Los compuestos de la invención encuentran aplicación en pacientes con FSD que surge de:-

i) Etiologías vasculógenas por ejemplo enfermedades cardiovasculares o ateroscleróticas, hipercolesterolemia, fumar cigarrillos, diabetes, hipertensión, radia-
35

- ción y trauma perineal, lesión traumática al sistema vascular pudiendo iliohipo-
gástrico.
- ii) Etiologías neurógenas tales como lesiones de la medula espinal o enfermeda-
des del sistema nervioso centran incluyendo esclerosis múltiple, diabetes, en-
fermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, neuropatías periféricas,
5 trauma o cirugía pélvica radical.
 - iii) Etiologías hormonales/endocrinas tales como disfunción del eje hipotála-
mo/hipófiso/gonadal, o disfunción de los ovarios, disfunción del páncreas, cas-
tración médica o quirúrgica, deficiencia de andrógeno, altos niveles circulantes
10 de prolactina por ejemplo hiperprolactinemia, menopausia natural, fallo ovárico
prematureo, hiper e hipotiroidismo.
 - iv) Etiologías psicógenas tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo,
trastorno de ansiedad, depresión postnatal/depresión puerperal, cuestiones
emocionales o de relación, ansiedad de consumación, discordia matrimonial,
15 actitudes disfuncionales, fobias sexuales, inhibición religiosa o experiencias
traumáticas pasadas.
 - v) Disfunción sexual inducida por fármacos que resulta del tratamiento con inhibi-
dores selectivos de la re-absorción de serotonina (SSRIs) y otros tratamientos
antidepresivos (tricíclicos y tranquilizantes mayores), tratamientos antihiperten-
sivos, fármacos simpaticolíticos, tratamiento crónico oral de píldora anticoncep-
20 tiva.

Los compuestos de la presente invención son también útiles en el tratamiento
de la depresión.

Los receptores D3 de dopamina se expresan casi exclusivamente en el área
25 límbica del cerebro, regiones implicadas en los procesos de recompensa, emocionales
y cognitivos. Se sabe que el tratamiento crónico con varias clases de antidepresivos
aumenta la expresión de D3 en el área límbica, y los efectos antidepresivos de la desi-
pramina se pueden bloquear por sulpride (antagonista D2/D3) cuando se inyecta al
núcleo accumbens (área rica en D3) pero no al caudado putamen (área rica en recep-
30 tores D2 de dopamina). Además, se observaron efectos antidepresivos en modelos
preclínicos de depresión y en pacientes tratados con pramipexol, un agonista D2/D3
con preferencia D3. La información disponible sugiere que los receptores D3 median la
actividad antidepresiva y que los agonistas selectivos del receptor D3 representan una
nueva clase de fármacos antidepresivos. Puesto que se sabe que los antidepresivos
35 son eficaces en otros trastornos psiquiátricos, los agonistas D3 tendrían el potencial de

tratar trastornos psiquiátricos.

Las enfermedades adecuadas incluyen depresión (por ejemplo depresión en pacientes de cáncer, depresión en pacientes de Parkinson, depresión postinfarto de miocardio, depresión sintomática subsíndrome, depresión en mujeres infértiles, depresión mayor, depresión inducida por maltrato infantil, depresión posparto y síndrome del anciano malhumorado), trastornos depresivo mayor recurrente o episódico único, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, retraso psicomotor o del despertar a primeras horas de la mañana; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersomnio, agitación psicomotora o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; trastornos bipolares o depresión maniaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta; trastorno de comportamiento disruptivo; tricotilomanía, cleptomanía, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD); alteraciones del comportamiento asociadas con el retraso mental, trastorno autístico, trastorno de personalidad fronteriza; trastorno de personalidad evasiva; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias de animales específicos, ansiedad social, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés postraumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizada; labilidad emocional, llanto patológico; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos de humor psicótico tales como trastorno depresivo mayor grave; trastornos del humor asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada con trastorno bipolar; trastornos del humor asociados con esquizofrenia; trastornos alimenticios (por ejemplo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad; trastornos del movimiento tales como acinesias, discinesias, incluyendo discinesias paroxística familiar, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis y síndrome rígido-acinético; trastornos del movimiento extra-piramidales tales como trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, Parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación; adicciones y

dependencias químicas (por ejemplo dependencias de, o adicciones a, alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, nicotina, o fenobarbital) y adicciones conductuales tales como ludopatía; trastornos oculares tales como glaucoma y retinopatía isquémica; trastorno del sueño (cataplejía) y conmoción.

- 5 En una realización preferida adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión o los trastornos psiquiátricos.

Las enfermedades depresivas y los trastornos psiquiátricos adecuados están descritos más arriba.

- 10 En una realización preferida adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

- Los compuestos de la presente invención también tienen utilidad en el tratamiento de la neurodegeneración; las fuentes de neurodegeneración incluyen intoxicación de neurotoxinas; pérdida de visión causada por neurodegeneración de la ruta visual, tal como un ictus en la ruta visual por ejemplo en retina, nervio óptico y/o lóbulo occipital; crisis epiléptica; y el suministro deficiente de glucosa y/u oxígeno al cerebro.
- 15

- Las enfermedades relacionadas con la neurodegeneración incluyen Síndrome de Piernas Inquietas, enfermedad de Huntington, Esclerosis Múltiple, deficiencia cognitiva leve, síndrome de Down, ictus, Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del Tipo Holandés, angiopatía amiloide cerebral, delirio, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad (ARCD), y trastornos amnésicos y otros cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria, pérdida de la función ejecutiva, demencia vascular, demencias de origen vascular y degenerativo mezclados, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con la parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical, demencia de multi-ictus, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia relacionada con el SIDA o el VIH, enfermedad de Alzheimer del tipo cuerpos de Lewy difusos, demencias frontotemporales con parkinsonismo (FTDP), trauma craneal, lesión de la médula espinal, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple,
- 20
- 25
- 30
- 35

discinesia asociada con tratamiento agonista de dopamina, retraso mental, trastornos del aprendizaje, incluyendo trastorno de lectura, trastorno matemático, o un trastorno de expresión escrita; deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos amnésicos, parkinsonismo inducido por neurolepticos, discinesia tardía, y trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos.

Por consiguiente la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la degeneración.

Las enfermedades neurodegenerativas están descritas más arriba.

Además de su papel en el tratamiento de trastornos de disfunción sexual, de depresión, de neurodegeneración y psiquiátricos, los compuestos de la presente invención es probable que sean eficaces en varias indicaciones adicionales.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, eyaculación precoz, obesidad, cefalea histamínica, migraña, dolor, trastornos endocrinos (por ejemplo hiperprolactinemia), espasmo vascular (particularmente en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelosa, trastornos del tracto gastrointestinal (que implican cambios en la motilidad y secreción), síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia por estrés, tricotilomanía y hemicránea paroxística crónica, cefalea (asociada con trastornos vasculares).

Se debe apreciar que todas las referencias en la presente memoria a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

DETERMINACIÓN DE AGONISTA D3/D2

La actividad en el receptor D3 de dopamina se puede determinar utilizando los métodos descritos en el documento WO 2004/05237. Utilizando este análisis, todos los compuestos de la presente invención exhiben una potencia funcional en el receptor D3 expresada como una EC50, menor de 1000 nM y una selectividad de 10 veces para D3 sobre D2. La selectividad se calcula como el valor de EC50 de D2 dividido por el valor de EC50 de D3. En el que el valor de la EC50 de D2 fue > 10000, una cifra de 10000 se utilizó en el cálculo.

El compuesto del ejemplo 14 tiene una potencia funcional en el receptor D3, expresada como una EC50, de 20 nM, con una Emax (valor máximo de respuesta) de 98% (relativo al efecto máximo del agente patrón pramipexol). Frente al receptor D2 este compuesto dio solamente una respuesta del 22% (relativo al efecto máximo del pramipexol) a 10000 nM.

Los agentes activos auxiliares adecuados para el uso en las combinaciones de la presente invención incluyen:

- 1) Prostaglandinas sintéticas o naturales o sus ésteres. Las prostaglandinas adecuadas para el uso en la presente memoria incluyen compuestos tales como alprostadiil, prostaglandina E₁, prostaglandina E₂, 13,14-dihidroprostaglandina E₁, prostaglandina E₂, eprostinol, prostaglandinas naturales sintéticas y semi-sintéticas y sus derivados incluyendo los descritos en los documentos WO-00033825 y/o US 6.037.346 publicado el 14 de marzo de 2000 incorporados todos en la presente memoria como referencia, PGE₂, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁ α , 19-hidroxi-PGA₁, 19-hidroxi-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-hidroxi-PGA₂, 19-hidroxi-PGAB₂, PGE₃ α , carboprost trometamina dinoprost, trometamina, dinoprostona, lipo prost, gemeprost, meteneprost, sulprostona, tiaprost y moxisilato;
- 2) Compuestos antagonistas del receptor α -adrenérgico también conocido como α -adrenoceptores o α -receptores o α -bloqueantes. Los compuestos adecuados para el uso en la presente memoria incluyen: los bloqueantes del receptor α -adrenérgico como los descrito en la solicitud PCT WO99/30697 publicada el 14 de junio de 1998, las descripciones de la cual referentes a receptores α -adrenérgicos se incorporan en la presente memoria como referencia e incluyen, bloqueantes selectivos de α_1 -adrenoceptores o α_2 -adrenoceptores y bloqueantes no selectivos de adrenoceptores, los bloqueantes de α_1 -adrenoceptores adecuados incluyen: fentolamina, mesilato de fentolamina, trazodona, alfuzosina, indoramina, naftopidil, tamsulosina, dapiprazol, fenoxibenzamina, idazoxano, efaraxano, yohimbina, alcaloides de la rauwolfia, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, doxazosina, terazosina, abanoquilo y prazosina; bloqueantes α_2 -bloqueantes del documento U.S. 6.037.346 [14 de marzo de 2000] dibenamina, tolazolina, trimazosina y dibenamina; receptores α -adrenérgicos como los descritos en las patentes de EE.UU.: 4.188.390; 4.026.894; 3.511.836; 4.315.007; 3.527.761; 3.997.666; 2.503.059; 4.703.063; 3.381.009; 4.252.721 y 2.599.000 cada uno de los cuales se incorpora en la presente memoria como referencia; los bloqueantes de α_2 -adrenoceptores incluyen: clonidina, papaverina, hidrocioruro de papaverina, opcionalmente en presencia de un agente cariotónico tal como la pircamina;
- 3) Compuestos donadores de NO. Los compuestos donadores de NO adecuados para el uso en la presente memoria incluyen nitratos orgánicos, tales como mono- di- o tri-nitratos o ésteres de nitrato orgánicos que incluyen trinitrato de

- glicerilo (también conocido como nitroglicerina), 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, tetranitrato de eritritilo, nitroprusiato sódico (SNP), 3-morfolinosidnonimina molsidomina, S-nitroso-N-acetil penicilamina (SNAP) S-nitroso-N-glutación (SNO-GLU), N-hidroxi-L-arginina, nitrato de amilo, linsidomina, clorhidrato de linsidomina, (SIN-1) S-nitroso-N-cisteína, diazenio diolatos, (NONOatos), 1,5-pentanodinitrato, L-argineno, ginsén, zizyphi fructus, molsidomina, Re-2047, derivados nitrosilados de moxisilito tales como NMI-678-11 y NMI-937 según se describen en la solicitud PCT publicada WO 0012075;
- 5
- 10 4) Moduladores y abridores del canal de potasio. Los moduladores/abridores del canal de potasio para el uso en la presente memoria incluyen nicorandil, cromokalim, levcromakalim, lemakalim, pinacidil, cliazóxido, minoxidil, caribdotoxina, gliburida, 4-amino piridina, BaCl₂;
- 5) Agentes vasodilatadores. Los agentes vasodilatadores adecuados para el uso en la presente memoria incluyen nimodipino, pinacidil, ciclandelato, isoxsuprina, cloropromazina, Rec 15/2739, trazodona;
- 15 6) Agonistas de tromboxano A₂;
- 7) Agentes activos del CNS
- 8) Alcaloides del cornezuelo. Los alcaloides del cornezuelo adecuados se describen en la patente de EE.UU. 6.037.348 publicada el 14 de marzo de 2000 e incluye acetergamina, brazergolina, bromergurida, cianergolina, delorgotril, disulergina, maleato de ergonovina, tartrato de ergotamina, etisulergina, lergotril, lisergida, mesulergina, metergolina, metergotamina, nicergolina, pergolida, propisergida, protergurida, tergurida;
- 20 9) Compuestos que modulan la acción de factores natriuréticos en particular el factor natriurético auricular (también conocido como péptido natriurético auricular), factores natriuréticos de tipo B y de tipo C tales como inhibidores o endopeptidasa neutra;
- 10) Compuestos que inhiben la enzima conversiva de la angiotensina tal como el enapril, e inhibidores combinados de enzima conversiva de la angiotensina y endopeptidasa neutra tales como el omapatrilat;
- 30 11) Antagonistas del receptor de angiotensina tal como el losartán;
- 12) Sustratos para NO-sintetasa, tal como L-arginina;
- 13) Bloqueantes del canal de calcio (Antagonistas del calcio) tal como la amlodipina;
- 35

- 14) Antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores o enzima conversiva de endotelina;
- 15) Agentes rebajadores del nivel de colesterol tales como las estatinas (por ejemplo atorvastatina/ Lipitor – nombre comercial) y los fibratos;
- 5 16) Agentes antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos, por ejemplo tPA, uPA, warfarina, hirudina y otros inhibidores de trombina, heparina, inhibidores del factor de activación de tromboplastina;
- 17) Agentes sensibilizadores de insulina tales como la rezulina y agentes hipoglucémicos tales como la glipizida;
- 10 18) Inhibidores de acetilcolinesterasa tales como el donezepilo;
- 19) Agentes anti-inflamatorios esteroldeos o no esteroldeos;
- 20) Moduladores del receptor de estrógeno y/o agonistas de estrógeno y/o antagonistas de estrógeno, preferentemente raloxifeno o lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol y sus sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de las cuales se detalla en WO 96/21656;
- 15 21) Un inhibidor de la PDE, más particularmente un inhibidor de la PDE 2, 3, 4, 5, 7, u 8, preferentemente inhibidor de la PDE2 o PDE5 y más preferentemente un inhibidor de la PDE5 (véase a continuación en la presente memoria), teniendo preferentemente dichos inhibidores una IC50 frente a la enzima respectiva de menos de 100 nM (a condición de que los inhibidores de la PDE 3 y 4 son solamente administrados tópicamente o por inyección al pene);
- 20 22) Proteína Intestinal vasoactiva (VIP), mimético de VIP, análogo de VIP, más particularmente mediados por uno o más de los subtipos de receptor VIP VPAC1, VPAC o PACAP (péptido hipofisario activante de la adenilato ciclasa), uno o más de un agonista del receptor de VIP o un análogo de VIP (por ejemplo Ro-125-1553) o un fragmento de VIP, uno o más de un antagonista del receptor α -adrenérgico con combinación de VIP (por ejemplo Invicorp, Aviptadil);
- 25 23) Un agonista o modulador del receptor de melanocortina (particularmente del subtipo MC3 o MC4) o un potenciador de melanocortina, tal como melanotan II, PT-14, PT-141 o compuestos reivindicados en los documentos WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-00114879, WO-00113112, WO-09954358;
- 30 24) Un agonista, antagonista o modulador del receptor de serotonina, más particularmente agonistas, antagonistas o moduladores para receptores 5HT1A (in-
- 35

