



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 917**

51 Int. Cl.:
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02775016 .5**
86 Fecha de presentación : **24.09.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1434624**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2004**

54 Título: **2-amino-6-(fenil-2,4,5-sustituido)-piridinas para usar como inhibidores de la óxido nítrico sintasa.**

30 Prioridad: **10.10.2001 US 328253 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Lowe, John A. III y**
Volkman, Robert. A.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 275 917 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

2-amino-6-(fenil-2,4,5-sustituido)-piridinas para usar como inhibidores de la óxido nítrico sintasa.

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

10 Hay tres isoformas conocidas de NOS - una forma inducible (I-NOS) y dos formas constitutivas denominadas, respectivamente, NOS neuronal (*N*-NOS) y NOS endotelial (E-NOS). Cada una de estas enzimas lleva a cabo la conversión de arginina a citrulina produciendo una molécula de óxido nítrico (NO) como respuesta a diversos estímulos. Se cree que el exceso de la producción de óxido nítrico (NO) por NOS juega un papel en la patología de numerosos trastornos y afecciones. Por ejemplo, se cree que el NO producido por I-NOS juega un papel en las enfermedades que implican hipotensión sistémica tales como choque tóxico y terapia con ciertas citoquinas. Se ha demostrado que los pacientes con cáncer tratados con citoquinas tales como interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 2 (IL-2) o factor de necrosis tumoral (TNF) padecen un choque inducido por citoquina e hipotensión debido al NO producido a partir de macrófagos, es decir, NOS inducible (I-NOS), véase *Chemical & Engineering News*, Dec. 20, pág. 33, (1993). Los inhibidores de I-NOS pueden invertir esto. Se cree también que I-NOS juega un papel en la patología de enfermedades del sistema nervioso central tales como isquemia. Por ejemplo, se ha demostrado que la inhibición de I-NOS mejora la lesión isquémica cerebral en ratas, véase *Am. J. Physiol.*, **268**, pág. R286 (1995)). La supresión de artritis inducida por adyuvantes mediante la inhibición selectiva de I-NOS se presenta en *Eur. J. Pharmacol.*, **273**, pág. 15-24 (1995).

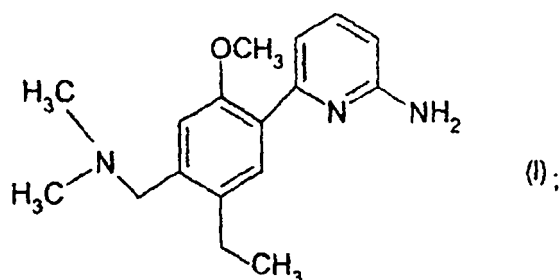
25 Se cree que el NO producido por *N*-NOS juega un papel en enfermedades tales como isquemia cerebral, dolor, y tolerancia a opiáceos. Por ejemplo, la inhibición de *N*-NOS disminuye el volumen de infarto después de la oclusión de la arteria cerebral media proximal en la rata, véase *J. Cerebr. Blood Flow Metab.*, **14**, pág. 924-929 (1994). Se ha demostrado también que la inhibición de *N*-NOS es eficaz en antinocicepción, como se evidencia por la actividad en la última fase de los ensayos de lamedura de la pata trasera inducida por formalina y constricción abdominal inducida por ácido acético, véase *Br. J. Pharmacol.*, **110**, pág. 219-224 (1993). Finalmente, se ha informado de que la retirada de opioides en roedores se reduce mediante la inhibición de *N*-NOS, véase *Neuropsychopharmacol.*, **13**, pág. 269-293 (1995).

35 Se hace referencia a otros inhibidores de NOS y su utilidad como agentes farmacéuticos en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y otros trastornos en las siguientes referencias: Patente de Estados Unidos N° 6.235.750, expedida el 22 de mayo de 2001; Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/802.086, presentada el 8 de marzo de 2001, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 98/24766, publicada el 11 de junio de 1998; Patente de Estados Unidos N° 6.235.747, expedida el 22 de mayo de 2001, Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/826.132, presentada el 4 de abril de 2001, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 97/36871, publicada el 9 de octubre de 1997; Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/740.385, presentada el 20 de diciembre de 2000, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 97/36871, publicada el 9 de octubre de 1997; Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/740.385, presentada el 20 de diciembre de 2000, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 99/10339, publicada el 4 de marzo de 1999; Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/381.887, presentada el 28 de marzo de 2000, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 99/11620, publicada el 11 de marzo de 1999; Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/127.158, presentada el 31 de julio de 1998, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 98/34919, publicada el 13 de agosto de 1998; y Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/403.177, presentada el 18 de octubre de 1999, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 99/62883, publicada el 9 de diciembre de 1999; Solicitud de Patente Internacional N° WO 00/71107.

50 **Sumario de la invención**

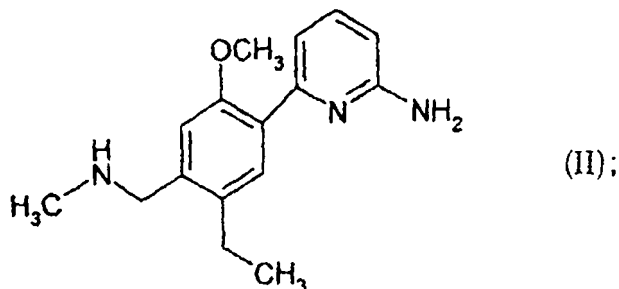
La presente invención se refiere a un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

55 (a) 6-[4-(*N,N*-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, que tiene la siguiente estructura



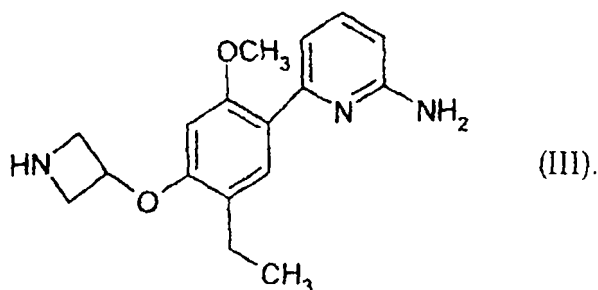
ES 2 275 917 T3

(b) 6-[4-(*N*-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, que tiene la siguiente estructura



y

(c) 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, que tiene la siguiente estructura



35 En tanto que los compuestos de fórmulas I, II y III de esta invención contienen grupos básicos, pueden formar sales de adición de ácidos con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de compuestos de las fórmulas I, II y III. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto base de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente no aceptable y después simplemente convertir al compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos base de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente de un ácido mineral u orgánico elegido en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, la sal sólida deseada se obtiene fácilmente. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos base mencionados anteriormente de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptable, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bi-tartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los citados en las fórmulas I, II y III, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, respectivamente. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos pueden ser útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semi-vida *in vivo* o reducción de las necesidades de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse de manera general realizando los procedimientos descritos en los esquemas y análisis de los esquemas y/o en los ejemplos

ES 2 275 917 T3

y preparaciones descritas en este documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

5 Otras realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de fórmula I, que tiene el nombre químico 6-[4-(*N,N*-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

10 Otras realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de fórmula II, que tiene el nombre químico 6-[4-(*N*-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

15 Otras realizaciones más específicas de esta invención se refieren a un compuesto de fórmula III, que tiene el nombre químico 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

20 Los compuestos de fórmulas I, II y III de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen propiedades farmacéuticas y medicinales útiles. Los compuestos de fórmulas I, II y III, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles como inhibidores de NOS es decir, poseen la capacidad para inhibir la enzima NOS en mamíferos, y por lo tanto pueden funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades mencionados a continuación en un mamífero que los padece.

25 El término “tratar”, como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, o inhibir el progreso de la enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección, al que se aplica el término. Dependiendo del estado del paciente, como se usa en este documento, este término se refiere también a prevenir una enfermedad, trastorno o afección, e incluye prevenir el comienzo de una enfermedad, trastorno o afección, o evitar los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección. Como se usa en este documento, este término se refiere también a reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección o los síntomas asociados con dicha enfermedad, trastorno o afección antes de padecer la enfermedad, trastorno o afección. Dicha prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección antes de padecerla se refiere a la administración de la composición de la presente invención, como se describe en este documento, a un sujeto que no es en el momento de la administración cuando padece la enfermedad, trastorno o afección. “Prevenir” se refiere también a prevenir la reaparición de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad, trastorno o afección. Los términos “tratamiento” y “terapéuticamente”, como se usa en este documento, se refieren al acto de tratar, como se ha definido “tratar” anteriormente.

35 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por migraña, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, psoriasis, eccema, artritis), apoplejía, dolor agudo, crónico y neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, lesión por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada con SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias químicas y adicción (por ejemplo, dependencias de drogas, alcohol y nicotina), emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, traumatismo craneal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), tolerancia inducida a morfina y síntomas de abstinencia, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, lesión aguda de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar dicha afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención se refiere también a un uso de un compuesto de fórmula I, II o III en la fabricación de un medicamento para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por migraña, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, psoriasis, eccema, artritis), apoplejía, dolor agudo, crónico y neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, lesión por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada con SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias químicas y adicciones (por ejemplo, dependencias de drogas, alcohol y nicotina), emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, traumatismo craneal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), tolerancia inducida a morfina y síntomas de abstinencia, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, lesión aguda de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano.