- cluyendo VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, incluyendo los descritos en los documentos WO-09902159, WO-00002550 y/o WO-00028993;
- 25) Un agente de sustitución de testosterona (incluyendo deshidroandrostendiona), testosterona (Tostrelle), dihidrotestosterona o un implante de testosterona;
- 5 26) Estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (es decir como una combinación), o estrógeno y agente de sustitución hormonal con metil testosterona (por ejemplo HRT especialmente Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Estraderm TTS, Estraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolona);
- 10 27) Un modulador de los transportadores para noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tal como bupropión, GW-320659;
- 28) Un agonista y/o modulador del receptor purinérgico;
- 29) Un antagonista del receptor de neuroquinina (NK), incluyendo los descritos en el documento WO-09964008;
- 15 30) Un agonista, antagonista o modulador del receptor opiáceo, preferentemente agonistas para el receptor ORL-1;
- 31) Un agonista, antagonista o modulador para los receptores de oxitocina, preferentemente un agonista o modulador selectivo de oxitocina;
- 20 32) Moduladores de receptores cannabinoideos;
- 33) Un Inhibidor de SEP (SEPI), por ejemplo un SEPI que tiene una IC_{50} de menos de 100 nanomolar, más preferentemente, de menos de 50 nanomolar; Preferentemente, los inhibidores de SEP según la presente invención tienen la selectividad para SEP mayor de 30 veces, más preferentemente mayor de 50 veces sobre la endopeptidasa neutra NEP EC 3.4.24.11 y la enzima conversiva de angiotensina (ACE). Preferentemente el SEPI también tiene una selectividad mayor de 100 veces sobre la enzima conversiva de endotelina (ECE).
- 25 34) Un antagonista o modulador para el receptor de NPY (particularmente el subtipo Y1 e Y5).
- 30 35) Un antagonista o modulador de la Globulina de Unión a la Hormona Sexual que inhibe los estrógenos y/o andrógenos de ser enlazados.
- 36) Un inhibidor de arginasa II.
- 37) Un agonista, antagonista o modulador para receptores de vasopresina, preferentemente selectivo para el receptor V1a.
- 35 38) Un inhibidor de PDE5. Los inhibidores de PDE5 adecuados incluyen:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), particularmente el citrato de sildenafil; (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil); 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil); 5-(5-Acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; y 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida (TA-1790); 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida (DA 8159) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

39) Un agonista selectivo del receptor D4 de dopamina tal como 2-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol (ABT724).

Por referencia en la presente memoria a compuestos contenidos en patentes y solicitudes de patente que se pueden utilizar de acuerdo con la invención, nos referimos a los compuestos terapéuticamente activos según se definen en las reivindicaciones (en particular la reivindicación 1) y los ejemplos específicos (todos los cuales se incorporan en la presente memoria como referencia).

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar simultáneamente, separadamente o secuencialmente.

Se deben evaluar las propiedades biofarmacéuticas de los compuestos de fórmula I, tales como solubilidad y estabilidad de la disolución (a través del pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma farmacéutica y la ruta de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, como masas sólidas, polvos, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. El secado por microondas o radio frecuencia se puede utilizar para este propósito.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como

cualquiera de sus combinaciones). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación resultarán fácilmente obvias para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Por consiguiente la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. La administración oral puede implicar tragar, para que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual, o sublingual por las cuales el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semi-sólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas duras o blandas que contienen multi- o nano-partículas, líquidos o polvos; pastillas (incluyendo las rellenas de líquido); masticables; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como rellenos en cápsulas duras o blandas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en formas farmacéuticas de disgregación rápida y disolución rápida tales como las descritas en Expert Opinon in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 – 986, por Liang y Chen (2001).

Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el

fármaco puede componer de 1% en peso a 80% en peso de la forma farmacéutica, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, generalmente los comprimidos contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetil-celulosa de sodio, carboximetil-celulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil-celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferentemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma farmacéutica.

10 Los aglutinantes generalmente se utilizan para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil-celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como
15 lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden opcionalmente comprender agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polysorbato 80, y antiadherentes tales
20 como dióxido de sílica y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los antiadherentes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y
25 mezclas de estearato magnésico con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25% en peso a 10% en peso, preferentemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

___Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

30 Los comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

35 Las mezclas de los comprimidos se pueden comprimir directamente o por rodi-

llos para formar los comprimidos. Las mezclas de los comprimidos o porciones de las mezclas se pueden alternativamente granular por vía húmeda, por vía seca o por vía fundida, coagular por vía fundida, o extrudir antes de comprimir. La formulación final puede comprender una o más capas y se puede recubrir o no recubrir, se puede incluso encapsular.

Las formulaciones de comprimidos se discuten en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)

Las películas orales de consumo para seres humanos o uso veterinario son típicamente formas farmacéuticas en película fina flexibles solubles en agua o que se hinchan en agua que se pueden disolver fácilmente o mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula I puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Alternativamente, el compuesto de fórmula I puede estar en forma de bolitas en multipartículas.

El polímero formador de película se puede seleccionar de polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo de 0,01 a 100% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes refrigerantes, co-disolvente (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado por evaporación de películas finas acuosas recubiertas sobre un papel o respaldo desgarrable. Esto se puede hacer en un horno o túnel de secado, típicamente un secador recubridor combinado, o por liofilización o aspiración a vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsante, controlada, dirigida a un objetivo

y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de EE.UU. N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se deben encontrar en Pharmaceutical Technology On-
5 line, 25(2), 1 – 14, por Verma *et al* (2001). El uso de chicles para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecua-
10 dos para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasino-
novial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen, inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

15 Las formulaciones parenterales son típicamente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una disolución estéril no acuosa o como una forma seca para ser utilizada junto con un vehículo adecuado tal como el agua estéril
20 libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede fácilmente llevar a cabo utilizando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula I utilizados en la preparación de
25 disoluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada
30 incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsante, controlada, dirigida a un objetivo y programada. Así los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un sólido, semi-sólido, o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(dl-
35

láctico-coglicólico) (PGLA) recubiertas con fármacos.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente, (intra)dérmicamente, o transdérmicamente a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos de espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches en la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden utilizar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, aceite de vaselina, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración – véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955 – 959, por Finnin y Morgan (Octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsante, controlada, dirigida a un objetivo y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar intranasalmente o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (o solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como la fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, como un pulverizador de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que utiliza electrodinámica para producir una fina vaporización), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o ampliar la liberación del principio activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de utilizarse en una formulación de polvo seco o de suspensión, el producto fármaco se microniza a un tamaño adecuado para el tratamiento por inhalación

(típicamente menor de 5 micrones). Esto se puede lograr por cualquier método de pulverización apropiado, tal como molienda de chorro espiral, molienda de chorro en lecho fluido, transformación en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por pulverización.

5 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blisters y cartuchos para uso en un inhalador o Insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, un base en polvo adecuada como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como *H-leucina*, manitol, o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato,
10 preferentemente ésta. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación adecuada de la disolución para uso en un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una fina vaporización puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede
15 variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula I, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden utilizar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir esencias adecuadas, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención
20 destinadas a la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsante, controlada, dirigida a un objetivo y programada.

25 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que entrega una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de ... a ... µg del compuesto de fórmula I. La dosis total diaria estará típicamente en el intervalo ... µg a ... mg que se pueden administrar en
30 una dosis única o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar rectalmente o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, o enema. La mantequilla de cacao es una base tradicional de supositorio, pero se pueden utilizar varias alternativas como apropiadas.

35 Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para

ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsante, controlada, dirigida a un objetivo y programada.

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o disolución micronizadas en solución salina-isotónica, estéril, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y ótica incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o de vesículas, tales
10 como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico entrecruzado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como el cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden administrar por iontoforesis.
15 sis.

Las formulaciones para administración ocular/ótica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsante, controlada, dirigida a un objetivo y programada.

20 Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para el uso en cualquiera de los modos de administración mencionados.

25 Se encuentra que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y rutas de administración. Se pueden utilizar complejos de inclusión y de no inclusión. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente
30 utilizadas para estos propósitos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las solicitudes de patente internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que se puede desear administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o dolencia particular, está
35 dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuti-

cas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, se pueden combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para la co-administración de las composiciones.

5 Así el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, y medios para guardar de forma separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o sobre de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el conocido blister utilizado para el empaque de comprimidos, cápsulas y similares.

10 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para ajustar la dosis de las composiciones separadas una contra otra. Para fomentar el cumplimiento terapéutico, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y se puede proporcionar con un llamado recordatorio.

15 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se utilizan las abreviaturas y definiciones siguientes:

	α_D	rotación óptica a 587 nm.
	Ac ₂ O	anhídrido acético
20	APCI	ionización química a presión atmosférica
	ArbaceI®	agente filtrante
	an	ancho
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Bu	butilo
25	CDCl ₃	cloroformo-d1
	CD ₃ OD	metanol-d4
	δ	desplazamiento químico
	d	doblete
	dd	doble doblete
30	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	eq	equivalentes (molar)
	ESI	ionización por electrospray
35	Et	etilo

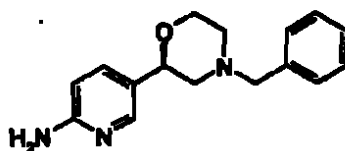
176

	AcOEt	acetato de etilo
	H	horas
	HCl	cloruro de hidrógeno
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
5	HR M/S	espectro de masas de alta resolución
	IPA	alcohol isopropílico
	KOAc	acetato potásico
	m	multiplete
	Me	metilo
10	MeCN	acetonitrilo
	M/S	espectro de masas
	Min	minutos
	RMN	resonancia magnética nuclear
	c	cuadruplete
15	t.a.	temperatura ambiente
	s	singlete
	sat	saturado
	t	triplete
	td	triplete de dobletes
20	Tf	trifluorometanosulfonilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	triisopropilsililo
	TLC/t.l.c.	cromatografía en capa fina
25	Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos (δ) característicos se dan en partes-por-millón δ_{H} a menor campo a partir del tetrametilsilano utilizando las abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; an, ancho. Se han utilizado las abreviaturas siguientes para los disolventes comunes: CDCl_3 , deuterocloroformo; DMSO, dimetilsulfóxido. La abreviatura psi significa libras por pulgada cuadrada y LRSM significa espectrometría de masas de baja resolución. Cuando se ha utilizado cromatografía en capa fina (TLC) se refiere como TLC en gel de sílice utilizando placas de gel de sílice 60 F ₂₅₄ , R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del disolvente sobre la placa	
30		
35		

de TLC.

Ejemplo 1

5-[(2*R*)-4-bencilmorfolin-2-il]piridin-2-amina



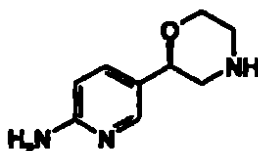
5 La morfolina de la preparación 7 (2,05 g, 6 mmol) se disolvió en etanol (75 ml), se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (2,05 g, 30 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad hasta un residuo aceitoso amarillo que se purificó por cromatografía instantánea ("flash") sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 0,880 98:2:0 aumentando la polaridad a 95:5:0 a continuación 95:5:0,5, después 90:10:1 para proporcionar el compuesto del título (645 mg, 40%)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8,01 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,33 (5H, m), 6,46 (1H, d), 4,45 (3H, m), 3,96 (1H, d), 3,8 (1H, t), 3,54 (2H, s), 2,84 (1H, d), 2,74 (1H, d), 2,26 (1H, m), 2,12 (1H, t)

15 MS (APCI⁺) 270 (MH⁺)

Ejemplo 2

5-[(2*R*)-morfolin-2-il]piridin-2-amina



20 La bencil morfina del ejemplo 1 (990 mg, 3,7 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) se añadió formiato amónico (1,16 g, 18,5 mmol) seguido por Pd 10% sobre carbón (495 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de arbocel® y se evaporó para proporcionar un sólido naranja (1,49 g). Este material se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (el compuesto se pre-adsorbió sobre sílice) eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 0,880 90:10:1, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (467 mg, 70%).

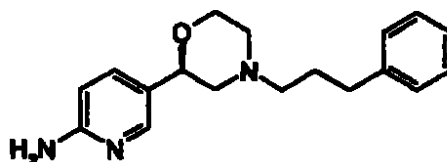
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,82 (1H, s), 7,45 (1H, d), 6,58 (1H, d), 4,34 (1H, d), 3,95 (1H, d), 3,72 (1H, t), 2,95-2,80 (3H, m), 2,7 (1H, t)

MS (APCI⁺) 180 (MH⁺)

$[\alpha]^{25}_D -39,4$ (c = 0,12, MeOH)

Ejemplo 3

5-[(2*R*)-4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]piridin-2-amina



5 La morfolina del ejemplo 2 (80 mg, 0,45 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió 3-fenilpropionaldehído (59 μ L, 0,45 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (15 ML) durante un intervalo de 15 minutos. Después de que la adición estuvo terminada, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (227 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación la
10 mezcla de reacción se diluyó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 0,880 98:2:0,2 aumentando la polaridad a 95:5:0,5
15 proporcionó el compuesto del título (51 mg, 38%).