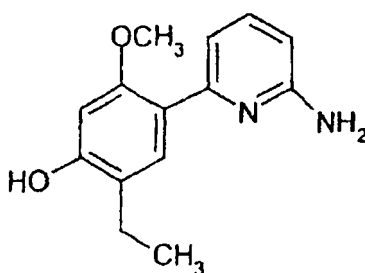
60 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para inhibir la óxido nítrico sintasa (NOS) en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad inhibidora de NOS eficaz de un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 La presente invención se refiere también a un procedimiento para inhibir NOS en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad inhibidora de NOS eficaz de un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por migraña, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, psoriasis, artritis, eccema), apoplejía, dolor agudo, crónico y neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, lesión por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada con SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias químicas y adicciones (por ejemplo, dependencias de drogas, alcohol y nicotina), emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, traumatismo craneal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), tolerancia inducida a morfina y síntomas de abstinencia, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, lesión aguda de la médula espinal, enfermedad de Huntington, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad inhibidora de NOS eficaz de un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un procedimiento para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por migraña, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, psoriasis, eccema, artritis), apoplejía, dolor agudo, crónico y neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, lesión por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada con SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias químicas y adicciones (por ejemplo, dependencias de drogas, alcohol o nicotina), emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, traumatismo craneal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), tolerancia inducida a morfina y síntomas de abstinencia, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, lesión aguda de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, se contempla también, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad inhibidora de NOS eficaz de un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también el compuesto, 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol que tiene la siguiente estructura



(8)

(IV)

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

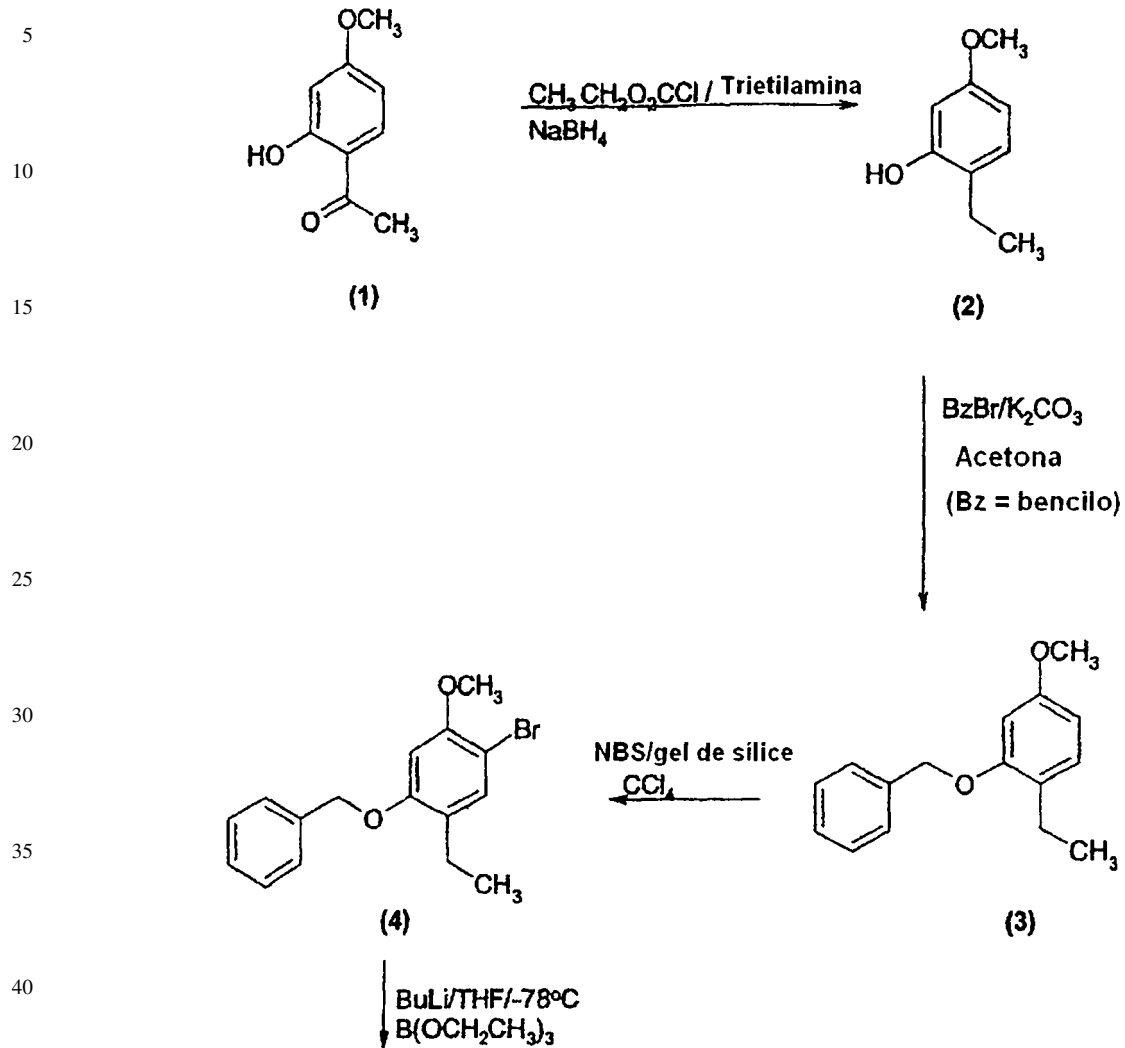
Descripción detallada de la invención

En los esquemas de reacción y análisis que se muestran a continuación, las fórmulas I, II, III y IV, se definen como se ha indicado anteriormente en el Sumario de la Invención.

El compuesto de fórmula IV, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse como se describe en los siguientes esquemas de reacción y análisis, y como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/127.158, presentada el 31 de julio de 1998, titulada 2-Amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substituted-pyridines, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 98/34919, publicada el 13 de agosto de 1998.

ES 2 275 917 T3

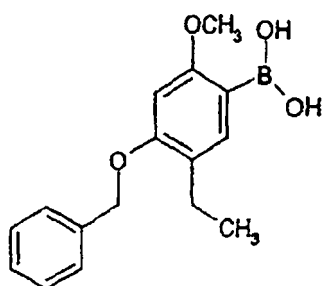
Esquema 1



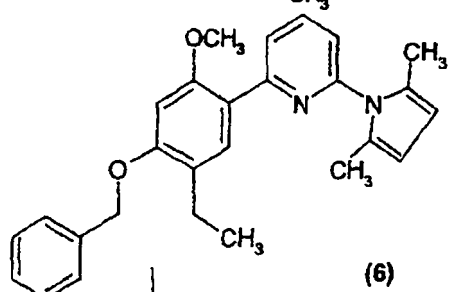
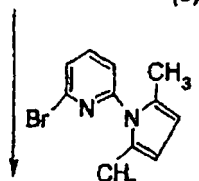
ES 2 275 917 T3

Esquema 1 (continuación)

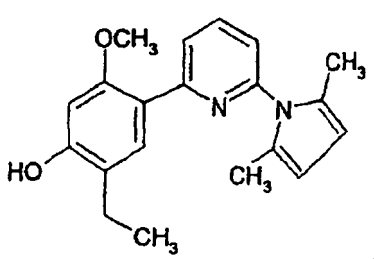
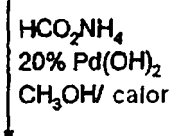
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



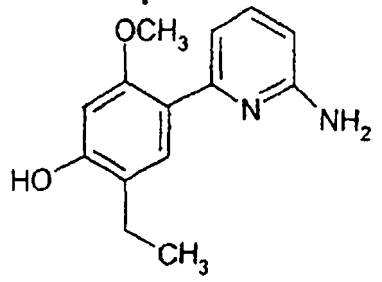
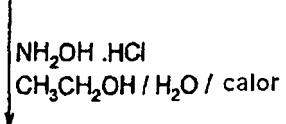
(5)



(6)



(7)



(8)
(IV)

ES 2 275 917 T3

El Esquema 1 ilustra un procedimiento de preparación del compuesto 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol, el compuesto de fórmula VI. Este compuesto se denomina en el Esquema 1 como el compuesto de fórmula "(IV)" (o "(8)").

5 Las siguientes reacciones, que se ilustran en el Esquema 1, se realizan preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno (a menos que se indique de otra manera).

Haciendo referencia al Esquema 1, 2-acetil-5-metoxi fenol (1) puede reducirse a 2-etil-5-metoxifenol (2) mediante los procedimientos descritos en *Chem. Pharm. Bull.* (Japón), 27 (1979) 1490-94. Por ejemplo, 2-acetil-5-metoxifenol (1) puede tratarse con un agente reductor tal como borohidruro sódico en tetrahidrofurano (THF) junto con una base tal como trietilamina y un agente acilante tal como cloroformiato de etilo. Pueden usarse otras aminas terciarias y cloroformiatos. Aunque THF es el disolvente preferido, puede usarse también éter dietílico. Esta reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C.

15 El grupo alcohol en el 2-etil-5-metoxifenol (2) se protege por conversión a 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3). Más específicamente, se permite reaccionar a 2-etil-5-metoxifenol (2) con bromuro de bencilo y carbonato potásico en un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) o acetona, preferiblemente acetona. La reacción produce 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3). Esta reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 60°C, preferiblemente a aproximadamente 60°C.

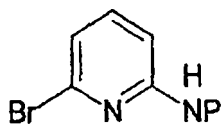
20 Como alternativa, puede permitirse reaccionar a 2-etil-5-metoxifenol (2) con bromuro de bencilo e hidróxido potásico en un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF), preferiblemente acetonitrilo. En esta reacción alternativa, puede usarse un catalizador tal como dibenzo-18-corona-6. Esta reacción produce también 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3). La reacción se realiza de manera general a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

25 En una reacción de bromación, el 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3) se combina con *N*-bromosuccinimida (NBS) y gel de sílice 60 (EM Science, 480 Democrat Road, Gibbstown, NJ 08027, una filial de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) en un disolvente no polar tal como tetracloruro de carbono a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se realiza a aproximadamente temperatura ambiente. Esta reacción se deja en agitación, en ausencia de luz, produciendo 5-benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4).

35 El 5-benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4) resultante se deja reaccionar con *n*-butil litio en un disolvente polar tal como éter, glima o tetrahidrofurano (THF), preferiblemente THF, a una temperatura de aproximadamente -78°C. Después se añade borato de trietilo a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se deja en agitación a una temperatura de aproximadamente -78°C. La mezcla de reacción se deja calentar después a aproximadamente temperatura ambiente. La reacción produce ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilbórico (5).

40 Haciendo reaccionar el ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilbórico (5) con 2-bromo-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina, carbonato sódico y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) en un disolvente polar tal como metanol/agua, etanol/agua, o tetrahidrofurano (THF)/agua, preferiblemente etanol/agua, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo, produce 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (6).

Como alternativa, la 2-bromo-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina en la reacción anterior puede sustituirse por un compuesto que tiene la fórmula estructural



55 en la que P es un grupo protector de nitrógeno tal como trimetilacetilo u otro grupo protector de nitrógeno apropiado. Dichos grupos protectores los conocen bien los especialistas en la técnica. Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno se analizan en Greene, Theodora W. y Wuts, Peter G. M., *Protective Groups In Organic Synthesis*, Segunda Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991 en las páginas 309-405. Los compuestos anteriores están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía científica o se obtienen fácilmente usando procedimientos y reactivos bien conocidos.

60 El grupo protector de bencilo puede retirarse de la 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (6) haciendo reaccionar este compuesto con formiato amónico en un disolvente polar tal como agua o un disolvente de alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol), o en una mezcla de uno o más de estos disolventes, preferiblemente metanol, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Esta reacción se realiza preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo en presencia de aproximadamente hidróxido de paladio al 20% sobre carbono. El grupo protector de

ES 2 275 917 T3

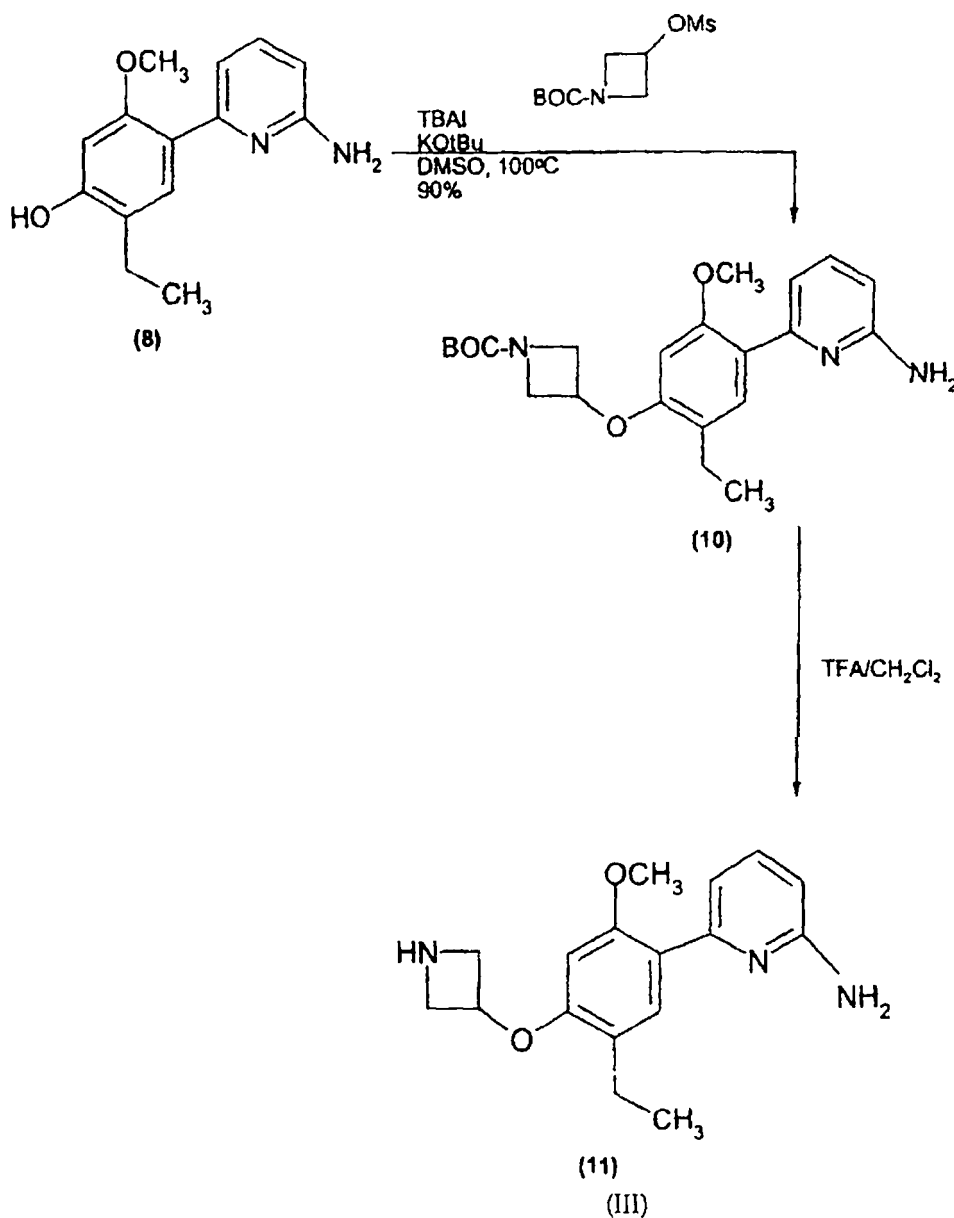
aminopiridinio se retira después del 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7) resultante convirtiéndose en 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8). El 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7) se convierte en 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) haciéndolo reaccionar con hidroxilamina en un disolvente polar tal como agua, un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, o una mezcla de estos disolventes, preferiblemente metanol/agua. Esta reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Los materiales de partida usados en los procedimientos del Esquema 1, cuyas síntesis no se han descrito anteriormente, están disponibles en el mercado, se conocen en la técnica o pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que resultarán evidentes para los especialistas en la técnica.

El compuesto de fórmula IV, y los intermedios, mostrados en el esquema de reacción anterior, pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como recrystalización o separación cromatográfica.

Un compuesto de fórmula III, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse como se describe en los siguientes esquemas de reacción y análisis, y como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/127.158, presentada el 31 de julio de 1998, titulada 2-Amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substituted-pyridines, y su equivalente la Solicitud de Patente Internacional N° WO 98/34919, publicada el 13 de agosto de 1998.

Esquema 2



ES 2 275 917 T3

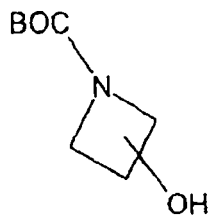
El Esquema 2 ilustra un procedimiento de preparación del compuesto 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, el compuesto de fórmula III. Este compuesto se denomina en el Esquema 2 como compuesto de fórmula "(III)" (o "(11)").

5 Las siguientes reacciones, que se ilustran en el Esquema 2, se realizan preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno (a menos que se indique de otra manera).

Haciendo referencia al Esquema 2, el 4-(6-amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) se trata con t-butóxido potásico y se deja reaccionar con *tert*-butil éster del ácido 3-metanosulfoniloxi-azetidín-1-carboxílico en un disolvente polar tal como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o 1-metil-2-pirrolidinona, preferiblemente DMSO, para formar 6-[4-(*tert*-butil éster del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (10). Otros grupos protectores de nitrógeno tales como -C(=O)OCH₂C₆H₅, trifluoroacetilo y COOR (en la que R es bencilo, fenilo, alquilo, formilo o un grupo similar) pueden usarse para proteger el nitrógeno de la azetidina. Además, el grupo saliente mesilato puede sustituirse con otro grupo saliente apropiado tal como tosilato, trifluoroacetato o triflato. Pueden usarse también otras bases tales como t-butóxido de litio. Preferiblemente, una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) se añade a la mezcla de reacción. Pueden usarse también otros catalizadores tales como yoduro de tetrabencilamonio y yoduro de benciltrimetilamonio. Esta reacción de alquilación se realiza típicamente en presencia de un alcóxido de metal alcalino tal como *tert*-butóxido de litio o potasio, preferiblemente *tert*-butóxido potásico, en un disolvente orgánico polar de alto punto de ebullición tal como DMSO, DMF o 1-metil-2-pirrolidinona, preferiblemente DMSO. La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, y es preferiblemente de aproximadamente 100°C.

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

25



30

35

usando trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato o un azodicarboxilato soluble en agua en tetrahidrofurano (THF) en las condiciones convencionales de la reacción de Mitsunobo produciendo 6-[4-(*tert*-butil éster del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (10). Típicamente, los reactivos se combinan a aproximadamente 0°C y después se dejan calentar a temperatura ambiente.