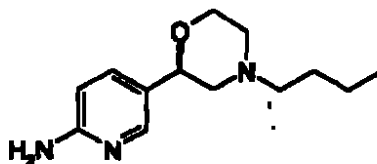
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,86 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,27-7,10 (5H, m), 6,55 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,95 (1H, d), 3,75 (1H, t), 2,83 (2H, m), 2,64 (2H, t), 2,41 (2H, t), 2,20 (1H, m), 2,05 (1H, t), 1,84 (2H, m)

MS (APCI⁺) 298 (MH⁺)

20 $[\alpha]^{25}_D +6,9$ (c = 0,13, MeOH)

Ejemplo 4

5-[(2*R*)-4-butilmorfolin-2-il]piridin-2-amina



25 La morfolina del ejemplo 2 (80 mg, 0,45 mmol) se mezcló con tetrahidrofurano (10 mL) (solo parcialmente soluble) y se añadió butiraldehído (40 μ L, 0,45 mmol), dando como resultado una disolución homogénea. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (227 mg, 1 mmol). A continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h) antes de ser diluida con disolución de hidrogenocarbonato de sodio

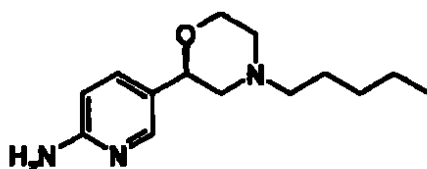
(100 mL) y extraída con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 0,880 98:2:0,2 aumentando la polaridad a 95:5:05 proporcionó el compuesto del título (17 mg, 16%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,86 (1H, s), 7,47 (1H, d), 6,55 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,98 (1H, d), 3,76 (1H, t), 2,86 (2H, t), 2,41 (2H, t), 2,21 (1H, t), 2,07 (1H, t), 1,50 (2H, m), 1,35 (2H, m), 0,95 (3H, t)

MS (APCI⁺) 236 (MH⁺)

Ejemplo 5

5-[(2*R*)-4-pentilmorfolin-2-il]piridin-2-amina



La morfolina del ejemplo 2 (80 mg, 0,45 mmol) se mezcló con tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió gota a gota pentanal (47 µL, 0,45 mmol) como una disolución en tetrahidrofurano (15 mL) durante un intervalo de 15 minutos. Después de que la adición estuvo terminada, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (227 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h). A continuación la mezcla de reacción se diluyó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 0,880 98:2:0,2 aumentando la polaridad a 95:5:05 proporcionó el compuesto del título (67 mg, 61%).

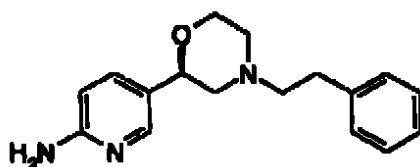
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H 7,86 (1H, s), 7,46 (1H, d), 6,55 (1H, d), 4,41 (1H, d), 3,94 (1H, d), 3,77 (1H, t), 2,86 (2H, t), 2,39 (2H, t), 2,21 (1H, t), 2,06 (1H, t), 1,54 (2H, m), 1,34(4H, m), 0,92(3H, t)

MS (APCI⁺) 250 (MH⁺)

[α]_D²⁵ +4,42 (c = 0,13, MeOH)

Ejemplo 6

5-[(2*R*)-4-(2-feniletil)morfolin-2-il]piridin-2-amina



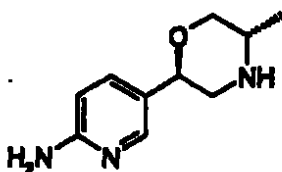
La morfolina del ejemplo 2 (80 mg, 0,45 mmol) se mezcló con tetrahidrofurano (15 mL) y se añadió gota a gota fenilacetaldehído (52 μ L, 0,45 mmol) como una disolución en tetrahidrofurano (15 mL) durante un intervalo de 15 minutos. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (227 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h) y a continuación se diluyó con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 0,880 98:2:0,2 proporcionó el compuesto del título (31 mg, 24%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,87 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,20 (5H, m) 6,55 (1H, d), 4,42 (1H, d), 3,97 (1H, d), 3,78 (1H, t), 2,93 (2H, t) 2,82 (2H, m), 2,66 (2H, t) 2,30 (2H, t), 2,21 (1H, t), 2,15 (1H, t)

MS (APCI⁺) 284 (MH^+)

Ejemplo 7a

5-[(2R,5S)-5-metilmorfolin-2-yl]piridin-2-amina



20

El producto de la preparación 10 (410 mg, 1,25 mmol) se disolvió en etanol (10 mL), se añadió Pd 5% sobre carbón (40 mg) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante toda la noche a 1 atmósfera. A continuación la mezcla se filtró a través de un lecho de arbocel®, lavando el lecho con etanol y los filtrados y lavados combinados se evaporaron hasta un sólido amarillo claro. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 0,880 93:7:0,5 proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg, 45%).

25

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,85 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 4,29

(1H, m), 3,90 (1H, m), 3,30 (1H, m), 2,95-2,85 (2H, m), 2,75 (1H, m), 1,01 (3H, d)

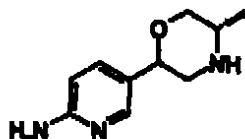
MS (ES⁺) 194 (MH⁺)

Alternativamente el anillo de morfolina se puede formar mediante las condiciones siguientes para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros:

5

Ejemplo 7b

5-[(2R)-5-metilmorfolin-2-il]piridin-2-amina (mezcla de diastereómeros)



El diol de la preparación 11 (1,26 g, 5,96 mmol) se disolvió en diclorometano (20 mL) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas antes de ser detenida la reacción por adición cuidadosa de agua, alcalinización con NH₃ a pH ~9 y extraída con diclorometano (2 x 150 mL). Las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar los compuestos del título como una mezcla 3:1 de diastereómeros (R, S) y (S, S) respectivamente.

15 ¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,85 (1H, m), 7,52-7,45 (1H, 2xdd), 6,60-6,52 (1H, 2xd), 4,38-4,22 (1H, 2xdd), 3,95-3,80 (1H, 2xdd), 3,30 (1H, m), 3,10-2,83 (2H, m), 2,75 (1H, m), 1,39-0,99 (3H, 2xd)

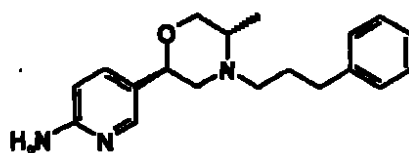
Ejemplos 8 y 9

Una mezcla de los compuestos de morfolina del Ejemplo 7b (240 mg, 1,2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (45 mL) y a la disolución agitada se añadió gota a gota 3-fenilpropionaldehído (165 µL, 1,2 mmol) como una disolución en tetrahidrofurano (45 mL). Una vez que la adición estuvo terminada, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (270 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y a continuación se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite transparente de una mezcla de aproximadamente 2:1 de diastereoisómeros *trans:cis*.

Los diastereoisómeros se separaron por HPLC en una columna Chiralcel AD-H con una fase móvil de metanol:etanol 50:50 y un caudal de 15 mL/min.

Ejemplo 8 (diastereómero 1)

5-[(2R,5S)-5-metil-4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]piridin-2-amina



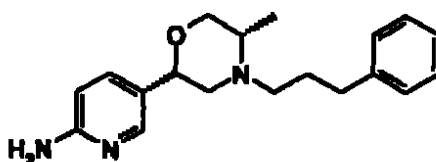
Tiempo de retención 4,80 min.

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,83 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,29-7,08 (m, 5H), 6,52 (1H, d), 4,40 (1H, d), 3,79 (1H, d), 3,30 (1H, m), 2,91-2,78 (2H, m), 2,60-2,50 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,19 (1H, m), 1,88-1,68 (2H, m), 0,95 (3H, d)

MS (APCI⁺) 312 (MH⁺)

Ejemplo 9 (diastereómero 2)

5-[(2S,5S)-5-metil-4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]piridín-2-amina



10 Tiempo de retención 7,60 min.

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,89 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,29-7,09 (5H, m), 6,55 (1H, d), 4,42 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,72 (1H, d), 2,90 (1H, m), 2,70-2,62 (2H, m), 2,60-2,42 (4H, m), 1,90-1,75 (2H, m), 1,09 (3H, d)

MS (APCI⁺) 312 (MH⁺)

15 **Ejemplos 10 y 11**

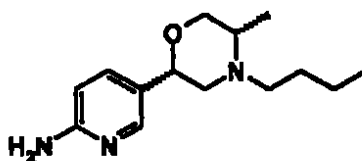
El diol de la preparación 31 (350 mg, 1,3 mmol) se disolvió en diclorometano (5 mL) y a la disolución agitada se añadió H₂SO₄ concentrado (2,5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h a continuación se paró la reacción por adición cuidadosa de agua (10 mL) después se alcalinizó por la adición de NH₃ 0,880 hasta pH 8 – 9. A continuación la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para preperacionar un aceite marrón de una mezcla de diastereómeros cis y trans de morfolina (275 mg 85%).

MS (ES⁺) 250 (MH⁺)

25 La muestra de diastereoisómeros mezclados se sometió a HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H, la fase móvil fue IPA/hexano 30:70 con 0,1% de dietilamina, a un caudal de 20 mL/min.

Ejemplo 10 (diastereómero 1)

5-[(2S,5S)-4-butil-5-metilmorfolin-2-il]piridín-2-amina



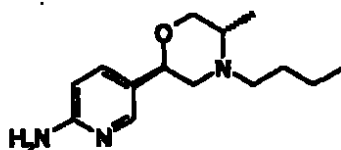
Tiempo de retención 4,90 min.

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,86 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 6,56 (1H, d), 4,44 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,39 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,88 (1H, m), 2,52 (1H, m an), 2,41-
5 2,28 (2H, m), 1,60-1,27 (4H, m), 1,07 (3H, d), 0,96 (3H, t)

MS (APCI⁺) 250 (MH⁺)

Ejemplo 11 (diastereómero 2)

5-[(2R,5S)-4-butyl-5-metilmorfolin-2-il]piridin-2-amina



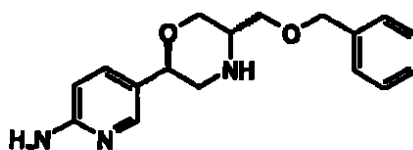
10 Tiempo de retención 7,20 min.

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,88 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 4,41 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,72 (1H, d), 2,90 (1H, m), 2,60-2,52 (2H, m), 2,48-2,40 (2H, m),
1,54-1,44 (2H, m), 1,40-1,32 (2H, m), 1,13 (3H, d), 0,94 (3H, t)

MS (APCI⁺) 250 (MH⁺)

15 **Ejemplo 12**

5-[(2R,5S)-5-[(bencilloxy)metil]morfolin-2-il]piridin-2-amina



La morfolina de la preparación 14 (4,4 g, 9,21 mmol) se disolvió en etanol (50 mL), se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (3,2 g, 46 mmol) y la mezcla se calentó a
20 80°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con disolución acuosa de K₂CO₃ al 10% (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite marrón de intermedio desprotegido bruto de 2-amino-piridina (3,6 g).

25 Esta morfolina protegida con boc (3,6 g, 9 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continua-

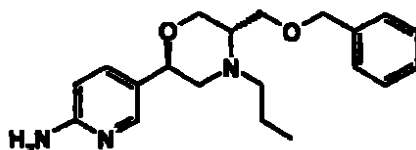
ción el disolvente se evaporó y el residuo se trató con hidróxido sódico 2 M (100 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón claro que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (93:7:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (1,43 g, 51%)

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,85 (1H, d), 7,45 (1H, dd), 7,36-7,25 (5H, m), 6,54 (1H, d), 4,52 (2H, s), 4,28 (1H, m), 3,97 (1H, m), 3,49-3,38 (3H, m), 3,06 (1H, m), 2,96 (1H, m), 2,76 (1H, m)

10 MS (ES⁺) 300 (MH⁺)

Ejemplo 13

5-[(2*R*,5*S*)-5-[(benciloxy)metil]-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina



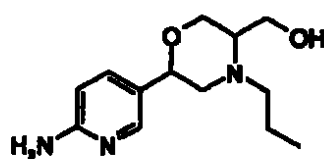
La morfolina del Ejemplo 11 (1,4 g, 4,8 mmol) se disolvió en THF (200 mL) y se añadió gota a gota propanal (350 μL , 4,8 mmol) en THF (150 mL) a la mezcla agitada. Después de que la adición estuvo terminada se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,02 g, 4,8 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h). El análisis de TLC mostró que aún quedaba producto de partida, así que se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ adicional (1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h más. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (200 mL) y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (93:7:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (540 mg, 33%).

25 ^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,86 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,36-7,26 (5H, m), 6,53 (1H, d), 4,52 (2H, m), 4,38 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,60-3,53 (2H, m), 3,47-3,42 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,78-2,69 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,32-2,21 (2H, m), 1,60-1,37 (2H, m), 0,84 (3H, t)

MS (ES⁺) 342 (MH⁺)

30 Ejemplos 14 – 17

[6-(6-aminopiridin-3-il)-4-propilmorfolin-3-il]metanol



El diol de la preparación 16 (1,4 g, 3,9 mmol, 1 eq) se disolvió en diclorometano (15 mL) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de ser detenida la reacción por adición de hielo, y después alcalinizada con NH_3 880 hasta pH ~9. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (95:5:0,5 aumentando la polaridad a 93:7:0,5) para proporcionar 110 mg de un aceite marrón claro del compuesto del título como una mezcla de 4 diastereoisómeros.

Los diastereoisómeros se separaron por HPLC en una columna Chiralpak AD, fase móvil IPA/Hexano 20:80 con 0,1% de DEA proporcionando cuatro estereoisómeros.

Ejemplo 14

Estereoisómero 1 (tiempo de retención: 9,50 min) enantiómero 1 trans.

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,86 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 4,40 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,55 (2H, m), 2,93 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,47 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,27-1,42 (2H, m), 0,90 (3H, t)

Ejemplo 15

Estereoisómero 2 (tiempo de retención: 11,90 min) enantiómero 1 cis.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 0,9 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 5H), 3,7-4,0 (m, 3H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,4-4,55 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,85 (s, 1H)

Ejemplo 16

Estereoisómero 3 (tiempo de retención: 16,60 min) enantiómero 2 cis.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 0,9 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 5H), 3,7-4,0 (m, 3H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,4-4,55 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,85 (s, 1H)

Ejemplo 17

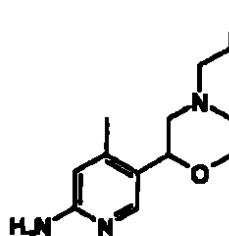
Estereoisómero 4 (tiempo de retención: 19,70 min) enantiómero 2 trans.

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,86 (1H, d), 7,49 (1H dd), 6,55 (1H, d), 4,40 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,55 (2H, m), 2,93 (1H, m), 2,82 (1H m), 2,47 (1H,

m), 2,34 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,27-1,42 (2H, m), 0,90 (3H, t)

Ejemplos 18 – 19

4-metil-5-(4-propilmorfolin-2-il)piridin-2-amina



5 El diol de la preparación 21 (950 mg, 3,7 mmol) se disolvió en diclorometano (15 mL) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (7 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h más. A continuación la reacción se paró por adición de hielo, después se alcalinizó por adición gota a gota de NH_3 880 hasta pH ~9. A continuación la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL) y las sustancias orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (700 mg, 79%).

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,85 (1H, d), 6,38 (1H, d), 4,60 (1H, m), 3,99 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,92- 2,82 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,28-2,18 (4H, m), 2,12 (1H, m), 1,62-1,50 (2H, m) 0,93 (3H, t)

15 MS (APCI $^+$) 236 (MH^+)

La morfollina racémica se sometió a HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H eluyendo con acetonitrilo. Esto proporcionó los dos enantiómeros.

Ejemplo 18 (enantiómero 1)

Tiempo de retención: 5,1 min.