40

La 6-[4-(*tert*-butil éster del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (10) puede desprotegerse produciendo el compuesto de fórmula (6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (11). Esta transformación se realiza preferiblemente usando ácido trifluoroacético (TFA) como catalizador ácido, puro o en un disolvente polar tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano, preferiblemente diclorometano. Pueden usarse también otros catalizadores ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido toluenosulfónico. Esta reacción se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente.

50

Los materiales de partida usados en los procedimientos del Esquema 2, cuyas síntesis no se han descrito anteriormente, están disponibles en el mercado, se conocen en la técnica o pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que resultarán evidentes para los especialistas en la técnica.

55

El compuesto de fórmula III, y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores, pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.

Los compuestos de las fórmulas I y II, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse como se describe en los siguientes esquemas de reacción y análisis.

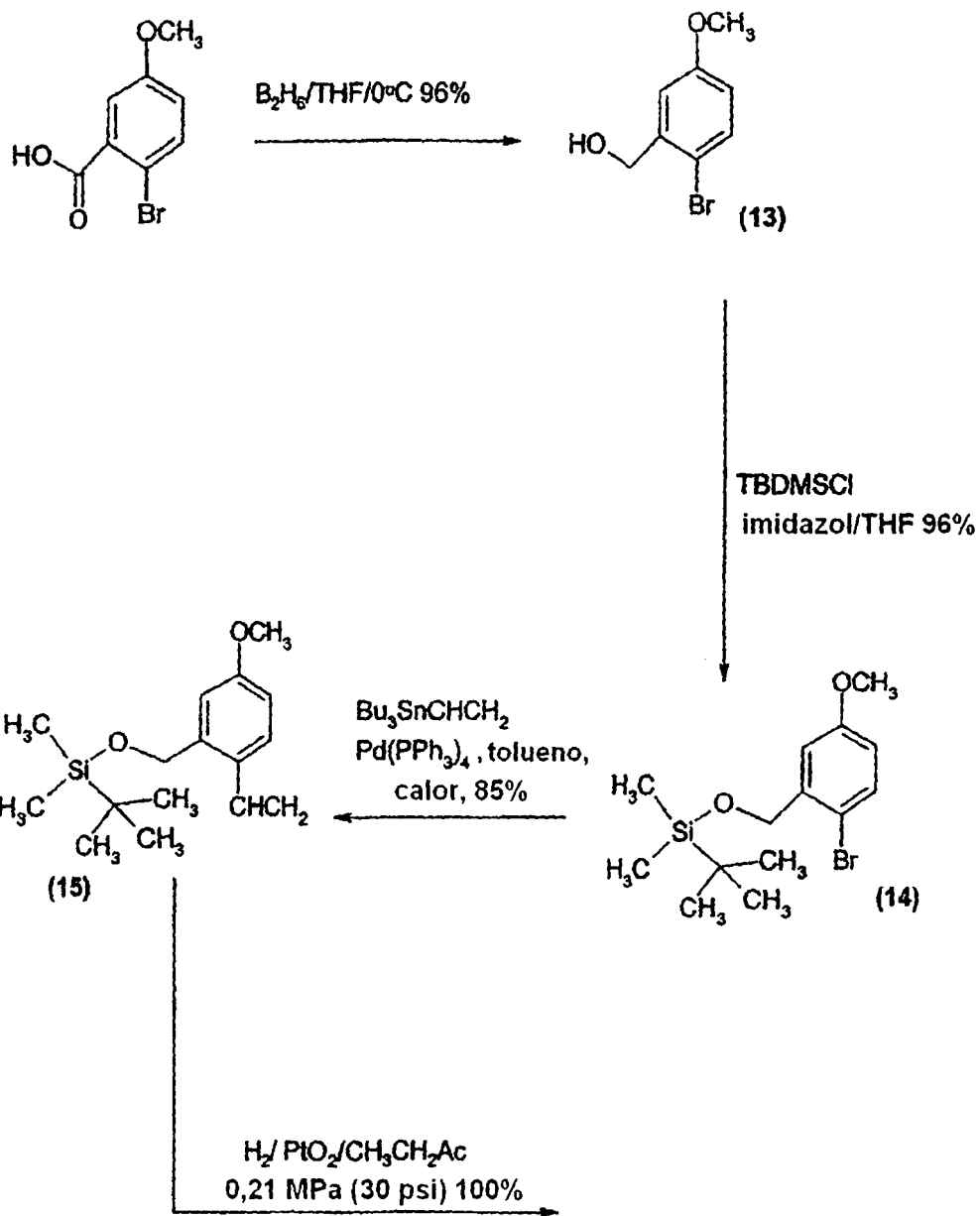
60

65

ES 2 275 917 T3

Esquema 3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



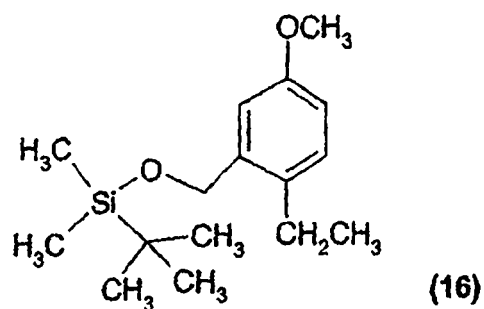
ES 2 275 917 T3

Esquema 3 (continuación)