20 ^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,85 (1H, d), 6,38 (1H, d), 4,60 (1H, m), 3,99 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,92- 2,82 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,28-2,18 (4H, m), 2,12 (1H, m), 1,62-1,50 (2H, m) 0,93 (3H, t)

MS (APCI $^+$) 236 (MH^+)

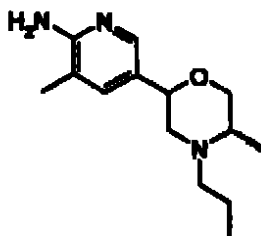
Ejemplo 19 (enantiómero 2)

25 Tiempo de retención: 6,5 min.

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,85 (1H, d), 6,38 (1H, d), 4,60 (1H, m), 3,99 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,92-2,82 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,28-2,18 (4H, m), 2,12 (1H, m), 1,62-1,50 (2H, m) 0,93 (3H, t)

Ejemplo 20

30 3-metil-5-[(5S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina



El diol de la preparación 29 (200 mg, 0,74 mmol) se disolvió en diclorometano (4 mL) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h más. A continuación la reacción se paró por adición cuidadosa de agua, después se alcalinizó por adición gota a gota de NH_3 880 hasta pH ~9. A continuación la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 70 mL) y las sustancias orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente como una mezcla de diastereoisómeros (35 mg, 19%).

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,77 (1H, d), 7,38 (1H, d), 4,41 (1H, m), 3,88-3,70, 2,95-2,72 (3H, 2xm), 2,57 (1H, m), 2,50-2,35 (2H, m), 2,29-2,19 (1H, m), 2,11 (3H, 2xs), 1,61-1,39 (2H, m), 1,18-1,00 (3H, 2xd), 0,91 (3H, m)

MS (ES^+) 250 (MH^+)

15 Ejemplos 21 y 22

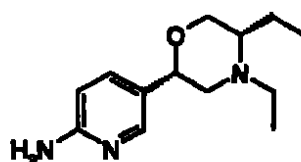
El diol de la preparación 24 (990 mg, 3,9 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL) y se trató con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 2 h antes de ser detenida la reacción por adición de hielo y después se alcalinizó por adición de NH_3 880 hasta pH ~9. A continuación la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL), las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (95:5:0,5) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (470 mg, 51%). - - -

25 MS (ES^+) 236 (MH^+)

Los diastereoisómeros se separaron utilizando HPLC quiral en una columna Chiralcel OD-H eluyendo con IPA 30% en hexano con 0,1% de dietilamina. Para proporcionar:

Ejemplo 21 (diastereómero 1)

30 5-[(2S,5S)-4,5-diethylmorpholin-2-yl]pyridin-2-amina



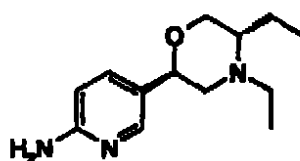
Tiempo de retención: 4,1 min.

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,88 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 6,57 (1H, d), 4,43 (1H, m), 3,98 (1H, d), 3,77 (1H, m), 2,67-2,54 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,11 (3H, t), 0,96 (3H, t)

MS (ES⁺) 236 (MH⁺)

Ejemplo 22 (diastereómero 2)

5-[(2R,5S)-4,5-diethylmorpholin-2-yl]piridin-2-amina



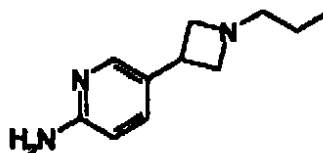
Tiempo de retención: 7,3 min.

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,87 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 6,56 (1H, d), 4,40 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,01-2,90 (2H, m), 2,44 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,25 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,32 (1H, m), 1,06 (3H, t), 0,93 (3H, t)

MS (ES⁺) 236 (MH⁺)

Ejemplo 23

5-(1-propilazetidiln-3-yl)piridin-2-amina



La imina aminopiridina de la preparación 35 (95 mg, 0,267 mmol, 1,0 eq) se disolvió en EtOH (2 ml), se añadió Pd 10%/C (10 mg) y formiato amónico (168 mg, 2,67 mmol, 10 eq) y la mezcla se calentó a un reflujo suave durante 3 h. Se añadió Pd 10%/C (10 mg) y formiato amónico (168 mg, 2,67 mmol, 10 eq) adicionales y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. El catalizador se filtró a través de arbocel, y se lavó con EtOH. El filtrado se evaporó a vacío para dar un aceite incoloro. Este material se disolvió en THF (5 mL), se añadió HCl_{aq} 2 M y se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se evaporó a vacío y se alcalinizó con K₂CO₃ (acuoso 10% p/v) y se extrajo con

CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un aceite incoloro. Este aceite se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un gradiente de elución desde CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:10:1 para dar el producto como un aceite incoloro que solidifica dejándolo estar en reposo (21 mg, 41%).

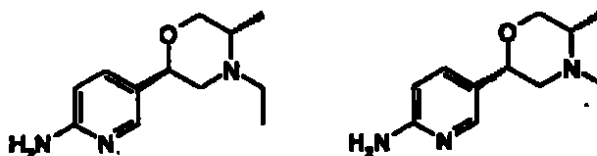
TLC Rf = 0,24 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:10:1 visualización UV)

MS (APCI⁺) 192 (MH⁺)

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,95 (1H, s), 7,45 (1H, d), 6,5 (1H, d), 4,2-4,6 (2H, s an), 3,5-3,8 (3H, m), 3,05 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,3-1,5 (2H, m), 0,9 (3H, t)

Ejemplos 24 y 25

5-(2*R*,5*S*)-4-etil-5-metilmorfolin-2-il)-piridin-2-ilamina y 5-(2*S*,5*S*)-4-etil-5-metilmorfolin-2-il)-piridin-2-ilamina



La morfolina de la preparación 38 (1 g, 4,17 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (7,5 mL). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, se alcalinizó por adición cuidadosa de NH₃ 0,880, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ML), las sustancias orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se purificaron por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 97:3:1 para dar el compuesto del título como un aceite marrón claro (560 mg, 61%).

Los diastereoisómeros se separaron en una columna Chiralcel O-d-H (500*50 mm) con una fase móvil de 20% de IPA, 80% de hexano, 0,1% de DEA a un caudal de 80 ml/min para dar:

Diastereoisómero 1 – tiempo de retención 5,47 min (Ejemplo 24, diastereoisómero (2*S*,5*S*))

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,88 (1H, s), 7,46-7,52 (1H, m), 6,58 (1H, d), 4,40-4,48 (1H, m), 3,84-3,92 (1H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 2,47-2,60 (4H, m), 1,08-1,18 (m, 6H)

MS (APCI⁺) 222 (MH⁺)

Diastereoisómero 2 – tiempo de retención 7,96 min (Ejemplo 25, diastereoisómero (2*R*,5*S*))

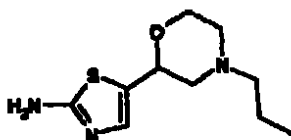
¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,88 (1H, s), 7,44-7,50 (1H, m), 6,58 (1H, d),

4,40-4,46 (m, 1H), 3,80-3,88 (1H, m), 3,28-3,41 (1H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 2,35-2,52 (2H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 1,00-1,08 (m, 6H)

MS (APCI⁺) 222 (MH⁺)

Ejemplos 26 y 27

- 5 **(+)-5-(4-propilmorfolin-2-il)-1,3-tiazol-2-amina y (-)-5-(4-propilmorfolin-2-il)-1,3-tiazol-2-amina**



- 10 A 2-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-4-propilmorfolina (2,5 g, 8,56 mmol) en etilenglicol (60 ml) a -78°C se añadió Cu₂O (61 mg, 0,43 mmol, 0,05 eq) y NH₃ (20 mL) en una bombona. El recipiente se selló, y se calentó a 80°C durante 18 h. Se dejó enfriar el recipiente, se ventó, y se repartió entre AcOEt (2 x 200 mL) y agua (100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para dar un aceite marrón. Este material se cromatografió en un sistema de autocromatografía Combiflash de Isco Companion con un gradiente de elución desde
15 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1 a CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5 para dar el producto como un aceite marrón (1,1 g).

Este material se separó por HPLC en una columna Chiralcel OJ (250+21,5) con una fase móvil de Hexano:IPA 70:30 a un caudal de 18 ml/min para dar dos enantiómeros.

- 20 Enantiómero 1, tiempo de retención 5,140 min.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6,99 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H), 0,92 (t, 3H)

MS (APCI⁺) 228 (MH⁺)

- 25 Rotación-óptica-[α]_D²⁵ +48,45 (c = 1,45 mg/mL MeOH)

Análisis Elemental +0,55 H₂O PM Total = 237,24

Calculado C(50,63), H(7,69), N(17,71)

Real C(50,90, 50,79), H(7,48, 7,51), N(17,35, 17,38)

Enantiómero 2, tiempo de retención 10,750 min.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6,99 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H), 0,92 (t, 3H)

MS (APCI⁺) 228 (MH⁺)

Rotación óptica $[\alpha]_{25}^D$ -43,56 ($c = 2,6$ mg/mL MeOH)

Análisis Elemental +1 H₂O PM Total = 245,35

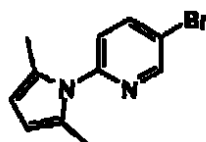
Calculado C(48,96), H(7,81), N(17,13)

5 Real C(49,05, 49,07), H(7,83, 7,85), N(17,00, 16,99)

Las preparaciones siguientes ilustran la síntesis de ciertos intermedios utilizados en la preparación de los ejemplos precedentes:

Preparación 1

5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina



10

Se añadió 2,5-hexanodiona (46,2 g, 0,41 mol) a una suspensión de 2-amino-5-bromopiridina (50,0 g, 0,29 mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas bajo condiciones de Dean y Stark. Se añadió ácido *para*-toluensulfónico (100 mg) y la reacción se reflujo durante 18 horas más. Se eliminaron 8 mL de agua, así la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (100 mL) y se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con tolueno. El eluyente se concentró a vacío y el residuo se disolvió en pentano:diclorometano (1:1 en volumen) y se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con pentano:diclorometano (1:1 en volumen). El eluyente se concentró a vacío para dar un líquido rojo, que solidificó dejándolo estar en reposo. El sólido se recristalizó (isopropanol) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (54,4 g).

15

20

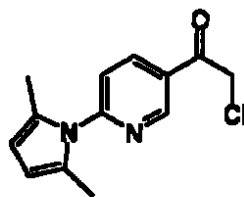
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ_H 8,66 (1H, s), 7,93-7,92 (1H, d), 7,13-7,11 (1H, d), 5,91 (2H, s), 2,13 (6H, s).

LRMS (termopulverización): m/z [M+H]⁺ 252.

25

Preparación 2

2-cloro-1-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-etanona



Se añadió una disolución de *n*-butil litio 2,5 M en hexanos (35 mL, 87,6 mmol) a una disolución del bromuro de la preparación 1 (20,0 g, 79,7 mmol) en *terc*-

butilmetiléter (300 mL) a -78°C bajo nitrógeno durante un intervalo de 10 minutos. La reacción se agitó durante 10 minutos más y se añadió lentamente 2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (12,1 g, 87,6 mmol) en *terc*-butilmetiléter (40 mL). La reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos y a continuación se añadió ácido clorhídrico 1 M (200 mL).

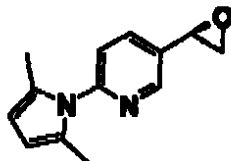
- 5 La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó 2 horas y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con *terc*-butilmetiléter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), cloruro sódico acuoso saturado (100 mL) e hidróxido sódico 1 M (100 mL). La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se concentró a vacío y el aceite residual se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano:metanol (75:25:0 cambiando a 0:99:1, en volumen). El residuo se recrystalizó de pentano:diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (14,37 g, 73%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 9,11 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d), 7,32-7,30 (1H, d), 5,91 (2H, s), 4,66 (2H, s), 2,17 (6H, s)

- 15 LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 247.

Preparación 3

2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-[(2*R*)-oxiranil]piridina



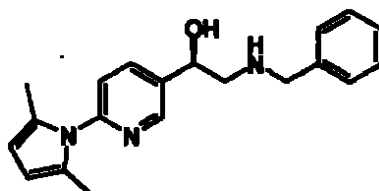
- Una disolución del cloruro de la preparación 2 (12,0 g, 48,1 mmol) en tetrahydrofurano (20 mL) se añadió lentamente a una disolución de (-)-*B*-clorodisopinocampfeilborano (20,1 g, 62,5 mmol) en *terc*-butilmetiléter (15 mL) y tetrahydrofurano (30 mL) a -30°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 6 horas a -30°C y a continuación se añadió perborato de sodio tetrahidratado (7,4 g, 48,1 mmol) seguido por *terc*-butilmetiléter (50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente
- 20 durante 18 horas, se trató con hidróxido sódico acuoso 2 M (190 mL) y se agitó durante 6 horas más. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con *terc*-butilmetiléter (50 mL) adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido sódico acuoso 1 M (50 mL), cloruro sódico acuoso saturado (50 mL), se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano (80:20 cambiando a 100:0, en volumen) para dar el epóxido bruto (65% en peso, 11,0 g), que se utilizaron sin más purificación.
- 25
- 30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8,58 (1H, s an), 7,68-7,66 (1H, dd), 7,22-7,20 (1H, d), 3,97-3,96 (1H, m), 3,28-3,24 (1H, m), 2,91-2,89 (1H, m), 2,12 (6H, s)

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 237.

Preparación 4

5 **(1*R*)-2-(bencilamino)-1-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)piridin-3-il]etanol**



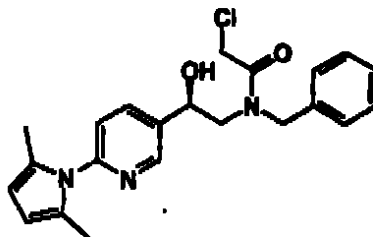
El epóxido de la Preparación 3 (2,66 g, 12 mmol) se disolvió en DMSA (30 mL), se trató con bencilamina (1,62 mL, 15 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó a alto vacío a 60°C para eliminar la mayoría del DMSO. El residuo se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,29 g, 84%).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,55 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,35-7,25 (5H, m), 7,2 (1H, d), 5,9 (2H, s), 4,8 (1H, m), 3,89 (2H, s), 3,01 (1H, dd), 2,78 (1H, t), 2,1 (6H, s)

MS (APCI⁺) 322 (MH^+)

Preparación 5

20 ***N*-bencil-2-cloro-*N*-{[(2*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxietil]acetamida**



El amino alcohol de la Preparación 4 (3,22 g, 10 mmol) se disolvió en diclorometano (100 mL) se añadió hidróxido sódico (2 g, 50 mmol) en una disolución acuosa (35 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,96 mL, 12 mmol) y después se continuó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h). A continuación la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4),

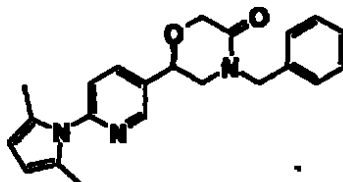
se filtró y se evaporó para dar un aceite marrón (4,35 g). El espectro de ^1H RMN indicó que se formó una mezcla de cloroamida y morfolinona (producto de la preparación 5), así que la mezcla se llevó a delante sin purificación adicional.

MS (APCI $^+$) 398 (MH^+ , cloro amida), 362 (MH^+ , morfolinona ciclada)

5

Preparación 6

(6*R*)-4-bencil-6-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)piridin-3-il]morfolin-3-ona



La mezcla bruta de la preparación 5 se disolvió en propan-2-ol (100 mL), se añadió agua (5 mL) seguido por hidróxido potásico (673 mg). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (150 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (150 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite naranja oscuro. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 99:1 proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (69%).

10

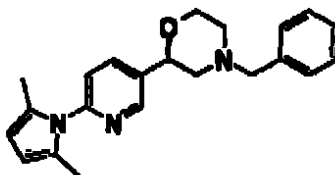
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,52 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,30 (5H, m), 7,20 (1H, d), 5,89 (2H, s), 4,89 (1H, dd), 4,76 (1H, d), 4,63-4,42 (3H, m), 3,49 (1H, t), 3,38 (1H, dd), 2,09 (6H, s)

MS (APCI $^+$) 362 (MH^+)

20

Preparación 7

(2*R*)-4-bencil-2-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)piridin-3-il]morfolina



La morfolinona de la preparación 6 (2,47 g, 6,8 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y se enfrió (matraz en baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 10,2 mL, 10,2 mmol) y después de la adición la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h). La reacción se paró por adición cuidadosa de hidróxido sódico 1 M (10 mL) a continuación se diluyó con agua (150 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se

25

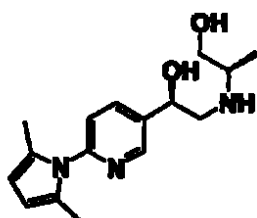
añadió acetato de etilo (200 mL), la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,09 g, 89%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,59 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,3 (5H, m), 7,2 (1H, d),
5 5,9 (2H, s), 4,69 (1H, d), 4,05 (1H, d), 3,9 (1H, t), 3,6 (2H, s), 3,0 (1H, d), 2,8 (1H, d),
2,35 (1H, t), 2,19 (1H, t), 2,1 (6H, s)

MS (APCI⁺) 348 (MH^+)

Preparación 8

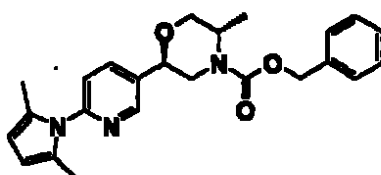
(2S)-2-(((2R)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etil)amino)-
10 propan-1-ol



El epóxido de la preparación 3 (5,4 g, 20 mmol) se disolvió en DMSO (50 mL) junto con (S)-2-aminopropan-1-ol (2,0 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante toda la noche (aproximadamente 16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a alto vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (95:5 aumentando la polaridad a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (5,0 g, 75%).

Preparación 9

(2R,5S)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-5-metilmorfolina-4-carboxilato de bencilo



El diol de la preparación 8 (5 g, 17,2 mmol) se disolvió en diclorometano (80 mL) y se trató con cloroformiato de bencilo (2,72 mL, 19 mmol) y trietilamina (2,65 mL, 19 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche (~16 h) antes de ser parada la reacción por adición de hidróxido sódico 2 M (100 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se

filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente desde 25% a 60% de acetato de etilo en pentano para proporcionar el intermedio protegido con CBz como un aceite marrón claro (2,56 g, 35%).

5 MS (ES⁺) 446 (MNa⁺)

-MS (ES⁻) 422 (M-H⁺)

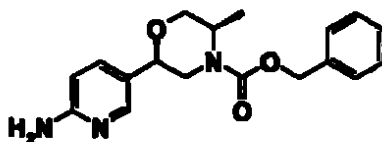
Una muestra del diol protegido con CBz de arriba (2 g, 4,7 mmol), se disolvió en tolueno (30 mL) junto con trifenilfosfina (1,5 g, 5,6 mmol). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,12 mL, 5,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó
10 agitando durante toda la noche (~16 h). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (1,68
15 g). ¹H RMN muestra que la muestra contiene ~3 equivalentes de hidracina-1,2-dicarboxilato de diisopropilo junto con el compuesto del título. De modo que ~40% en peso del material es el compuesto del título, lo que corresponde a un rendimiento aproximado de 36%.

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,62 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,37-7,27 (5H, m),
20 7,11 (1H, d), 5,88 (2H, s), 5,18 (1H, d), 5,10 (1H, d), 4,26 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,72 (2H, m), 3,46-3,40 (2H, m), 2,09 (6H, s), 1,37 (2H, d)

MS (ES⁺) 406 (MH⁺)

Preparación 10

25 Éster bencilico del ácido 2-(6-amino-piridin-3-il)-5-metil-morfolina-4-carboxílico



La morfolina de la preparación 9 (680 mg, 1 mmol) se disolvió en etanol (12 mL) y se trató con hidrocloreto de hidroxilamina (600 mg, 8,4 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano en metanol 0% aumentando la polaridad a 2% para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color morado (410 mg, 95%).
30

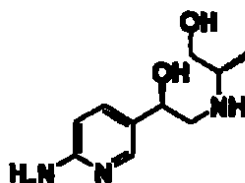
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,91 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,37-7,28 (5H, m), 6,52 (1H, d), 5,13 (2H, 2 x d), 4,79 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,04 (2H, m), 3,37 (2H, m), 1,30 (3H, d)

MS (ES^+) 328 (MH^+)

5

Preparación 11

(2S)-2-[[[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi]etil]amino]propan-1-ol



El diol de la preparación 8 (1 g, 3,35 mmol) se disolvió en etanol y se trató con hidroclicuro de hidroxilamina (1,2 g, 16,75 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (85:15:1 aumentando la polaridad a 82:17:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (670 mg, 95%).

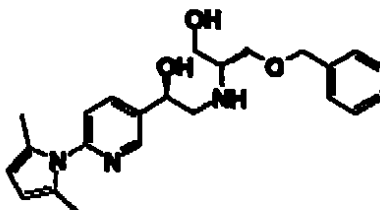
15

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 7,91 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,6 (1H, d), 4,72 (1H, d), 3,67 (1H, d), 3,45 (1H, m), 3,1-2,85 (3H, m), 1,15 (3H, d)

MS (ES^+) 212 (MH^+), 234 (MNa^+)

Preparación 12

(2R)-3-(benciloxi)-2-[[[(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)]piridin-3-il]-2-hidroxi]etil]amino]propan-1-ol



El epóxido de la preparación 3 (5,4 g, 25 mmol) se disolvió en DMSO (50 mL) junto con (S)-2-amino-3-benciloxipropan-1-ol (5,0 g, 27,6 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante toda la noche (aproximadamente 16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a alto vacío para proporcionar un aceite marrón ~12 g del compuesto del título deseado que contenía algo de DMSO residual pero de suficiente pureza para usarlo en la etapa subsiguiente sin purificación adicional.

25

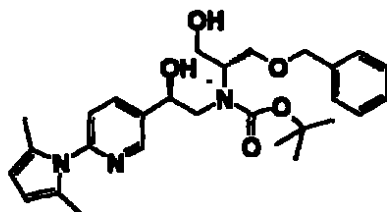
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} 8,54 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,25-7,22 (6H, m),

5,81 (2H, s), 4,51 (2H, m), 3,87-3,45 (5H, m), 3,01-2,81 (3H, m), 2,03 (6H, s)

MS (ES⁺) 396 (MH⁺)

Preparación 13

5 [(1*R*)-2-(bencilloxi)-1-(hidroximetil)etil][(2*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-
II)piridin-3-Il]-2-hidroxi]carbamato de *tert*-butilo



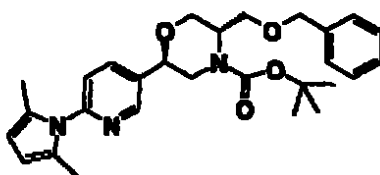
El diol bruto de la preparación 12 (10 g, ~25 mmol) se disolvió en diclorometano (150 mL) y se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,52 g, 25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h). La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa de K₂CO₃ al 10% (200 mL), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 300 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílica eluyendo con acetato de etilo al 35% en pentano aumentando la polaridad del eluyente a acetato de etilo al 50% en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (6,2 g, 50% de rendimiento sobre las 2 etapas de las preparaciones 12 y 13).

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,55 (1H, d), 8,04-7,95 (1H, m), 7,38-7,23 (6H, m), 5,81 (2H, s), 5,05 (1H, m an) 4,54 (2H, m), 3,93 (1H, m an), 3,83 (1H, m an), 3,78-3,60 (5H, m), 3,44-3,32 (1H, m), 2,05 (6H, s), 1,44 y 1,40 (9H, dos singletes)

20 MS (APCI⁺) 496 (MH⁺)

Preparación 14

(2*R*,5*S*)-5-[(bencilloxy)metil]-2-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-Il)piridin-3-Il]-
morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo



25 El diol de la preparación 13 (6,2 g, 12,5 mmol) se disolvió en tolueno (100 mL) y se trató con trifenilfosfina (4 g, 15 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (3 mL, 15 mmol) y la mezcla se dejó agitar toda la noche (~16 h). A continuación la mezcla de reacción se diluyó con agua (200

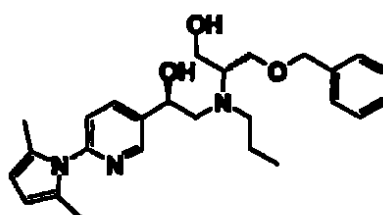
mL), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en pentano aumentando la polaridad a acetato de etilo al 15% en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (4,4 g, 74%)

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,64 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,36-7,27 (5H, m), 7,22 (1H, d), 5,89 (2H, s), 4,96 (1H, m), 4,62 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,28 (1H, m), 4,12 (1H, m) 3,82-3,68 (4H, m), 3,60 (1H, dd), 2,12 (6H, s), 1,44 (9H, s)

10 MS (APCI $^+$) 478 (MH^+)

Preparación 15

(2*R*)-3-(bencilloxi)-2-[[[(2*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxiethyl](propil)amino]propan-1-ol



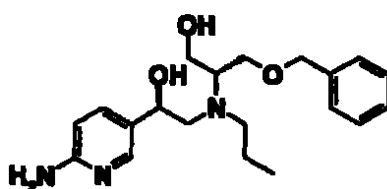
15 El diol bruto de la preparación 12 (3 g, 7,6 mmol) se disolvió en diclorometano y se añadieron propanal (1,1 mL, 15,2 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,25 g, 15,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h) y a continuación los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880
20 (97:3:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro que todavía contenía ~3 equivalentes de contaminación de DMSO de la etapa previa (4,5 g, corregido por el DMSO ~2,95 g de producto 89% de rendimiento).

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,52 (1H, d), 8,81 (1H, dd), 7,38-7,22 (5H, m), 7,17 (1H, d), 5,86 (2H, s), 4,72 (1H, m), 4,54 (2H, s), 3,48-3,68 (4H, m), 3,16 (1H, m),
25 2,88-2,95 (1H, m) 2,82-2,55 (3H, m), 2,07 (6H, s), 1,50 (2H, m), 0,87 (3H, t)

MS (APCI $^+$) 438 (MH^+), 460 (MNa^+)

Preparación 16

(2*S*)-2-[[[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxiethyl](propil)amino]-3-(bencilloxi)propan-1-ol



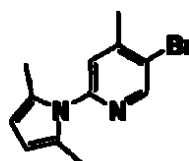
El diol de la preparación 15 (2,95 g, 6,7 mmol) se disolvió en etanol (50 mL) se trató con hidrocloreuro de hidroxilamina (2,34 g, 33,7 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 880 (95:5:0,5 aumentando la polaridad a 91:9:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (1,4 g, 58%).

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,82 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,38-7,22 (5H, m), 6,57 (1H, d), 4,57-4,44 (3H, m), 3,63-3,46 (4H, m), 3,07 (1H, m), 2,77 (2H, d), 2,71-2,53 (2H, m), 1,46 (2H, m), 0,97 (3H, t)

MS (APCI⁺) 360 (MH⁺), 382 (MNa⁺)

Preparación 17

5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metilpiridina



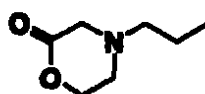
15

Se disolvió 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina [comercialmente disponible] (6 g, 32 mmol) en tolueno (100 mL), se añadieron hexan-2,5-diona (5,3 mL, 45 mmol) y ácido *para*-toluensulfónico monohidratado (50 mg) y la mezcla se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark acoplado. Cuando cesó la recogida de agua, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 mL) y disolución acuosa de K₂CO₃ al 10% (50 mL), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (8 g, 95%).

25

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,62 (1H, s), 7,11 (1H, s), 5,90 (2H, s), 2,45 (3H, s), 2,15 (6H, s)

MS (ESI⁺) 267 (MH⁺)

Preparación 18**4-propilmorfolin-2-ona**

Se añadió lentamente 2-bromoacetato de metilo (50 mL, 0,54 mol, 1 eq) a *N*-propilaminoetanol (62,4 mL, 0,54 mol, 1 eq) y Et₃N (75 mL, 0,54 mol, 1 eq) en tolueno a 0°C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (1 L), y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó a vacío para dar 62,7 g (81%) del compuesto del título como un aceite transparente.

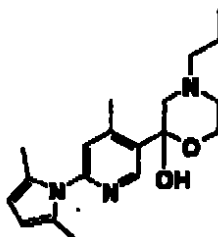
TLC AcOEt R_f = 0,5

M/S (APCI⁺) 144 (MH⁺)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ_H 0,9 (t, 3H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 4,4 (m, 2H)

Preparación 19

2-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-4-metilpiridin-3-il]-4-propilmorfolin-2-ol



La bromopiridina de la preparación 17 (5 g, 18,8 mmol) se disolvió en THF (80 mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota *tert*-butillitio (22 mL, 37,7 mmol) a la solución agitada. Inmediatamente después de que la reacción se terminó se añadió morfolinona (de la preparación 18) (2,7 g, 18,8 mmol) como una disolución en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se dejó agitando a -78°C durante 1 hora. A continuación la reacción se paró por adición sobre disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL), después se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fracción orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 35% en pentano aumentando la polaridad del eluyente a acetato de etilo al 40% en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,95 g, 32%).