5

10

15



20

25

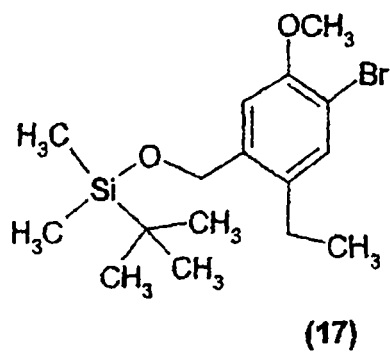
30

NBS/gel de sílice/ CCl_4 62%

35

40

45



BuLi/THF/
-78°C/ $\text{B}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$

50

55

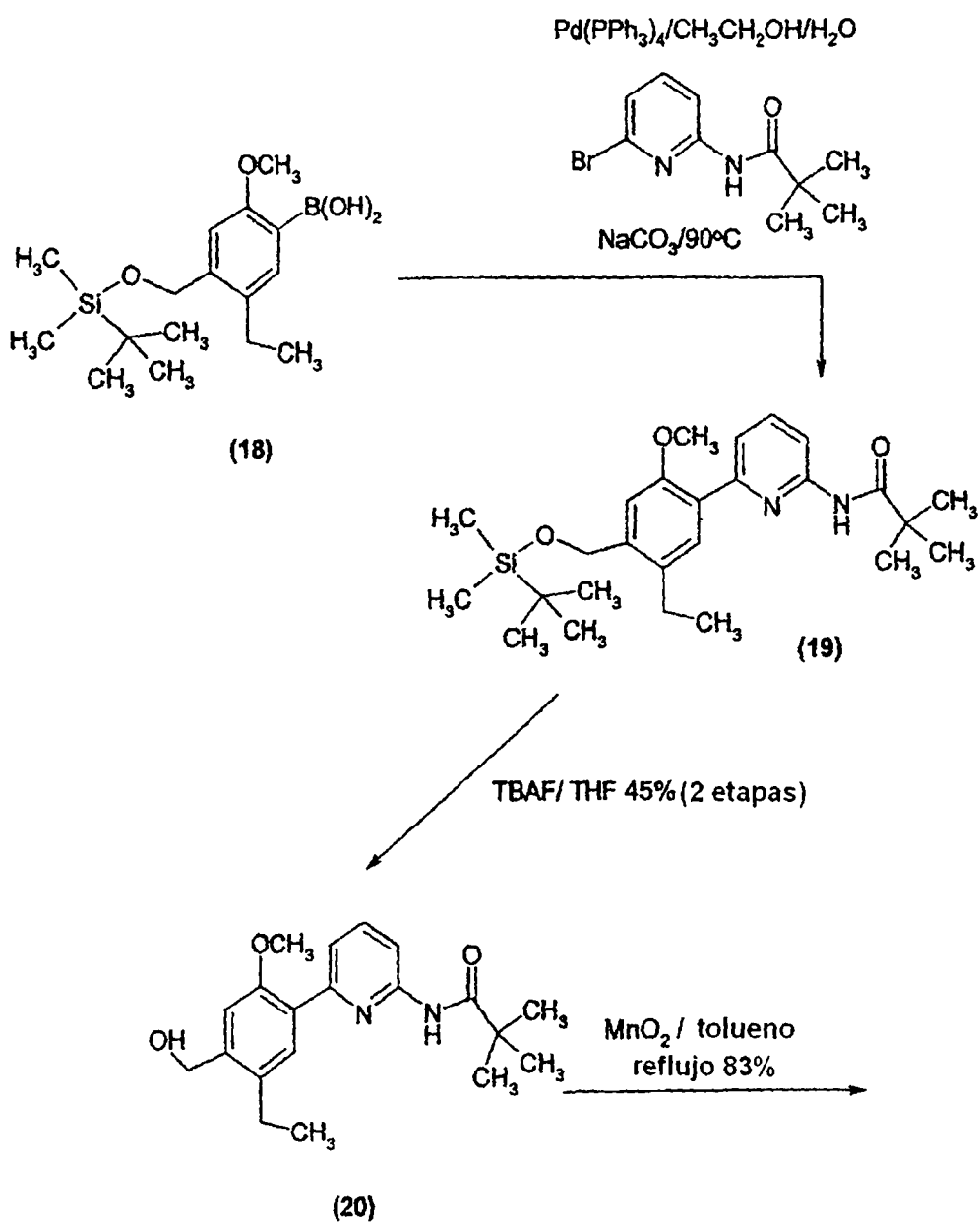
60

65

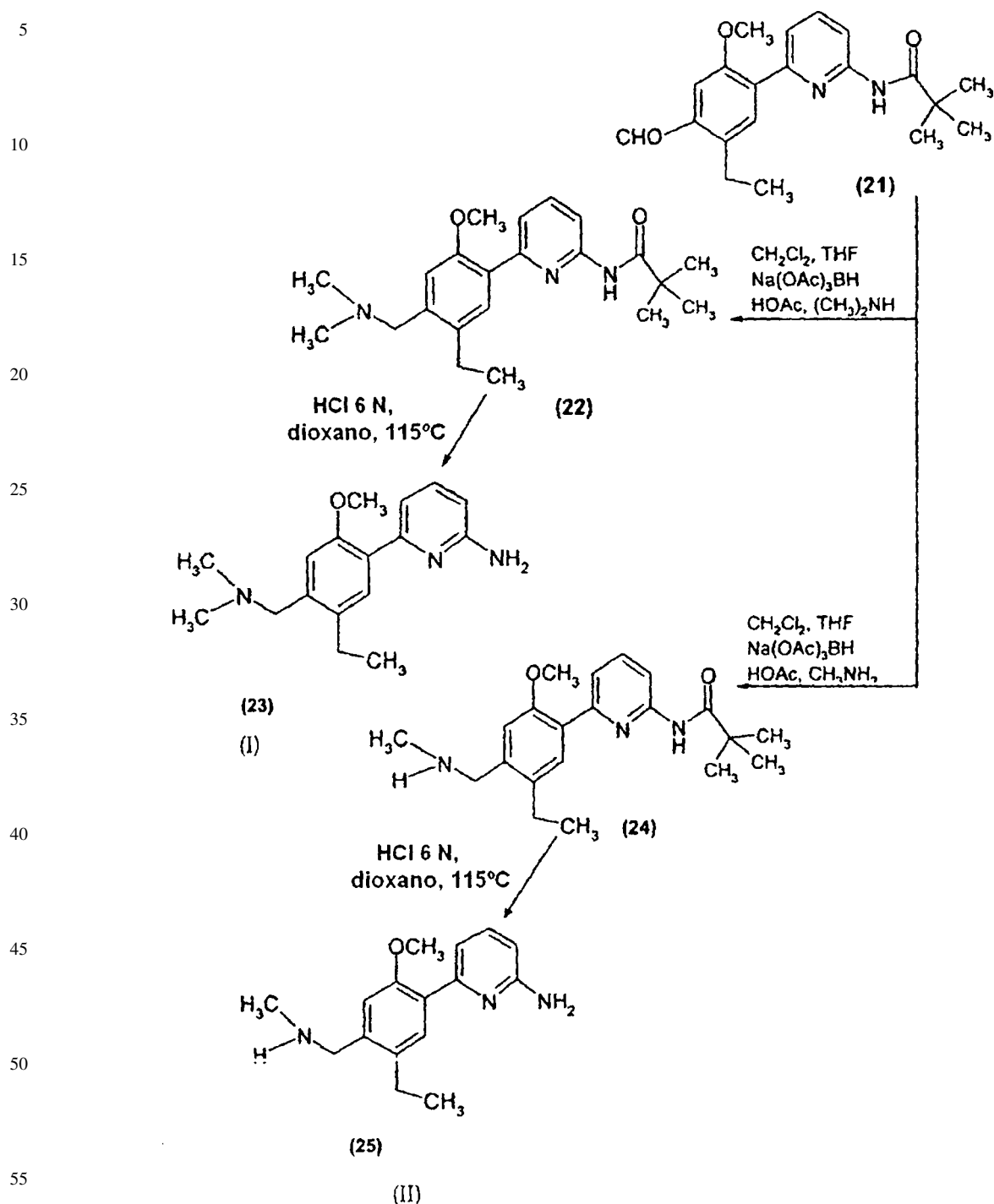
ES 2 275 917 T3

Esquema 3 (continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Esquema 3 (continuación)



El Esquema 3 ilustra un procedimiento de preparación del compuesto 6-[4-(*N,N*-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, el compuesto de fórmula I, y 6-[4-(*N*-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, el compuesto de fórmula II. Estos compuestos se denominan en el Esquema 3 como compuestos de fórmulas “(I)” (o “(23)”) y “(II)” (o “(25)”), respectivamente.

Las siguientes reacciones, que se ilustran en el Esquema 3, se realizan preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno (a menos que se indique de otra manera).

Haciendo referencia al Esquema 3, se reduce ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico a alcohol 2-bromo-5-metoxibenzoico (13) usando borano (1 M en tetrahidrofurano (THF)) en un disolvente tal como THF, éter dietílico o diglima,

ES 2 275 917 T3

preferiblemente THF. Otros agentes reductores adecuados que pueden usarse en la transformación anterior incluyen $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ e hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio. La reducción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente 0°C .

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

En una reacción de acoplamiento de Stille, 2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (14) se convierte en *tert*-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)-silano (15). La conversión se realiza usando tributilvinil estaño en un disolvente tal como tolueno, dimetilformamida (DMF), acetona, xileno o benceno, preferiblemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C , preferiblemente a aproximadamente 100°C . Puede usarse un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), $\text{BnPdCl}(\text{PPh}_3)_2$, o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, preferiblemente $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Tert-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)-silano (15) se reduce a *tert*-butildimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (16) usando un catalizador de hidrogenación, preferiblemente óxido de platino, a una presión de hidrógeno de aproximadamente 1 a 4 atmósferas, preferiblemente a una presión de hidrógeno de aproximadamente 2 atmósferas. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, acetato de etilo y ácido acético, preferiblemente acetato de etilo. Pueden usarse también catalizadores tales como paladio al 10% (Pd) sobre carbonato cálcico, Rh-C o Pd-C. La reacción se realiza generalmente a aproximadamente temperatura ambiente.

En una reacción de bromación, *tert*-butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (16) se convierte en *tert*-butildimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (17) usando *N*-bromosuccinimida (NBS) seguido de la adición de gel de sílice 60 (EM Science, 480 Democrat Road, Gibbstown, NJ 08027, una filial de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). La reacción se deja en agitación en ausencia de luz. La reacción puede realizarse también usando NBS sin gel de sílice, o usando bromo en lugar de NBS. Los disolventes adecuados incluyen tetracloruro de carbono, cloroforno, ácido acético y disulfuro de carbono, preferiblemente tetracloruro de carbono. La reacción puede realizarse a aproximadamente temperatura ambiente.

Tert-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (17) se enfría a aproximadamente -78°C en tetrahidrofurano (THF) y se trata con *n*-butil litio. La mezcla de reacción se trata después con borato de trietilo, a aproximadamente -78°C , y se deja calentar a temperatura ambiente. Después del tratamiento con ácido, la mezcla de reacción produce *tert*-butil-dimetil-(4-ácido bórico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (18). THF es el disolvente preferido, aunque pueden usarse también otros disolventes adecuado tales como éter dietílico. De forma similar, *n*-butil litio es el reactivo preferido, aunque pueden usarse también otros reactivos adecuados tales como *t*-butil litio.

En una reacción de acoplamiento de Suzuki, 2-bromo-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)piridina y *tert*-butil-dimetil-(4-ácido bórico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (18) se tratan con carbonato sódico y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) en etanol y agua. La reacción se calienta a reflujo produciendo 2-2-(4-*tert*-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (19). Tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) es el catalizador preferido. Sin embargo, otros catalizadores de paladio adecuados incluyen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$. De forma similar, etanol/agua es el disolvente preferido, aunque pueden usarse otros disolventes adecuados tales como tetrahidrofurano (THF), acetona, benceno y dimetoxietano (DME).

El grupo protector de *tert*-butil-dimetilsililo se retira de la 2-2-(4-*tert*-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (19) por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (TBAF) en tetrahidrofurano (THF) a aproximadamente temperatura ambiente. La reacción produce 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (20). Aunque TBAF es el reactivo preferido, pueden usarse también otros reactivos tales como KF/18-corona-6 y TBACl/KF. De forma similar, aunque THF es el disolvente preferido, pueden usarse también otros disolventes tales como éter dietílico y acetonitrilo.

El alcohol, 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (20), se oxida al aldehído correspondiente, 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21), por tratamiento con dióxido de manganeso en tolueno. Además del catalizador preferido, dióxido de manganeso, otros catalizadores adecuados incluyen BaMnO_4 y AgMnO_4 . Puede usarse también benceno como el disolvente en la reacción anterior, aunque se prefiere tolueno. La reacción anterior se realiza a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C , preferiblemente a aproximadamente 90°C .

La aminación reductora del aldehído, 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21), con *N,N*-dimetilamina produce la amina, 2-(4-*N,N*-dimetilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (22). Esta aminación reductora se consigue tratando 2-(4-formil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21) en diclorometano con *N,N*-dimetilamina en tetrahidrofurano (THF), triacetoxiborohidruro sódico y ácido acético a aproximadamente temperatura ambiente. Otros agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro sódico.

ES 2 275 917 T3

El grupo protector de aminopiridinio se retira de la 2-(4-*N,N*-dimetilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (22) por tratamiento con cloruro de hidrógeno 6 N en dioxano a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo. La reacción produce el compuesto de fórmula I, 6-[4-(*N,N*-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (23). Además del cloruro de hidrógeno 6 N, que es el preferido, otros reactivos que pueden usarse en la reacción anterior incluyen hidróxido sódico/metanol e hidróxido de bario/metanol. Además de dioxano, que también es el preferido, otros disolventes que pueden usarse incluyen metanol/agua y etanol/agua.

Como alternativa, la aminación reductora del aldehído, 2-(4-formil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21), con *N*-metilamina produce la amina, 2-(4-*N*-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (24). Esta aminación reductora se consigue combinando 2-(4-formil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21) en diclorometano con *N*-metilamina en tetrahidrofurano (THF), ácido acético y triacetoxiborohidruro sódico. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente. Otros agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro sódico.

El grupo protector de aminopiridinio se retira de la 2-(4-*N*-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (24) por tratamiento con dioxano y cloruro de hidrógeno 6 N a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo. La reacción produce el compuesto de fórmula II, 6-[4-(*N*-metilaminometil)-5-etil-2-metoxifenil]-piridin-2-ilamina (25). Además del cloruro de hidrógeno 6 N, que es el preferido, otros reactivos que pueden usarse en la reacción anterior incluyen hidróxido sódico/metanol e hidróxido de bario/metanol. Además de dioxano, que también es el preferido, otros disolventes que pueden usarse incluyen metanol/agua y etanol/agua.

Los materiales de partida usados en los procedimientos del Esquema 3, cuyas síntesis no se han descrito anteriormente, están disponibles en el mercado, se conocen en la técnica o pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que resultarán evidentes para los especialistas en la técnica.

Los compuestos de fórmulas I y II, y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores, pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica.

En cada una de las reacciones analizadas o ilustradas anteriormente, la presión no es crítica a menos que se indique de otra manera. Las presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas son generalmente aceptables, y la presión ambiente, es decir, aproximadamente 1 atmósfera, se prefiere por conveniencia.

Esta invención se refiere a los compuestos de fórmulas I, II y III, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmulas I, II y III, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se denominan de forma colectiva en este documento "los compuestos activos de la presente invención". Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos por las vías oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión), rectal, intranasal o tópica. En general, estos compuestos se administran más deseablemente en dosis que varían de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1500 mg por día, en dosis únicas o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis por día), aunque necesariamente se darán variaciones dependiendo de las especies, peso y estado del sujeto a tratar y la vía de administración particular elegida. Sin embargo, más deseablemente se emplea un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por día. Independientemente, las variaciones pueden darse dependiendo de la especie de animal a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y el periodo de tiempo e intervalo al que se realiza dicha administración. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichos niveles de dosificación más altos se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para administración durante el día.

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías indicadas anteriormente, y dicha administración puede realizarse en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptable en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, pomadas balsámicas, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse adecuadamente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente el 5,0% a aproximadamente el 70% en peso.

Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes de celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina junto con diversos disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido alginico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los

ES 2 275 917 T3

agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco a menudo son muy útiles para los propósitos de obtención de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina. Los materiales preferidos en relación con esto incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorantes o tintes, y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con dichos diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de este tipo de los mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto activo de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a un pH mayor de 8) si fuera necesario y el diluyente líquido primero se hace isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intra-articular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se consigue fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos activos de la presente invención por vía tópica cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel. Esto puede realizarse mediante cremas, gelatinas, geles, pastas, parches, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Los compuestos activos de la presente invención son útiles como inhibidores de NOS es decir, poseen la capacidad de inhibir la enzima NOS en mamíferos, y por lo tanto pueden funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades mencionados anteriormente en un mamífero que los padezca.

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

Como se ha indicado anteriormente, la inhibición de la actividad de NO sintasa puede determinarse por conversión de [³H]arginina en [³H]citrulina como describen Bredt y Snyder en *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87, 682-685 (1990), pero con una ligera modificación. Específicamente, 10 μ l de lisado enzimático bruto y 10 μ l de [³H]arginina 350 nM se añaden a 100 μ l de tampón que contiene Hepes 10 mM, sacarosa 0,32 M, NADPH 0,75 mM, EDTA 0,1 mM, CaCl₂ 0,63 mM, ditiotreitól 1 mM, calmodulina (CaM) 30 nM, dinucleótido de Flavina y Adenina (FAD) 2 μ M, mononucleótido de Flavina (FMN) 2 μ M, tetrahidrobiopterina (H₄B) 3 μ M y trazas de albúmina de suero bovino en un formato de placas de 96 pocillos. Después de incubación durante 50 minutos a 30°C, los ensayos se terminaron por aplicación a 75 μ l de resina BioRex-70 (forma H+) y se eluyeron con 90 μ l de agua. La [³H]citrulina puede cuantificarse mediante espectroscopía de centelleo líquido del flujo de paso total.

Los compuestos del título de los Ejemplos 1-3 a continuación se ensayaron de acuerdo con el procedimiento anterior y cada uno mostró una CI₅₀ < 1 μ M para la inhibición de NOS neuronal. Específicamente, los compuestos del título de los Ejemplos 1-3 a continuación mostraron los siguientes valores de CI₅₀: Ejemplo 1, 36 nM; Ejemplo 2, 112 nM; y Ejemplo 3, 30 nM.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Se entenderá, sin embargo, que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H RMN) y espectros de resonancia magnética nuclear ¹³C se midieron para las soluciones en deuteriocloroformo (CDCl₃) o en CD₃OD o CD₃SOCD₃ y las posiciones de los picos se expresa en partes por millón (ppm) campo debajo de tetrametilsilano (TMS). Las formas de los picos se denotan de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete, m, multiplete, a, ancho.

Preparación 1

2-etil-5-metoxifenol (2)

En una atmósfera de nitrógeno, 36,70 g (120,4 mmol) de 2-acetil-5-metoxifenol (1) se combinó con 20,13 ml (144,4 mmol) de trietilamina en 150 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y 13,81 ml (144,4 mmol) de cloroformiato de etilo se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 minutos más. Los sólidos blancos resultantes se filtraron. Una solución de 13,64 g (361,1 mmol) de borohidruro sódico en 200 ml de agua se añadió gota a gota al filtrado durante un periodo de 45 minutos a una temperatura de 5-10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La solución resultante se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con éter (1 X 250 ml). La fase éter se extrajo después con hidróxido sódico al 10% (5 X 100 ml). Los extractos básicos combinados se acidificaron

ES 2 275 917 T3

con HCl concentrado y se extrajeron con éter. Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (1 X 100 ml), dil NaHCO₃ (1 X 100 ml) y salmuera (1 X 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo 18,37 g de producto bruto, 2-etil-5-metoxifenol (2), en forma de un aceite incoloro. El producto bruto se usó en la Preparación 2 a continuación.

5 ¹H RMN (CDCl₃): 1,20 (t-3 H; J = 7,26 Hz), 1,87 (s a-1 H), 2,55 (c-2 H), 3,75 (s-3 H), 6,35 (d-1 H, J = 0,5 Hz), 6,44 (dd-1 H), 7,01 (d-1 H, J = 8,3 Hz).

Preparación 2

10 *3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3)*

En una atmósfera de nitrógeno, 18,30 g (120,2 mmol) de 2-etil-2 metoxifenol (2) se disolvieron en 150 ml de acetona. A esta solución se le añadieron 33,24 g (240,5 mmol) de carbonato potásico seguido de 15,02 ml (126,3 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase de acetato de etilo se separó, se lavó con NaOH 1 M (2 X 200 ml) y salmuera (1 X 200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío produciendo 29,70 g de 3-benciloxi-4-etil-1-metoxibenceno (3) bruto. La cromatografía del producto bruto sobre 400 g de gel de sílice 60 (EM Science) usando hexano:acetato de etilo 97:3 produjo 12,62 g (43%) de 3-benciloxi-4-etil-1-metoxi-benceno (3).

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

25 Preparación 3

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

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

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

40 Preparación 4

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

En una atmósfera de nitrógeno, 16,70 g (52,00 mmol) de 5-benciloxi-2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (4) se añadieron a 110 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -78°C, y 22,88 ml (57,19 mmol) de una solución 2,5 M de butil litio se añadió gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos. Después se añadieron 9,73 ml (57,19 mmol) borato de de trietilo, y la reacción se dejó agitar a -78°C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se dejó calentar después a 23°C durante un periodo de 30 minutos y se inactivó con 100 ml de NH₄Cl saturado. El pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 M, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 X 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto en forma de un sólido tostado verdoso. El producto bruto se trituró con hexano y se filtró dando 10,65 g (64%) de ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilbórico (5) en forma de un sólido blanquecino.

55 ¹H RMN (CDCl₃): 1,19 (t-3 H), 2,62 (c-2 H), 3,85 (s, 3 H), 5,13 (s-2 H), 5,77 (s a, 2H), 6,47 (s, 1 H), 7,25-7,59 (m-6 H).

Preparación 5

60 *2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (6)*

En una atmósfera de nitrógeno, 5,00 g (19,91 mmol) de 2-bromo-6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina, 5,98 g (20,91 mmol) de ácido 4-benciloxi-5-etil-2-metoxi-fenilbórico (5), 8,44 g (79,64 mmol) de carbonato sódico y 1,15 g (0,996 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) se combinaron en 90 ml de etanol y 10 ml de agua. La solución se dejó calentar a reflujo durante 64 horas, y después la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo amarillo resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 X 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico,

ES 2 275 917 T3

se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto en forma de un aceite amarillo que cristalizó tras reposar. La recrystalización de este sólido en etanol absoluto dio 6,00 g (73%) de 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxifenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (6) en forma de un sólido tostado.

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

Preparación 6

10 *4-[6-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7)*

En una atmósfera de nitrógeno, 5,90 g (14,30 mmol) de 2-(4-benciloxi-5-etil-2-metoxifenil)-6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina (6) y 27,06 g (429,1 mmol) de formiato amónico se combinaron en 125 ml de metanol y 500 mg de Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono. La suspensión resultante se dejó calentar a reflujo durante 45 minutos. Se añadieron 500 mg de Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono dos veces más, y la suspensión resultante se dejó calentar a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar después a temperatura ambiente y se hizo pasar a través de un lecho corto de celite para retirar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío y el residuo amarillo resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 X 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo 4,52 g (98%) de 4-[6-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7) en forma de un sólido tostado.

25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 1,20 (t-3 H; J = 7,41 Hz), 2,20 (s-6 H), 2,55 (c-2 H; J = 7,41 Hz), 3,82 (s, 3 H), 5,45 (s a-1 H), 5,90 (s-2 H), 6,50 (s, 1 H), 7,04 (dd-1 H; J = 0,99, 7,74 Hz), 7,70 (s-1 H), 7,76-7,91 (m-2 H).

Preparación 7

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

30 En una atmósfera de nitrógeno, 4,50 g (13,96 mmol) de 4-[6-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-piridin-2-il]-6-etil-3-metoxifenol (7) y 11,64 g (167,5 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina se combinaron en 84 ml de etanol y 14 ml de agua. La mezcla resultante se dejó calentar a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar después a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo amarillo resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato sódico diluido (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 X 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto en forma de un sólido pardo. La cromatografía del producto bruto sobre 250 g de gel de sílice 60 (EM Science) usando acetato de etilo:hexano 4:1 produjo 1,86 g (55%) de 4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) en forma de un sólido de color salmón.

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

Preparación 8

45 *6-[4-(terc-butil éster del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxifenil]-piridin-2-ilamina (10)*

En una atmósfera de nitrógeno, 100 mg (0,41 mmol) de 4-(6-Amino-piridin-2-il)-2-etil-5-metoxifenol (8) y 92 mg (0,82 mmol) de t-butóxido potásico se combinaron en 8 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos. 206 mg (0,82 mmol) de *terc*-butil éster del ácido 3-metanosulfoniloxi-azetidino-1-carboxílico en 2 ml de DMSO anhidro se añadieron a la mezcla de reacción, seguido de la adición de 50 mg de yoduro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 18,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar después a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (100 ml), y la solución se lavó con NaOH 1 N (1 X 100 ml) y salmuera (1 X 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío produciendo el producto bruto. El producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice Flash 12M con acetato de etilo al 100%. El producto bruto se concentró después al vacío y volvió a cromatografiarse con metanol del 0 al 3% en diclorometano dando 142 mg (87%) de 6-[4-(*terc*-butil éster del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxifenil]-piridin-2-ilamina (10) en forma de un sólido blanquecino.

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

Ejemplo 1

65 *6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxifenil]-piridin-2-ilamina (11)*

En una atmósfera de nitrógeno, 82 mg (0,21 mmol) de 6-[4-(*terc*-butil éster del ácido 3-azetidinoxi-1-carboxílico)-5-etil-2-metoxifenil]-piridin-2-ilamina (10) y 10 ml de TFA se añadieron a 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío produciendo la amina

ES 2 275 917 T3

bruta. Este producto bruto se repartió entre NaHCO₃ saturado (25 ml) y diclorometano (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Este material se cromatografió sobre una columna de gel de sílice Flash 12M, empezando con el 1% y aumentando hasta el 10% de metanol en diclorometano, dando 26 mg (43%) de 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (11).

5 ¹H RMN (CDCl₃): 1,17 (t-3 H), 2,59 (m-2 H), 3,20 (s a-1 H), 3,76 (s-3 H), 3,80-4,00 (m-4 H), 4,50 (s a-2 H), 5,00 (m-1 H), 6,14 (s-1 H), 6,37 (m-1 H), 7,07 (m-1 H), 7,42 (m-1 H), 7,50 (s-1 H).

Preparación 9

10 *Alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico (13)*

En una atmósfera de nitrógeno, 25 g (0,11 mol) de ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico se disolvieron en 100 ml de THF anhidro. 140 ml (0,14 mol) de borano (1 M en THF) se añadieron a esta solución en un periodo de 1 hora. 15 La reacción se dejó agitar y se interrumpió cuidadosamente con THF:K₂CO₃ saturado 1:1. Se añadió éter y las fases acuosa y orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando 23,0 g (96%) de alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico (13).

20 ¹H RMN (CDCl₃): 2,02 (t-1 H; J = 6,23 Hz), 3,79 (s-3 H), 4,69 (d-2 H; J = 6,23 Hz), 6,70 (dd-1 H; J = 3,12, 8,72 Hz), 7,04 (d-1 H; J = 3,12 Hz), 7,39 (d-1 H; J = 8,72 Hz).

Preparación 10

25 *(2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14)*

En una atmósfera de nitrógeno, 23,0 g (0,11 mol) de alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico (13) se disolvieron en 100 ml de THF anhidro. Se añadieron 14,43 g (0,21 mol) de imidazol, seguido de 17,6 g (0,12 mol) de cloruro de t-butil dimetilsililo. La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió éter y 30 la reacción se diluyó con agua (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con éter (2 X 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando el producto bruto. El producto bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice de 10,16 cm X 15,24 cm (4 pulgadas X 6 pulgadas). Usando éter al 40% en hexano como eluyente dio 33,63 g (96%) de (2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14).

35 ¹H RMN (CDCl₃): 0,12 (s-3 H), 0,12 (s-3 H), 0,96 (s-9 H), 3,78 (s-3 H), 4,67 (s-2 H), 6,64 (m-1 H), 7,14 (d-1 H; J = 3,1 Hz), 7,34 (d-1 H; J = 8,71 Hz).

Preparación 11

40 *Terc-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)-silano (15)*

En una atmósfera de nitrógeno, 33,63 g (0,10 mol) de (2-bromo-5-metoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetil-silano (14), 32,18 g (0,10 mol) de tributilvinil estaño y 4,7 g (0,004 mol) de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) se combinaron 45 en 250 ml de tolueno, y la solución se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄OH al 5% (2 X 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 X 200 ml) y salmuera (1 X 200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío produciendo el producto bruto. El producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, en primer lugar con hexano, después con CHCl₃ al 20% en hexano, y finalmente con CHCl₃ al 40% en hexano dando 25,0 g (89%) de terc-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)-silano (15).

50 ¹H RMN (CDCl₃): 0,10 (s-6 H), 0,95 (s-9 H), 3,81 (s-3 H), 4,77 (s-2 H), 5,18 (dd-1 H; J = 11,0, 1,45 Hz), 5,52 (dd-1 H; J = 17,45, 1,45 Hz), 6,77 (m-2 H), 7,05 (d-1 H; J = 2,70 Hz), 7,40 (d-1 H; J = 8,51 Hz).

Preparación 12

Terc-butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (16)

25,0 g (0,0899 mol) de terc-butil-dimetil-(2-vinil-5-metoxi-benciloxi)-silano (15) se disolvieron en 100 ml de acetato de etilo y se pusieron en un frasco Parr de 1 l. Se añadieron 1,93 g (0,0084 mol) de catalizador (PtO₂) y la 60 solución se puso a 0,21 MPa (30 psi) de hidrógeno durante 25 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de celite y se concentró al vacío produciendo el producto bruto. El producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con CHCl₃ al 40% en hexano dando 24,85 g (99%) de terc-butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (16).

65 ¹H RMN (CDCl₃): 0,11 (s-6 H), 0,95 (s-9 H), 1,18 (t-3 H; J = 7,68 Hz), 2,52 (m-2 H), 3,79 (s-3 H), 4,72 (s-2 H), 6,75 (m-1 H), 7,06 (m-2 H).

ES 2 275 917 T3

Preparación 13

Terc-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (17)

5 En una atmósfera de nitrógeno, 24,85 g (0,0885 mol) de *terc*-butil-dimetil-(2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (16) y 15,77 g (0,0885 mmol) de NBS se combinaron en 500 ml de tetracloruro de carbono, seguido de la adición de 100 g de gel de sílice 60 (EM Science). La reacción se dejó agitar durante 16 horas en ausencia de luz. La mezcla de reacción se filtró y el gel de sílice se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con diclorometano (1 X 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 M (2 X 300 ml), NaHSO₃ diluido (1 X 200 ml) y salmuera (1 X 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo *terc*-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (17) bruto. El *terc*-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (17) bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con CHCl₃ al 20% en hexano dando 19,70 g (62%) de *terc*-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (17).

15 ¹H RMN (CDCl₃): 0,10 (s-6 H), 0,94 (s-9 H), 1,16 (t-3 H; J = 7,68 Hz), 2,47 (m-2 H), 3,87 (s-3 H), 4,67 (s-2 H), 7,09 (s-1 H), 7,29 (s-1 H).

Preparación 14

Terc-butil-dimetil-(4-ácido bórico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (18)

20 En una atmósfera de nitrógeno, 10,00 g (0,027 mol) de *terc*-butil-dimetil-(4-bromo-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (17) se añadieron a 250 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -78°C, y 12,25 ml (0,031 mol) de una solución 2,5 M de butil litio se añadieron gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, y después la temperatura se elevó a -30°C. 5,21 ml (0,031 mol) de borato de trietilo se añadieron a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a 23°C durante un periodo de 2 horas y se inactivó con 100 ml de NH₄Cl saturado. El pH se ajustó a 5,0 con HCl 1 M, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 X 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío dando 9,0 g (100%) de *terc*-butil-dimetil-(4-ácido bórico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (18) bruto que se usó directamente en la Preparación 14.

¹H RMN (CDCl₃): 0,12 (s-6 H), 0,96 (s-9 H), 1,18 (t-3 H), 2,51(m-2 H), 3,90 (s-3 H), 4,76 (s-2 H), 7,12 (s-1 H), 7,25 (s-1 H), 7,57 (s-1 H).

Preparación 15

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

40 En una atmósfera de nitrógeno, 6,49 g (0,025 mol) de 2-bromo-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)piridina, 9,0 g (0,027 mol) de *terc*-butil-dimetil-(4-ácido bórico-2-etil-5-metoxi-benciloxi)-silano (18), 10,6 g (0,10 mol) de carbonato sódico y 5,85 g (0,005 mol) de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) se combinaron en 180 ml de etanol y 20 ml de agua. La solución se dejó calentar a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío. El residuo amarillo resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 X 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo 2-(4-*terc*-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (19) bruta. La 2-(4-*terc*-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (19) bruta se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con éter al 20% en hexano dando 13,93 g de 2-(4-*terc*-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (19) aún bruta que se usó directamente en la Preparación 15.

50 ¹H RMN (CDCl₃): 0,13 (s-6 H), 0,96 (s-9 H), 1,21 (t-3 H; J = 7,48 Hz), 1,32 (s-9 H), 2,57(m-2 H), 3,83 (s-3 H), 4,78 (s-2 H), 7,19 (s-1 H), 7,46 (s-1 H), 7,52 (m-1 H), 7,68 (t-1 H), 8,07 (s a-1 H), 8,12 (dd-1 H; J = 0,83, 8,10 Hz).

Preparación 16

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

60 En una atmósfera de nitrógeno, 76,34 ml (0,76 mol) de TBAF 1 M en THF se añadieron a una solución en THF (100 ml) que contenía 13,93 g de 2-(4-*terc*-butildimetilsililoximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (19) bruta. La solución se dejó agitar durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío. El residuo resultante se repartió entre éter (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 X 100 ml) y salmuera (1 X 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo 3,88 g (35% para tres etapas) de 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (20) en forma de un semisólido blanco. La 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(*N*-2,2-dimetilpropamido)-piridina (20) se lavó con éter y se secó.

ES 2 275 917 T3

¹H RMN (CDCl₃): 1,19 (t-3 H), 1,35 (s-9 H), 2,60 (c-2 H; J = 7,47 Hz), 3,12 (t-1 H; J = 6,22 Hz), 3,67 (s-3 H), 4,73 (m-2 H), 6,90 (s-1 H), 7,36 (s-1 H), 7,41 (dd-1 H; J = 0,83, 7,47 Hz), 7,70 (t-1 H; J = 8,09 Hz), 8,22 (dd-1 H; J = 0,83, 8,30 Hz), 8,52 (s-1 H).

5 Preparación 17

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

En una atmósfera de nitrógeno, 1,98 g (2,28 mmol) de MnO₂ se añadieron a una solución en tolueno (50 ml) que contenía 1,56 g (4,56 mmol) de 2-(4-hidroximetil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (20). La solución se dejó agitar durante 18 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió después y se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto. El producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con éter al 20% en hexano seguido de éter al 50% en hexano dando 1,29 g (83%) de 2-(4-formil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21).

¹H RMN (CDCl₃): 1,19 (t-3 H), 1,34 (s-9 H), 2,60 (c-2 H; J = 7,48 Hz), 3,89 (s-3 H), 7,46 (s-1 H), 7,56 (dd-1 H; J = 0,83, 7,69 Hz), 7,63 (s-1 H), 7,73 (t-1 H; J = 7,69 Hz), 8,05 (s a-1 H), 8,22 (dd-1 H; J = 0,83, 8,30 Hz), 10,35 (s-1 H).

Preparación 18

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

En una atmósfera de nitrógeno, 330 mg (0,97 mmol) de 2-(4-formil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21), 3 ml (6,00 mmol) de N,N-dimetilamina 2 M en THF, 390 mg (1,84 mmol) de triacetoxiborohidruo sódico y 120 µl (1,94 mmol) de ácido acético se combinaron en diclorometano (5 ml). La solución se dejó agitar durante 5 horas a 23°C. La mezcla de reacción se lavó después con NaOH 1 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto. El producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con metanol al 10% en diclorometano dando 367 mg (100%) de 2-(4-N,N-dimetilaminometil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (22).

¹H RMN (CDCl₃): 1,20 (t-3 H), 1,31 (s-9 H), 2,30 (s-6 H), 2,69 (c-2 H; J = 7,48 Hz), 3,48 (s-2 H), 3,83 (s-3 H), 7,08 (s-1 H), 7,48-7,52 (m-2 H), 7,69 (t-1 H), 8,10 (s a-1 H), 8,15 (d-1 H; J = 8,30 Hz).

Ejemplo 2

40 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (23)

En una atmósfera de nitrógeno, 367 mg (0,97 mmol) de 2-(4-N,N-dimetilaminometil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (22) y 10 ml de HCl 6 N se combinaron en 10 ml de dioxano. La reacción se dejó calentar a reflujo con agitación durante 16 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con NaOH 1 M hasta que la solución se hizo básica. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto. El producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 80% en hexano seguido de metanol al 10% en diclorometano dando 137 mg (49%) de 6-[4-(N,N-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxifenil]-piridin-2-ilamina (23).

¹H RMN (CDCl₃): 1,19 (t-3 H), 2,25 (s-6 H), 2,66 (c-2 H; J = 7,68 Hz), 3,41 (s-2 H), 3,82 (s-3 H), 4,41 (s a-2 H), 6,42 (d-1 H; J = 8,10 Hz), 6,99 (s-1 H), 7,14 (d-1 H; J = 7,48 Hz), 7,43-7,49 (m-2 H).

Preparación 19

55 2-(4-N-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (24)

En una atmósfera de nitrógeno, 830 mg (2,44 mmol) de 2-(4-formil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (21), 12,2 ml (24,4 mmol) de N-metilamina 2 M en THF y 979 mg (4,62 mmol) de triacetoxiborohidruo sódico se combinaron en diclorometano (25 ml). La solución resultante se agitó durante 12 horas. Se añadieron 1,82 ml (32,9 mmol) de ácido acético, seguido de otros 979 mg (4,62 mmol) de triacetoxiborohidruo sódico. La solución se dejó agitar durante 12 horas más a 23°C. La mezcla de reacción se lavó después con NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto. El producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con metanol al 5-10% en diclorometano dando 551 mg (64%) de 2-(4-N-metilaminometil-5-etil-2-metoxifenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (24).

ES 2 275 917 T3

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

5 Ejemplo 3

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

10 En una atmósfera de nitrógeno, 550 mg (1,55 mmol) de 2-(4-N-metilaminometil-5-etil-2-metoxi-fenil)-6-(N-2,2-dimetilpropamido)-piridina (24) y 30 ml de HCl 6 N se combinaron en 30 ml de dioxano. La reacción se dejó calentar a reflujo con agitación durante 48 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con NaOH 1 N hasta que la solución se hizo básica. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío produciendo el producto bruto. El
15 producto bruto se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 80% en hexano, seguido de metanol al 10%-15% en diclorometano, dando 290 mg (69%) de 6-[4-(N-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina (25).

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

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

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

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

10 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(*N,N*-dimetilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(*N*-metilaminometil)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 6-[4-(3-azetidinoxi)-5-etil-2-metoxi-fenil]-piridin-2-ilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 6. Una composición farmacéutica para tratar una afección seleccionada entre el grupo constituido por migraña, enfermedades inflamatorias, apoplejía, dolor agudo, crónico y neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, lesión por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada con SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y adicciones químicas, emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, traumatismo craneal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), síntomas de abstinencia y tolerancia inducida por la morfina, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, lesión aguda de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer en un mamífero, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 7. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para tratar una afección seleccionada entre el grupo constituido por migraña, enfermedades inflamatorias, apoplejía, dolor agudo, crónico y neuropático, choque hipovolémico, choque traumático, lesión por reperfusión, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque séptico, esclerosis múltiple, demencia asociada con SIDA, enfermedades neurodegenerativas, toxicidad neuronal, enfermedad de Alzheimer, dependencias y adicciones químicas, emesis, epilepsia, ansiedad, psicosis, traumatismo craneal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), síntomas de abstinencia y tolerancia inducida por la morfina y, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, artritis reumatoide, ovulación, cardiomiopatía dilatada, lesión aguda de la médula espinal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, glaucoma, degeneración macular, neuropatía diabética, nefropatía diabética y cáncer en un mamífero.

45

50

55

60

65