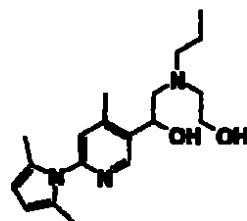
¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,78 (1H, s), 7,00 (1H, s), 5,86 (2H, s), 5,21 (1H, s an), 4,23 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,03 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,56-2,37

(4H, m), 2,08 (6H, s), 1,58 (2H, m), 0,97 (3H, t)

MS (ESI⁺) 330 (MH⁺)

Preparación 20

5 **1-[6-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-4-metilpiridin-3-il]-2-[(2-hidroxietil)(propil)amino]etanol**



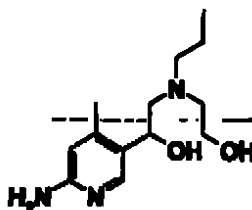
El morfolinol de la preparación 19 (1,95 g, 5,9 mmol) se disolvió en etanol (25 mL) y agua (10 mL) y se añadió borohidruro sódico (900 mg, 23,6 mmol) a la mezcla agitada a temperatura ambiente. La agitación se mantuvo durante toda la noche (~16 h) antes de que la reacción se parara por la adición de cloruro amónico acuoso saturado (100 mL) y se extrajera con diclorometano (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/NH₃ 880 (98:4:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,4 g, 71%).

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,59 (1H, s), 7,16 (1H, s), 5,80 (2H, s), 5,07 (1H, m), 3,67-3,58 (2H, m), 2,82-2,54 (6H, m), 2,47 (3H, s), 2,02 (6H, s), 1,50 (2H, m), 0,90 (3H, t)

MS (ESI⁺) 332 (MH⁺)

20 Preparación 21

1-[6-amino-4-metilpiridin-3-il]-2-[(2-hidroxietil)(propil)amino]etanol



El diol de la preparación 20 (1,4 g, 4,22 mmol) se disolvió en etanol (30 mL) y se trató con hidroccloruro de hidroxilamina (1,12 g, 16,9 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con disolución acuosa de K₂CO₃ al 10% y se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato

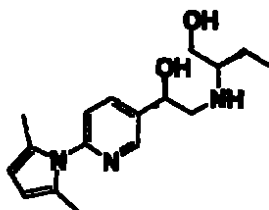
magnésico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (93:7:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (950 mg, 89%).

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,90 (1H, s), 6,39 (1H, s), 4,81 (1H, m), 3,66-3,57 (2H, m), 2,80-2,72 (1H, m), 2,67-2,48 (5H, m), 2,24 (3H, s), 1,58-1,46 (2H, m), 0,91 (3H, t)

MS (ESI $^+$) 254 (MH $^+$)

Preparación 22

(2S)-2-(((2R)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-yl)piridin-3-yl]-2-hidroxiethyl)amino)-butan-1-ol



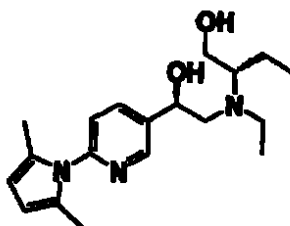
El epóxido de la preparación 3 (10,6 g, 49,4 mmol) se disolvió en DMSO (100 mL) junto con (S)-2-aminobutan-1-ol (5,6 g, 59,4 mmol) [comercialmente disponible] y la mezcla se calentó a 90°C durante toda la noche (aproximadamente 16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a alto vacío para proporcionar un aceite oscuro del compuesto del título (17,7 g) que contenía DMSO residual pero de suficiente pureza para usarlo en la etapa subsiguiente.

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,56 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 5,83 (2H, s), 4,77 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,04 (1H, m), 2,98-2,78 (2H, s an), 2,70 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,05 (6H, s), 1,54-1,38 (2H, m), 0,92 (3H, t)

MS (ESI $^+$) 304 (MH $^+$)

Preparación 23

(2S)-2-(((2R)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-yl)piridin-3-yl]-2-hidroxiethyl)(etil)amino)butan-1-ol



El diol de la preparación 22 se disolvió en diclorometano (50 mL) y se trató con

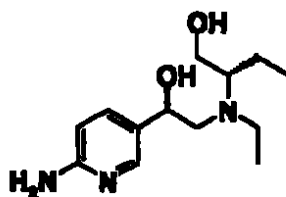
etanol (1,66 mL, 29,6 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,3 g, 29,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h). A continuación los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (97:3:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (2,8 mg). El material fue re-purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con metanol en acetato de etilo al 1% aumentando la polaridad a 2% para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (1,42 g, 43%).

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,58 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 5,87 (2H, s), 4,98 (3H, m an), 3,72 (1H, dd), 3,57 (1H, m), 3,10 (1H, dd), 2,95 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,10 (6H, s), 1,57 (1H, m), 1,43 (1H, m), 1,18 (3H, t), 0,97 (3H, t)

MS (ESI^+) 332 (MH^+)

Preparación 24

(2S)-2-[[[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-yl)-2-hidroxiethyl](etil)amino]butan-1-ol



15

El diol de la preparación 23 (1,42 g, 4,3 mmol) se disolvió en etanol (50 mL) y se trató con hidroclicuro de hidroxilamina (1,5 g, 21,4 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (91:9:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (990 mg, 91%).

20

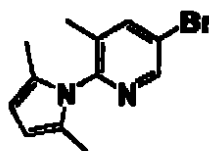
^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CD_3OD) 7,88 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 6,58 (1H, d), 4,50 (1H, m), 3,42 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,68 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,48 (1H, m), 1,38 (m, 1H), 1,04 (3H, t), 0,92 (3H, t)

25

MS (ESI^+) 254 (MH^+), 276 (MNa^+)

Preparación 25

5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-yl)-3-metilpiridina



Se disolvió 2-amino-3-metil-5-bromopiridina (5,86 g, 31,3 mmol) en tolueno (50

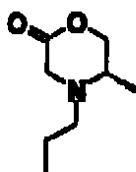
mL), se añadieron hexan-2,5-diona (5,15 mL, 43,9 mmol) y ácido *para*-toluensulfónico monohidratado (20 mg) y la mezcla se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark acoplado. Cuando cesó la recogida de agua, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílica eluyendo con acetato de etilo al 5% en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite-amarillo claro (5,1 g, 61%).

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,51 (1H, d), 7,81 (1H, d), 5,90 (2H, s), 2,01 (3H, s), 1,97 (6H, s)

TLC Rf = 0,5 (AcOEt 5%:Pentano)

10 Preparación 26

(6S)-5-metil-4-propilmorfolin-2-ona



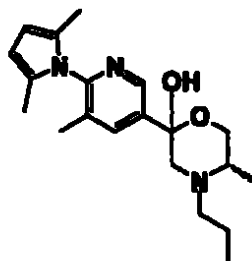
El material de la preparación 36 (4 g, 26 mmol) se disolvió en benceno (80 mL), seguido por la adición de *N*-etil-diisopropilamina (9,07 mL, 52 mmol) y bromoacetato de metilo (2,4 mL, 26 mmol). La mezcla se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por evaporación, el material bruto se disolvió en metanol, se pre-absorbió sobre SiO_2 y se purificó por cromatografía instantánea sobre SiO_2 eluyendo con AcOEt al 40% en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (1,78 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ_{H} 0,9 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,5 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,3 (dd, 1H)

TLC Rf = 0,18 (AcOEt 50% en pentano, visualización UV)

Preparación 27

25 (6S)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-yl)-5-metilpiridin-3-yl]-5-metil-4-propilmorfolin-2-ol



106

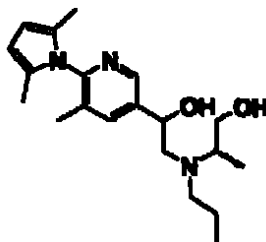
La bromopiridina de la preparación 25 (2,5 g, 9,4 mmol) se disolvió en THF (60 mL) y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota *tert*-butillitio (1,5 M en pentano, 12,6 mL, 18,8 mmol) a la solución agitada. Inmediatamente después de que la reacción se terminó se añadió morfolinona (de la preparación 26) (1,5 g, 9,4 mmol) como una disolución en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se dejó agitando a -78°C durante 1 hora. A continuación la reacción se paró por adición de disolución acuosa saturada de NH_4Cl (100 mL), después se extrajo con acetato de etilo (80 mL). La fracción orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en pentano aumentando la polaridad del eluyente a acetato de etilo al 40% y a continuación al 70% en pentano para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (590 mg, 18%).

^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,70 (1H, s), 7,92 (1H, s), 5,88 (2H, s), 3,77 (2H, s an), 3,0-2,37 (5H, m), 2,02 (3H, s), 1,90 (6H, s), 1,65-1,58 (2H, m), 1,10 (3H, m), 0,99-0,84 (3H, m)

MS (ESI $^{+}$) 344 (MH^{+})

Preparación 28

(2S)-2-[(2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-metilpiridin-3-il]-2-hidroxiethyl)(propil)amino]propan-1-ol



20

El morfolinol de la preparación 27 (600 mg, 1,7 mmol) se disolvió en etanol (8 mL) y agua (3 mL) y se añadió borohidruro sódico (270 mg, 7 mmol) a la mezcla agitada a temperatura ambiente. La agitación se mantuvo durante toda la noche (~16 h) antes de que la reacción se parara por la adición de cloruro amónico acuoso saturado (100 mL) después se alcalinizó (basificó) a pH ~9 con disolución de NaOH 2 M y se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros como un aceite amarillo (450 mg, 75%) que se utilizó directamente sin purificación adicional.

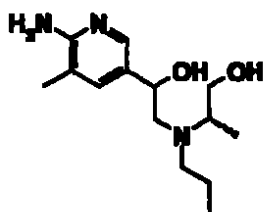
MS (ESI $^{+}$) 346 (MH^{+}), 368 (MNa^{+})

30

W7

Preparación 29

(2S)-2-[[2-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-2-hidroxi]etil](propil)amino]propan-1-ol

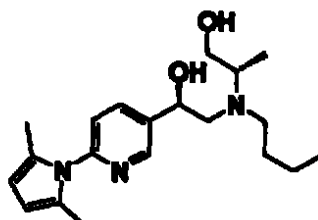


5 El diol de la preparación 28 (420 mg, 1,5 mmol) se disolvió en propanol (5 mL) y agua (1,5 mL) se trató con hidroclicuro de hidroxilamina (2,2 g, 31,4 mmol) y trietila-
mina (2,2 mL, 15,7 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Después de
enfriar a temperatura ambiente la mezcla se evaporó, y el residuo se purificó por cro-
matografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3
10 880 (90:10:1) aumentando la polaridad a (85:15:3) para proporcionar un sólido blanco
(1,3 g) que se trituró con diclorometano (3 x 50 mL), el disolvente residual se eliminó a
vacío para dar 700 mg de sólido blanco que se purificó adicionalmente por
cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3
880 (92,5:7,5:0) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente
15 (200 mg, 50%).

MS (ESI^+) 254 (MH^+)

Preparación 30

(2S)-2-[[[(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)]piridin-3-il]-2-hidroxi]etil](butil)amino]propan-1-ol



20

El diol de la preparación 8 (1g, 3,35 mmol, 1 eq) se disolvió en diclorometano
(20 mL) y se trató con butanal (910 μL , 10 mmol, 3 eq) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (201 g, 10
mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (~16
h). La reacción se paró con agua (50 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL), las
25 capas orgánicas combinadas, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El
residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con di-
clorometano/metanol/ NH_3 880 (95:5:0,5) para proporcionar el compuesto del título co-

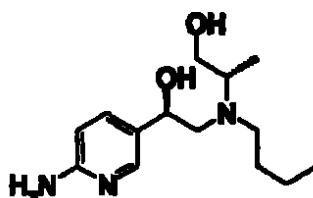
mo un aceite transparente (900 mg, 86%).

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,55 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 6,88 (2H, s), 4,85 (1H, m), 3,10-2,97 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 2,43-2,70 (3H, m), 2,10 (6H, s), 1,22-1,60 (6H, m), 0,87-1,0 (6H, m)

5 MS (ESI⁺) 346 (MH⁺), 368 (MNa⁺)

Preparación 31

(2S)-2-[[[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil](butil)amino]propan-1-ol



El diol de la preparación 30 (900 mg, 2,6 mmol) se disolvió en etanol (15 mL) y se trató con hidroclicloruro de hidroxilamina (905 mg, 13 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron y el residuo se pre-absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol/NH₃ 880 (95:5:0,5 a 92:8:0,5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (330 mg)

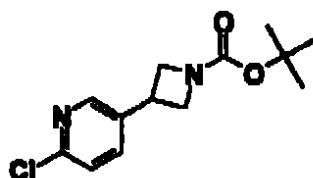
¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7,83 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 6,59 (1H, d), 4,50 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 2,86-2,98 (1H, m), 2,42-2,78 (4H, m), 1,20-1,42 (4H, m), 0,87-1,0 (6H, m)

MS (ESI⁺) 268 (MH⁺), 290 (MNa⁺)

20

Preparación 32

Éster *terc*-butilico del ácido 3-(6-cloropiridin-3-il)-azetidín-1-carboxílico



Se secó polvo de cinc (127 mg, 1,94 mmol, 1,1 eq) durante 18 h a 100°C a vacío, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se calentó con una pistola de aire caliente a vacío. El matraz se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió DMF (2 mL) y 1,2-dibromoetano (12 µL, 0,141 mmol, 0,08 eq). La mezcla se calentó a 70°C durante 10 min, se dejó enfriar a t.a., y se añadió gota a gota TMSCl (18 µL, 0,141 mmol, 0,08 eq). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min antes de la adición gota a

gota del éster *terc*-butílico del ácido 3-yodoazetidin-1-carboxílico (Ref. SynLett, 1998, 4, 379) (500 mg, 1,766 mmol, 1,0 eq) como una disolución en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Se disolvió 2-cloro-5-yodopiridina en DMF (2 mL) y se añadió, seguido por Pd₂dba₃ (32 mg, 0,035 mmol, 0,02 eq) y tri-2-furilfosfina (17 mg, 0,071 mmol, 0,04 eq) y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 h.

La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con Et₂O (40 mL) y NH₄Cl (40 mL, acuosa saturada), las capas se separaron, la capa acuosa se re-extrajo con Et₂O (20 mL), las sustancias orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un sólido amarillo.

Este sólido se cromatografió por cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un gradiente de elución desde CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂:MeOH 99:1 para dar 235 mg del producto impuro. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un gradiente de elución desde tolueno 100% a tolueno:AcOEt 95:5 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (193 mg, 41%).

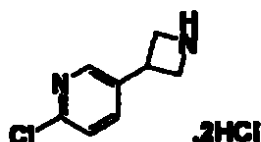
TLC R_f = 0,13 (AcOEt 10%/Tolueno visualización UV)

MS (APCI⁺) 269 (MH⁺)

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,3 (1H, s), 7,7 (1H, m), 7,35 (1H, d), 4,35 (2H, t), 3,9 (2H, t), 3,65-3,8 (1H, m), 1,45 (9H, s)

20 Preparación 33

Dihidrocloruro de 5-azetidin-3-il-2-cloropiridina



El éster *terc*-butílico de ácido 3-(6-cloropiridin-3-il)-azetidin-1-carboxílico (190 mg, 0,707 mmol, 1,0 eq) se disolvió en CH₂Cl₂ (4 mL), se enfrió a 0°C y se burbujeó a su través HCl(g) durante 10 min para dar una disolución naranja oscuro. Esta se agitó a t.a. durante 72 h. La mezcla se evaporó para dar un sólido marrón claro, se trituró con Et₂O, el sólido resultante se filtró y se secó a 60°C a vacío para dar el compuesto del título (141 mg, 83%).

TLC R_f = 0,15 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:10:1)

30 MS (APCI⁺) 169 (MH⁺)

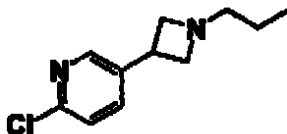
MS (ESI⁺) 169 (MH⁺)

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,4 (1H, s), 7,95-8,05 (1H, m), 7,55 (1H, d),

4.2-4.5 (5H, m)

Preparación 34

2-cloro-5-(1-propilazetidín-3-il)-piridina



- 5 El dihidrocloruro de 5-azetidín-3-il-2-cloropiridina (131 mg, 0,542 mmol, 1,0 eq) se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y K_2CO_3 (10 mL, acuoso 10% p/v), las capas se separaron, y la capa acuosa se re-extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron hasta aproximadamente 2 mL de volumen. Se añadieron propionaldehído (79 μL , 1,084 mmol, 2,0 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (230 mg, 1,084 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2,5 h. La mezcla se paró con H_2O (0,5 mL) y se repartió entre CH_2Cl_2 (10 mL) y K_2CO_3 (10 mL, acuoso 10% p/v), las capas se separaron, y la capa acuosa se re-extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite marrón oscuro. Este aceite se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un gradiente de elución desde CH_2Cl_2 100% a CH_2Cl_2 :MeOH 99:1 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (41 mg, 36%).

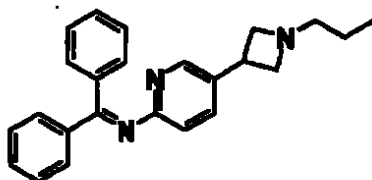
TLC R_f = 0,39 (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH 90:10:1 visualización UV)

MS (APCI⁺) 211 (MH^+)

- 20 ¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl_3) 8,25 (1H, s), 7,65-7,75 (1H, m), 7,25 (1H, d), 3,6-3,75 (3H, m), 3,1 (t, 2H), 2,4 (t, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 0,9 (t, 3H)

Preparación 35

Benzhidrúiden-[5-(1-propilazetidín-3-il)-piridín-2-il]amina



- 25 Se combinaron 2-cloro-5-(1-propilazetidín-3-il)-piridina (100 mg, 0,475 mmol, 1,0 eq), 1,1,-difenílmetanimina (95 μL , 0,570 mmol, 1,2 eq), acetato de paladio (II) (4,4 mg, 0,00475 mmol, 0,01 eq), BINAP (8,7 mg, 0,014 mmol, 0,03 eq) y *tert*-butóxido sódico (49 mg, 0,665 mmol, 1,4 eq) en tolueno (2 mL) y se calentó a 80°C durante 16 h. Se añadieron acetato de paladio (II) (4,4 mg, 0,00475 mmol, 0,01 eq) y BINAP (8,7

211

mg, 0,014 mmol, 0,03 eq) adicionales y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y se repartió entre AcOEt (25 mL) y K₂CO₃ (20 mL, acuoso 10% p/v), las capas se separaron, y la capa acuosa se re-extrajo con AcOEt (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite naranja. Este aceite se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice con un gradiente de elución desde CH₂Cl₂ 100% a CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 95:5:0,5 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (110 mg, 66%).

TLC R_f = 0,22 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 90:10:1 visualización UV)

10 MS (APCI⁺) 356 (MH⁺)

¹H RMN: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,2 (1H, s), 7,8 (2H, m), 7,0-7,6 (9H, m), 6,55 (1H, d), 3,65-3,8 (3H, m), 3,1 (2H, t), 2,45 (t, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 0,96 (t, 3H)

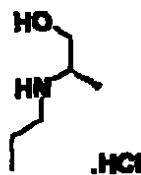
CHN +0,75 H₂O

Calculado C(78,12) H(7,24) N(11,39)

15 Observado C(77,85, 78,12) H(7,04, 7,04) N (11,18, 11,28)

Preparación 36

Hidrocloreto de (2S)-2-(propiilamino)propan-1-ol



A (2S)-(+)-2-aminopropan-1-ol (19,6 g, 0,28 mol) disuelto en CH₂Cl₂ (500 mL) se añadió propionaldehído (20,9 mL, 0,28 mol) seguido por tamices moleculares 4Å pre-secados y pulverizados (40 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite® (agente de filtración), el lecho se lavó con CH₂Cl₂, y el disolvente se evaporó del filtrado para dar un aceite transparente. Este aceite se disolvió en metanol (200 mL) y se añadió poco a poco NaBH₄ durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche, a continuación se paró la reacción por adición cuidadosa de HCl acuoso 2 M (200 mL), se alcalinizó por adición de NaOH acuosa 2 M (200 mL) y el metanol se eliminó por evaporación. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (115 g, 0,52 mol) al residuo seguido por 1,4-dioxano (200 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. El 1,4-dioxano se eliminó por evaporación y el residuo se diluyó con agua (750 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 750 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se

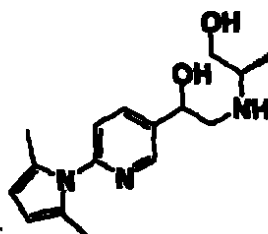
secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar para dar un aceite transparente. A este aceite se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (200 mL) y la mezcla se agitó a t.a. toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (24 g).

5 ^1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ : 0,95 (3H, t), 1,2 (3H, d), 1,6 (2H, m), 2,8 (2H, m), 3,15 (1H, m), 3,5 (1H, m an), 3,8 (1H, m), 5,4 (1H, b), 8,6-8,9 (2H, d an)

M/S (APCI⁺) 118 (MH⁺)

Preparación 37

10 (2S)-2-([2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi]etil)amino)-propan-1-ol



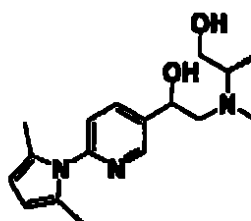
El epóxido de la preparación 40 (950 mg, 4,4 mmol) se disolvió en DMSO (10 mL) junto con (2S)-2-aminopropan-1-ol (380 μL , 4,9 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante toda la noche (aproximadamente 16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a alto vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 0,880 (98:2:0,5 aumentando la polaridad a 90:10:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (780 mg, 67% sobre 2 etapas desde la preparación 40).

15 ^1H RMN: δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 8,61 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 5,90 (2H, s), 4,90 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,26-2,72 (4H, m), 2,11 (6H, s), 1,14 (3H, 2 x d)

MS (APCI⁺) 290 (MH⁺)

Preparación 38

25 (2S)-2-([2-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi]etil)(etil)amino)-propan-1-ol (mezcla de diastereómeros)



El diol de la preparación 37 (1,5 g, 5,2 mmol) se disolvió en diclorometano (25

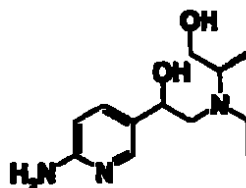
mL) y se trató con acetaldehído (870 μ L, 15,5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,3 g, 15,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche (~16 h). La mezcla de reacción se diluyó con disolución saturada de cloruro amónico, a continuación se alcalinizó por adición de disolución acuosa de K_2CO_3 al 10%, y después se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL). Las sustancias orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 0,880 (93:7:0,5) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros como un aceite marrón claro ligeramente impuro (2,5 g). Este material se utilizó directamente sin purificación adicional.

^1H RMN: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,56 (1H, m), 7,87 (1H, m), 7,21 (1H, d), 5,89 (2H, s), 4,82 (1H, m), 3,77-3,65 (1H, m), 3,18-3,05 (1H, m), 2,95-2,57 (5H, m), 2,10 (6H, s), 1,18-1,10 (2 x 3H, t), 1,00-0,92 (2 x 3H, d)

MS (ESI $^+$) 318 (MH^+)

Preparación 39

(2S)-2-[[2-(6-aminopiridin-3-yl)-2-hidroxietyl](etil)amino]propan-1-ol (mezcla de diastereómeros)



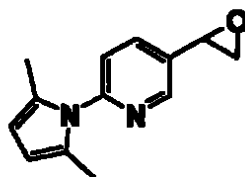
El diol de la preparación 38 (2,5 g, 7,8 mmol) se disolvió en etanol (80 mL) y se trató con hidrocloreto de hidroxilamina (2,7 g, 21,4 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche (~16 h). Después de enfriar a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/ NH_3 880 (95:5:0,5 aumentando la polaridad a 90:10:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (1,5 g, 80%) .

^1H RMN: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,86 (1H, m), 7,50 (1H, m), 6,58 (1H, m), 4,62-4,49 (1H, m), 3,66-3,29 (2H, m), 3,06-2,41 (7H, m), 1,13-0,86 (6H, m)

MS (ESI $^+$) 240 (MH^+)

Preparación 40

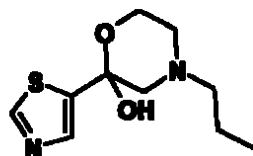
2-(2,5-dimetil-pirrol-1-yl)-5-[oxiranil]piridina



Se añadió gota a gota etanolamina (0,24 mL, 4 mmol) a una disolución de complejo borano-tetrahidrofurano (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 8 mL, 8 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriado a 0° durante 15 minutos. La mezcla se dejó alcan-
 5 zar temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota el cloruro de la pre-
 paración 2 (1 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano a la disolución agitada. A continuación la
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se
 paró la reacción por adición hidróxido sódico 2 M (10 mL) y la mezcla de reacción se
 10 agitó durante 1 hora más. A continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x
 50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el epóxido racémico
 como un aceite amarillo (950 mg). El ¹H RMN fue como para la preparación 3. El mate-
 rial se llevó a delante sin purificación adicional.

Preparación 41

4-propil-2-tiazol-5-il-morfolin-2-ol



15

A 2-trimetilsilil-tiazol (9,5 g, 60,5 mmol, 1 eq) en Et₂O (200 mL) a -78°C se
 añadió gota a gota n-butilitio (36 mL, 2,5 M en hexano, 90,7 mmol, 1,5 eq) y la mezcla
 se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió 4-propilmorfolin-2-ona (preparada según
 el método descrito en el documento WO 2004/052372 - 8,65 g, 60,5 mmol, 1 eq) en
 20 Et₂O (50 mL) durante un intervalo de 5 min (la temperatura aumentó a -55°C durante
 la adición). La mezcla se re-enfrío a -78°C y se dejó agitar a -78°C durante 2 h. La
 reacción se paró por adición gota a gota de agua, se dejó calentar a t.a. y se extrajo
 con AcOEt (2 x 500 mL) y diclorometano (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos combi-
 nados, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para dar un aceite marrón.
 25 El aceite se purificó a través de una columna de SiO₂ en un sistema de autocromato-
 grafía Combiflash de Isco Companion con un gradiente de elución desde
 CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 98:2:0,5 a CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 95:5:0,5 para dar un sólido marrón
 claro (8,5 g, 61%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8,91 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,13-4,22(m,

1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 4H), 1,48-1,60 (m, 2H), 0,93 (m, 3H)

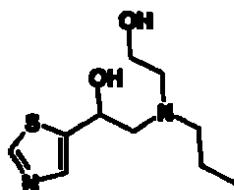
M/S (APCI⁺) 229 (MH⁺)

TLC CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 95:5:0,5 R_f = 0,35

5 TLC AcOEt R_f = 0,3

Preparación 42

2-[(2-hidroxietyl)(propil)amino]-1-(1,3-tiazol-5-il)etanol



10 A 4-propil-2-tiazol-5-il-morfolin-2-ol (8,5 g, 37,3 mmol) en EtOH (125 mL) y agua (125 mL) se añadió NaBH₄ y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para dar un aceite claro (6,2 g).

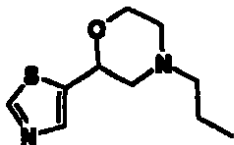
15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ(ppm): 8,92 (s, 1H): 7,80 (s, 1H), 5,05 (t, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 2,62-2,80 (m, 4H), 2,51-2,59 (m, 2H), 1,43-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H)

M/S (APCI⁺) 231 (MH⁺)

TLC CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90/10/1 R_f = 0,45

Preparación 43

4-propil-2-(1,3-tiazol-5-il)morfolina



20

Se trató 2-[(2-hidroxietyl)(propil)amino]-1-(1,3-tiazol-5-il)etanol (5,7 g, 24,8 mmol) en diclorometano (20 mL) con ácido sulfúrico concentrado (50 mL). Terminada la adición el diclorometano se eliminó a vacío y la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., se vertió sobre hielo y se paró la reacción cuidadosamente por adición de NH₃ 0,880 con enfriamiento con hielo manteniendo T < 20°C. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó para dar un aceite marrón. Este material se cromatografió en un sistema de autocromatografía CombiFlash de Isco Companion con un eluyente de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ 98:2:0,5 para dar el producto como un aceite marrón

25

claro.

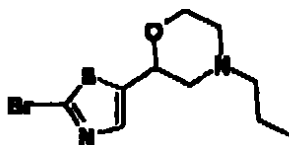
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.93 (dd, 1H), 3.93-4.0 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.07(d, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)

5 M/S (APCI $^+$) 213 (MH^+)

-- ---- TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0,5 R_f = 0,55

Preparación 44

2-(2-bromo-1,3-triazol-5-il)-4-propilmorfolina



10 A 4-propil-2-(1,3-triazol-5-il)morfolina (2,9 g, 13,7 mmol) en THF (50 mL) a -78°C se añadió n-butilitio (5,5 mL, 2,5 M en hexano, 13,7 mmol) y se dejó agitar a -78°C durante 30 min. Se añadió una disolución de tetrabromuro de carbono (4,5 g, 13,7 mmol) en THF (20 mL) manteniendo $T < -70^\circ\text{C}$ durante la adición, y la mezcla se dejó agitar a -70°C durante 1 h. La reacción se paró por adición cuidadosa de agua y

15 se dejó calentar a t.a. durante un periodo de 18 h. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 150 mL), se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó para dar un aceite marrón. Este material se cromatografió en un sistema de autocromatografía Combiflash de Ieco Companion con un gradiente de elución desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:1:0,1 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95:5:0,5 para dar el producto como un aceite marrón (2,5 g, 63%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,54 (s, 1H), 4,83-4,89 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 2H), 0,94 (t, 3H)

M/S (APCI $^+$) 293 (MH^+)

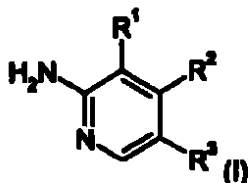
TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95/5/0,5 R_f = 0,75

25

217

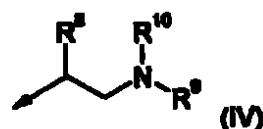
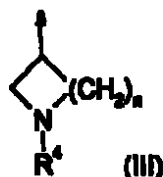
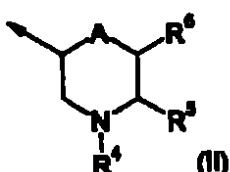
REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de fórmula (I):



en la que:

- 5 R^1 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6);
 R^2 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6);
 R^3 se selecciona de:



en las que:

- 10 A representa O, S o CH_2 ;
n es 1 o 2;
 R^4 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6); en el que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_6), OR^7 , fenilo, fenilo sustituido y heteroarilo;
15 R^6 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6); en el que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos OR^7 ;
 R^8 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6);
 R^7 se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6); en el que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con un fenilo, o un grupo fenilo sustituido;
20 R^9 se selecciona de H, metilo, etilo, metoxi, y etoxi;
 R^8 representa alquilo (C_1-C_6); y
 R^{10} se selecciona de H y alquilo (C_1-C_6); en el que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de OR^7 , fenilo o fenilo sustituido;
25 en el que heteroarilo significa un anillo aromático de 5 a 7 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos, dicho heteroátomo independientemente seleccionado de O, S y N; dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes cada

- uno independientemente seleccionado de alquilo (C_1-C_6), halo y OR^7 , cada sustituyente puede ser igual o diferente; y
- en el que fenilo sustituido significa fenilo sustituido con 1 o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo (C_1-C_6), halo y OR^7 , cada sustituyente
- 5 puede ser igual o diferente;
- a condición de que:
- cuando R^1 y R^2 son H, R^3 es el resto (II), A es O, R^6 es H o alquilo (C_1-C_6), y R^8 es H o alquilo (C_1-C_6), entonces R^4 no puede ser n-propilo;
- y sus sales, solvatos, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 cada uno independientemente se seleccionan de H y metilo.
3. Un compuesto según la reivindicaciones 1 o 2, en el que R^3 es el resto (II).
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que A se selecciona de O
- 15 o CH_2 .
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R^4 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con fenilo; R^5 se selecciona de metilo y etilo, en el que dicho metilo y dicho etilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo OR^7 ; y R^6 se selecciona de H y metilo.
- 20 6. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^3 es el resto (III).
7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que n es 1 y R^4 se selecciona de etilo, propilo o butilo, estando dichos grupos alquilo opcionalmente sustituidos por un grupo fenilo.
- 25 8. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 en el que R^3 es el resto (IV), R^6 se selecciona de H y metoxi; y R^{10} se selecciona de H y metilo.
9. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
- 5-(Morfolin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-[4-(3-Fenilpropil)morfolin-2-il]piridin-2-amina;
- 30 5-[(2R,5S)-5-Metilmorfolin-2-il]piridin-2-amina;
- 5-[(2S,5S)-5-Metil-4-(3-fenilpropil)morfolin-2-il]piridin-2-amina;
- 5-[(2S,5S)-4-Butil-5-metilmorfolin-2-il]piridin-2-amina;
- 5-[(2R,5S)-5-[(Benciloxi)metil]-4-propilmorfolin-2-il]piridin-2-amina;
- [6-(6-Aminopiridin-3-il)-4-propilmorfolin-3-il]metanol;
- 35 4-Metil-5-(4-Propilmorfolin-2-il)piridin-2-amina;

5-[(2S,5S)-4,5-Dietilmorfolin-2-il]piridin-2-amina;

5-[(2R,5S)-4,5-Dietilmorfolin-2-il]piridin-2-amina; y

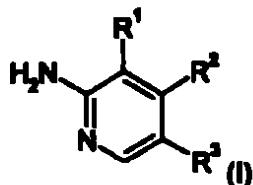
5-(2R,5S)-(4-etil-5-metilmorfolin-2-il)-piridin-2-ilamina.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el uso como un medicamento.
11. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual.
12. El uso según la reivindicación 11, en el que la disfunción sexual es la disfunción sexual eréctil masculina o la disfunción sexual femenina.
- 10 13. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión o de trastornos psiquiátricos.
14. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la neurodegeneración.
- 15 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

Resumen

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



que son una clase de agonistas de dopamina, más particularmente una clase
5 de agonistas que son selectivos para D3 sobre D2. Estos compuestos son útiles para
el tratamiento y/o prevención de la disfunción sexual, por ejemplo la disfunción sexual
femenina (FSD), en particular el trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD),
trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD; falta de interés en el sexo), trastorno
orgásmico femenino (FOD; incapacidad para alcanzar el orgasmo); y la disfunción
10 sexual masculina, en particular la disfunción eréctil masculina (MED). La disfunción
sexual masculina según se refiere en la presente memoria se supone que incluye tras-
tornos eyaculatorios tales como eyaculación precoz, anorgasmia (incapacidad para
alcanzar el orgasmo) o trastornos del deseo tales como el trastorno del deseo sexual
hipoactivo (HSDD; falta de interés en el sexo). Estos compuestos también son útiles
15 para tratar trastornos neuropsiquiátricos y trastornos neurodegenerativos.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
WOOD, David J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT 13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

Sello de Recibido 02 de mayo de 2006, Departamento de patentes
Europeo

Fecha de expedición: 27.04.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32360A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001554
Fecha de presentación internacional: 17.05.2005
Fecha de prioridad: 27.05.2004
Solicitante: PFIZER LIMITED

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

222

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Schlemmer, M-C
Tel: + 49 89 2399-8082

23

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32360A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001554
Fecha de presentación internacional: 17.05.2005
Fecha de prioridad: 27.05.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 213/73 C07D 413/04 C07D 401/04 A61K 31/5377 A61K 31/4427 A61K 31/44 A61P 15/00 A61P 25/00 C07D 417/04
Solicitante: PFIZER LIMITED

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 09.06.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 27.04.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Seymour, L
Tel: + 49 89 2399-

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. todas las reivindicaciones con respecto a profarmacos

debido a que:

- ☐ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. con respecto a la aplicación industrial en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):
- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. como se indica arriba
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

- | | |
|-------------------|--|
| La lista en papel | ☐ no se presentó |
| | ☐ no cumple con la norma estándar |

228

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 6-9, 11, 12
	No:	Reivindicaciones 1-5, 10, 13-15
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

208

Recuadro No. VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional.
--------------------------	--

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001554

Ítem III

Las presentes reivindicaciones no cumplen con los requisitos de los Artículos 5 y 6 del PCT de tal manera que hacen imposible una búsqueda significativa. No es claro cuales características técnicas son necesarias para utilizar el término funcional “profármaco” y por lo tanto cuáles compuestos específicos yacen dentro del alcance de las presentes reivindicaciones. Adicionalmente, esta definición específica es apenas una invitación para que aquella persona capacitada lleve a cabo un programa de investigación con el fin de encontrar las variantes apropiadas. El invento no puede llevarse a cabo sobre la totalidad reivindicada sin imponer una carga excesiva sobre el experto, y por lo tanto se considera que la divulgación es insuficiente. De manera que la búsqueda no incluyó profármacos de los compuestos de la fórmula I. El concepto a continuación se refiere solamente a materia para la cual un reporte de búsqueda internacional se haya realizado.

Ítem V

Declaración razonada según Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicación soportando dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US- A- 5 077 290 D2: WO 03/051370 A

2. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

2.1 La presente solicitud no cumple con los criterios establecidos en el Artículo 33(1) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1- 5, 10 y 13- 15 no es novedosa según lo enmarcado por el Artículo 33(2) del PCT. El antecedente D1 divulga compuestos ubicados dentro del alcance de las presentes reivindicaciones 1- 5 (ver las reivindicaciones 1- 8 y 10 y la Tabla I) y su uso en el tratamiento de la depresión (reivindicaciones 16 y 17 y la columna 12, líneas 18- 29).

Las reivindicaciones 6- 9, 12 y 13 son novedosas con respecto al antecedente D1. Los compuestos de las reivindicaciones 6- 8 difieren de aquellos de D1 en que no son derivados de la morfina. Los compuestos específicos de la reivindicación 9 no están divulgados en el antecedente D1. El tratamiento de la disfunción sexual no está divulgado en el antecedente D1.

2.2 Los compuestos de piridina del antecedente D2 (ver los ejemplos 41 y 43) difieren con los presentes compuestos en que tienen un anillo de pirrol sobre la posición 2 en lugar de un grupo amino.

3. La presente solicitud no cumple con los criterios establecidos en el Artículo 33(1) del PCT, puesto que la materia de las presentes reivindicaciones no poseen un nivel inventivo según lo estipulado por el Artículo 33(3) del PCT.

El problema planteado por la presente solicitud parece ser la necesidad de proporcionar nuevos compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad D3

agonista selectiva como lo es la disfunción sexual, los trastornos neuropsiquiátricos, y los trastornos neurodegenerativos (ver la presente descripción, página 1, líneas 3- 11).

El antecedente D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano. En vista de que divulga compuestos con estructura y perfil terapéutico que coinciden con aquellas reivindicadas en la presente, las reivindicaciones 1- 5, 9, 10 y 13- 15 no pueden considerarse en ser una solución inventiva al problema anterior.

Un nivel inventivo podría basarse en principio en el uso en el tratamiento de la disfunción sexual (ver las reivindicaciones 11 y 12), puesto que los compuestos de piridina encontrados en el antecedente D2, los cuales poseen dicha actividad, son estructuralmente distintos a los presentes compuestos (ver el ítem 2.2). Sin embargo, no se ha suministrado ninguna evidencia que los presentes compuestos de hecho si posean dicha actividad. Los únicos datos suministrados en la presente solicitud es para la actividad D3 agonista (ver la presente descripción, página 44, líneas 26- 37). La ocupación selectiva de un receptor no puede considerarse por si solo prueba de esta aplicación terapéutica.

Para la materia novedosa de las reivindicaciones 6- 8, no se suministra incentivo alguno en los antecedentes citados para reemplazar la fracción de morfina de D1 por los presentes grupos de la fórmula (III) ó (IV) como una solución al problema anterior. Podría entonces reconocerse un nivel inventivo para esta materia donde pudiera proporcionarse evidencia que el anterior problema efectivamente hubiera sido resuelto. Ningún dato es ofrecido en la presente solicitud para compuestos en donde R³ es una fracción de las fórmulas (III) ó (IV).

Ítem VI
Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
D3: WO2004/052372 A	24.06.2004	02.12.2003	

PATENT COOPERATION TREATY

231

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: WOOD, David, J. Pfizer Research and Development Ramsgate Road Sandwich, Kent CT 13 9NJ GRANDE BRETAGNE	EUROPEAN PHARMA PATENT DEPARTMENT 02 MAY 2006
---	---

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Applicant's or agent's file reference PC32360A		Date of mailing (day/month/year) 27.04.2006
IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/B2005/001554	International filing date (day/month/year) 17.05.2005	Priority date (day/month/year) 27.05.2004
Applicant PFIZER LIMITED		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. 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 report on patentability. 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.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWAL	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Schlemmer, M-C Tel. +49 89 2399-8082
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32360A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/IB2005/001554	International filing date (day/month/year) 17.05.2005	Priority date (day/month/year) 27.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D213/73 C07D413/04 C07D401/04 A61K31/5377 A61K31/4427 A61K31/44 A61P15/00 A61P25/00 C07D417/04		
Applicant PFIZER LIMITED		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 09.06.2005	Date of completion of this report 27.04.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Seymour, L. Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/001554

232

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-88 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
- * If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/001554

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. all claims with respect to prodrugs

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. as above

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

233

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001554

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	6-9,11,12
	No: Claims	1-5,10,13-15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

The present claims do not fulfil the requirements of Articles 5 and 6 PCT to such an extent as to render a meaningful search impossible. It is unclear which technical features are necessary to perform the functional term "prodrug" and thus which specific compounds fall within the scope of the present claims. Moreover, this functional definition is a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants. The invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden on the skilled person, and the disclosure is thus considered to be insufficient. Consequently, the search did not include prodrugs of the compounds of formula I. The opinion expressed below refers only to subject-matter for which an international search report has been drawn up.

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:
D1: US-A-5 077 290 D2: WO 03/051370 A

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

- 2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-5, 10 and 13-15 is not new in the sense of Article 33(2) PCT. Document D1 discloses compounds falling within the scope of present claims 1-5 (see claims 1-8 and 10 and Table I) and their use in the treatment of depression (claims 16 and 17 and column 12, lines 18-29).

Claims 6-9, 12 and 13 are new with respect to D1. The compounds of claims 6-8 differ from those of D1 in that they are not morpholine derivatives. The specific compounds of claim 9 are not disclosed in D1. The treatment of sexual dysfunction is not disclosed in D1.

- 2.2 The pyridine compounds of D2 (see examples 41 and 43) differ from the present compounds in that they bear a pyrrole ring at position 2 instead of an amino group.

3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001554

the subject-matter of the present claims does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The problem underlying the present application appears to lie in the provision of further compounds for the treatment of diseases associated with selective D3 agonist activity such as sexual dysfunction, neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disorders (see present description, p. 1, lines 3-11).

Document D1 is regarded as being the closest prior art. In view of the fact that it discloses compounds of overlapping structure and therapeutic profile with those presently claimed, claims 1-5, 9, 10 and 13-15 cannot be considered to be an inventive solution to the above-mentioned problem.

An inventive step could in principle be based on the use in the treatment of sexual dysfunction (see claims 11 and 12), since the pyridine compounds of D2 having said activity are structurally remote from the present compounds (see point 2.2). However, no evidence has been provided that the present compounds do in fact possess said activity. The only data provided in the present application is for D3 agonist activity (see present description, p. 44, lines 26-37). The selective occupation of a receptor cannot in itself be considered to be proof of this therapeutic application.

For novel subject-matter of claims 6-8, no incentive is provided in the cited prior art to replace the morpholine moiety of D1 by present groups of formula (III) or (IV) as a solution to the above-mentioned problem. An inventive step could therefore be acknowledged for this subject-matter were evidence be provided that the above-mentioned problem has actually been solved. No data is provided in the present application for compounds wherein R³ is a moiety of formula (III) or (IV).

Re Item VI

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
D3: WO 2004/052372 A	24.06.2004	02.12.2003	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001554

Document D3 discloses morpholine derivatives for use as selective dopamine D3 agonists in the treatment of e.g. sexual dysfunction, neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disorders. The compounds disclosed have been disclaimed from present claim 1.

Re Item VIII

The embodiments of the invention described on page 67 do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

235

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha

Nov 23 de 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

235

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 236

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 118771
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001554
	Fecha inicio fase nacional	27/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2606
	Folios	1

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 Única 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,

15 FEB. 2007.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo