

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación: 85003399 00000000 Folios: 147
Fecha (AMD): 2005-01-18 16:35:40
Trámite: 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS DECOACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**Dirección: **100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**Nacionalidad o Domicilio: **Montvale, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**Lugar de Constitución: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**Dirección: **CARRERA 9 No. 93-09**Teléfono: **610 74 80** Fax: **610 07 06**E-mail: **mail@alvarocastellanos.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número **39'779.654** TPA **70.819**

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **RICHARD A. SCHUMACHER; ALLEN HOPPER; ASHOK TEHIM**Dirección: **16 Dorothy Drive, Monroe, NY 10950, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA; 29 Dean Street, Glen Rock, NJ 07452, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA; 246 N. Walnut Street, Ridgewood, NJ 07450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**Nacionalidad o Domicilio **ESTADOUNIDENSE; ESTADOUNIDENSE; CANADIENSE**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2003/022401

Fecha

18/07/2003

Publicación Internacional No.

WO 2004/009557

Fecha

29/01/2004

⑥

Título (54)

**"COMPUESTOS DE 6-AMINO-1H-INDAZOL Y 4-AMINO BENZOFURANO
COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4"**

⑦

Clasificación Internacional (51)

**C07D 231/56, 401/12, 405/14, 407/04, A61K 31/416, 31/343,
A61P 25/28, 29/00, 37/08**

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐**US****19/07/2002****60/396.726**

⑨

Comprobante de pago No.

05-3.572

Fecha

Enero 17 de 2005

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

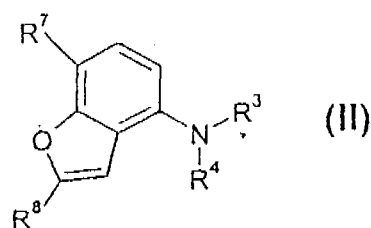
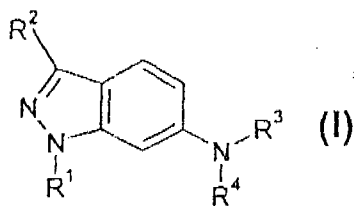
10

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, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ 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 12x12
- ☐ 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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 3,572
FECHA : ENERO 17 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05003299 00000000 Folios: 147
Fecha (AMD): 2005-01-18 14:35:41
Trmite : 611 TOT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

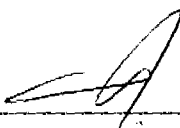
XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8892218	17/01/2005	6,118,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	443,000.00
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	886,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

d 4

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por la sociedad **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió la sociedad **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**, con domicilio en **100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**, debidamente legalizado por Apostilla, bajo el No. **A183911** el día **14 de Octubre de 2003**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, en Colombia, para: **"COMPUESTOS DE 6-AMINO-1H-INDAZOL Y 4-AMINO BENZOFURANO COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4"**.

Del Señor Jefe,

Acepto

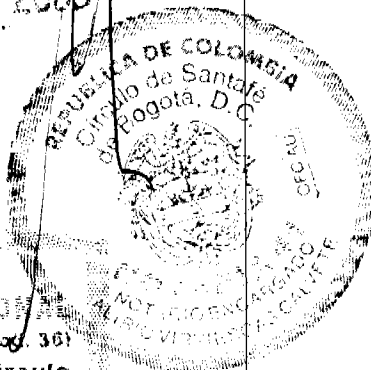

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

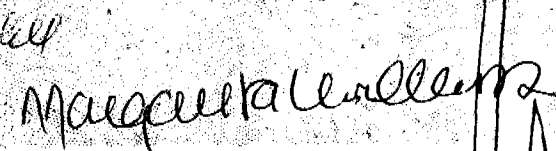

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 – 6107480

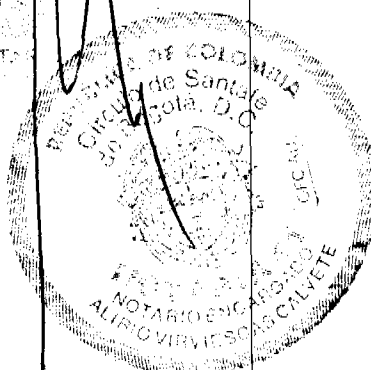
Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/4964-FNPCT

AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1983, art. 1 mod. 36)
 Ante mí Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 de esta ciudad compareció personalmente:
Ximena Castellanos Abandono
 Identificado con C.C. *39 773 330*
 expedida en: *Uaque* y tarjeta profesio-
 nal de abogado(a) No. *58236* del Consejo
 Superior de la Judicatura, con documento di-
 fuso *Sup. Ind. Comercio*
 y declaró que la firma puesta en este escrito es
 suya.

 Firma del declarante
 En Bogotá D.C. a **18 ENE 2005**
 AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1983, art. 1 mod. 36)
 Ante mí Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 de esta ciudad compareció personalmente:
Margareta Castellanos Abandono
 Identificado con C.C. *39 779 654*
 expedida en: *Uaque* y tarjeta profesio-
 nal de abogado(a) No. *70819* del Consejo
 Superior de la Judicatura, con documento di-
 fuso *Sup. Ind. Comercio*
 y declaró que la firma puesta en este escrito es
 suya.

 Firma del declarante
 En Bogotá D.C. a **18 ENE 2005**
 AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



COLOMBIA

PODER

El (los)

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Domiciliados en

100 Philips Parkway, Montvale,
NJ 07645, Estados Unidos de América

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la
Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad
Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para
que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas
de los órdenes administrativo, contencioso - administrativo y
judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y
gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de
licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad,
medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales,
administrativos o contencioso - administrativos que
promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Septiembre 10, 2003

en Montvale, N.J.

por MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
Gardiner F.H. Smith

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Of

100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645 USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS A.
attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogotá- Colombia,
to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for
which purpose we authorize the said attorneys to represent us
before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of
trademarks, service, collective and defensive marks, and of
designations of origin; the deposit of trade names and
ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil, criminal and
administrative suits related to those rights; actions and
suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of
attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of
court.

Given and signed this 10th SEPT, 2003

in MONTVALE, NJ

by

name GARDINER F.H. SMITH

Title VICE PRESIDENT, BUSINESS DEVELOPMENT

(Notary shall execute on the other side)

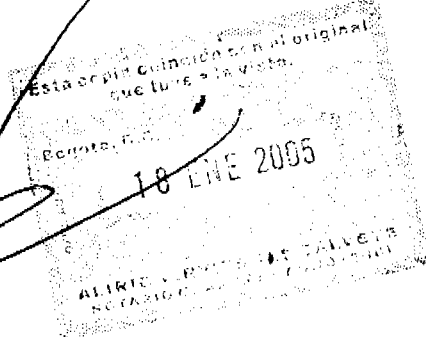
(Consular legalization or apostille is required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co



CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 10 de Sept. del año 2003
compareció (eron) personalmente
Gardiner F.H. Smith

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Certifico :

a) Que MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de EE.UU.A.

- b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645,
Estados Unidos de América
- c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.
- d) Que el Sr. Gardiner F.H. SMITH
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto* Poder

(Ciudad) Montvale,

(Estado) Nueva Jersey

Hoy 10 del mes de Septiembre del 2003

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 10th day of SEPT. of 2003
personally appeared

GARDINER F.H. SMITH

whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

I certify:

a) That *MEMORY PHARMACEUTICALS CORP.*

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of the United
States of America

- b) That the domicile of said Corporation/Company is 100
Philips Parkway, Montvale, NJ 07645 USA
- c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.
- d) That Mr. *GARDINER F.H. SMITH*
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*:

(City) *MONTVALE*

(State) *NEW JERSEY*

this 10 day of SEPT. of the year 2003

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

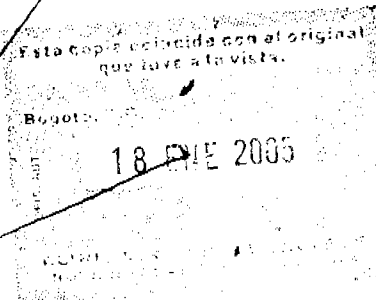
Gale R. Cataraso
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 1-17-2006

Gale R. Cataraso

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsat.net.co



APOSTILLE

4880-FNPCT

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GALE R CATARASO
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GALE R CATARASO, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A183911
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac

18 SEP 2005

-----TRADUCCION OFICIAL No. 03-11-02-----

de un documento escrito en INGLES, el cual lleva para su identificación el sello y firma de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia.-----

(Anexos a un poder otorgado por Memory Pharmaceuticals Corp.)

(fdo) ilegible

Gale R. Cataraso

Notario Público de New Jersey

Mi comisión vence 1-17-2006 (Sello en relieve)

APOSTILLA

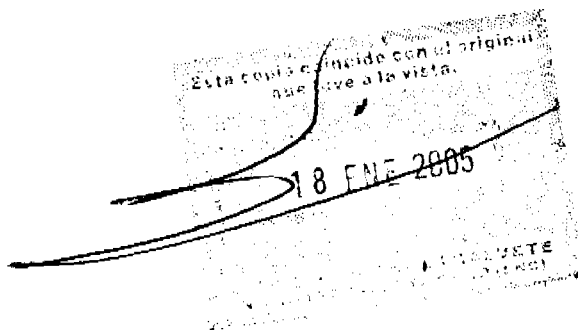
(CONVENCION DE LA HAYA DE OCTUBRE 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR: GALE R. CATARASO
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: GALE R. CATARASO, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DIA 14 DE OCTUBRE DE 2003
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A183911
9. SELLO:
10. FIRMA:

(fdo) John E. McCormac



DORA
TRADUCTORA
RES. 2755/68
RES. 01144/97

Don Dupre

1846

9 9

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Noviembre 6, 2003

ANA DUCHE DE ARCE
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
RES. 0270/03 del 11/07/03
RES. 00000000000000000000

Esta copia coincide con el original
que tuvo a la vista.

18 ENE 2005

VERIFICADO
(10/10/05)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 January 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/009557 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 231/56,
401/12, 405/14, 407/04, A61K 31/416, 31/343, A61P
25/28, 29/00, 37/08

(74) Agents: ZELANO, Anthony, J. et al.; Millen, White, Ze-
lano & Branigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza 1, Suite
1400, 2200 Clarendon Boulevard, Arlington, VA 22201
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/022401

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

(22) International Filing Date: 18 July 2003 (18.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/396,726 19 July 2002 (19.07.2002) US

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): MEM-
ORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
[US/US]; 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645 (US).

(72) Inventors; and

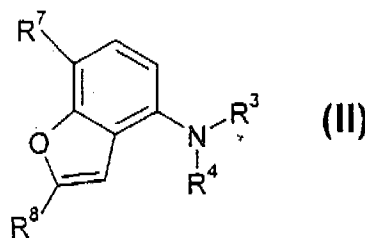
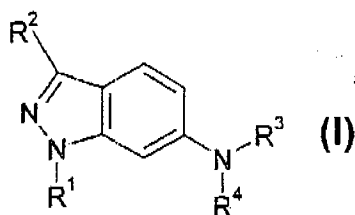
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): SCHUMACHER,
Richard, A. [US/US]; 16 Dorothy Drive, Monroe, NY
10950 (US). HOPPER, Allan, T. [US/US]; 29 Dean Street,
Glen Rock, NJ 07452 (US). TEHMI, Ashok [CA/US]; 246
N. Walnut Street, Ridgewood, NJ 07450 (US).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: 6-AMINO-1H-INDAZOLE AND 4-AMINO BENZOFURAN COMPOUNDS AS PHOSPHODIESTERASE 4
INHIBITORS



(57) Abstract: PDE4 inhibition is achieved by novel compounds, e.g., aminoindazole and aminobenzofuran analogs. The com-
pounds of the present invention are of Formulas I and II; wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁷ and R⁸ are as defined herein.

WO 2004/009557 A1

WO 2004/009557

6-AMINO-1H-INDAZOLE AND 4-AMINO BENZOFURAN COMPOUNDS AS PHOSPHODIESTERASE
4 INHIBITORS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/396,726, filed July 19, 2002. This application is related to application Serial No. 10/051,309 and its provisional applications, Serial No. 60/262,651, filed January 22, 2001, Serial No. 60/267,196, filed February 8, 2001, and Serial No. 60/306,140, filed July 14, 2001, their disclosures being hereby incorporated by reference in their entirety.

Field Of The Invention

The present invention relates generally to the field of phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme inhibition. More specifically this invention relates to selective PDE4 inhibition by novel compounds, e.g., aminoindazole and aminobenzofuran analogs, methods of preparing such compounds, compositions containing such compounds, and methods of use thereof.

Background Of The Invention

The cyclic nucleotide specific phosphodiesterases (PDEs) represent a family of enzymes that catalyze the hydrolysis of various cyclic nucleoside monophosphates (including cAMP and cGMP). These cyclic nucleotides act as second messengers within cells, and as messengers, carry impulses from cell surface receptors having bound various hormones and neurotransmitters. PDEs act to regulate the level of cyclic nucleotides within cells and maintain cyclic nucleotide homeostasis by degrading such cyclic mononucleotides resulting in termination of their messenger role.

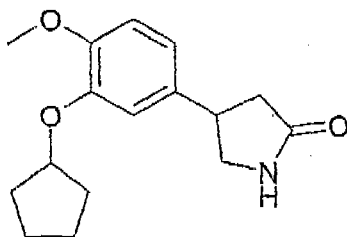


12 12

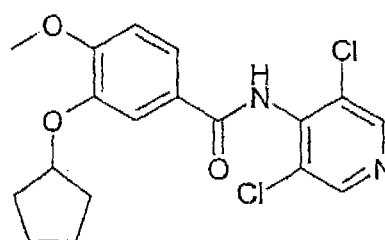
PDE enzymes can be grouped into eleven families according to their specificity toward hydrolysis of cAMP or cGMP, their sensitivity to regulation by calcium, calmodulin or cGMP, and their selective inhibition by various compounds. For example, PDE 1 is stimulated by Ca^{2+} /calmodulin. PDE 2 is cGMP-dependent, and is found in the heart and adrenals. PDE 3 is cGMP-dependent, and inhibition of this enzyme creates positive inotropic activity. PDE 4 is cAMP specific, and its inhibition causes airway relaxation, antiinflammatory and antidepressant activity. PDE 5 appears to be important in regulating cGMP content in vascular smooth muscle, and therefore PDE 5 inhibitors may have cardiovascular activity. Since the PDEs possess distinct biochemical properties, it is likely that they are subject to a variety of different forms of regulation.

PDE4 is distinguished by various kinetic properties including low Michaelis constant for cAMP and sensitivity to certain drugs. The PDE4 enzyme family consists of four genes, which produce 4 isoforms of the PDE4 enzyme designated PDE4A, PDE4B, PDE4C, and PDE4D [See: Wang et al., Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, *Biochem Biophys. Res. Comm.*, 234, 320-324 (1997)] In addition, various splice variants of each PDE4 isoform have been identified.

PDE4 isoenzymes are localized in the cytosol of cells and are unassociated with any known membranous structures. PDE4 isoenzymes specifically inactivate cAMP by catalyzing its hydrolysis to adenosine 5'-monophosphate (AMP). Regulation of cAMP activity is important in many biological processes, including inflammation and memory. Inhibitors of PDE4 isoenzymes such as rolipram, piclamilast, CDP-840 and ariflo are powerful antiinflammatory agents and therefore may be useful in treating diseases where inflammation is problematic such as asthma or arthritis. Further, rolipram improves the cognitive performance of rats and mice in learning paradigms.



rolipram



piclamilast

In addition to such compounds as rolipram, xanthine derivatives such as pentoxifylline, denbufylline, and theophylline inhibit PDE4 and have received considerable attention of late for their cognition enhancing effects. cAMP and cGMP are second messengers that mediate cellular responses to many different hormones and neurotransmitters. Thus, therapeutically significant effects may result from PDE inhibition and the resulting increase in intracellular cAMP or cGMP in key cells, such as those located in the nervous system and elsewhere in the body.

Rolipram, previously in development as an anti-depressant, selectively inhibits the PDE4 enzyme and has become a standard agent in the classification of PDE enzyme subtypes. Early work in the PDE4 field focused on depression and inflammation, and has subsequently been extended to include indications such as dementia. [see "The PDE IV Family Of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes," John A. Lowe, III, et al., *Drugs of the Future* 1992, 17(9):799-807 for a general review). Further clinical developments of rolipram and other first-generation PDE4 inhibitors were terminated due to the side effect profile of these compounds. The primary side effect in primates is emesis, while the primary side effects in rodents are testicular degranulation, weakening of vascular smooth muscle, psychotropic effects, increased gastric acid secretion and stomach erosion.

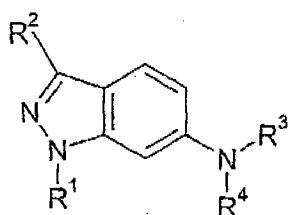
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel compounds, e.g., aminoindazole and aminobenzofuran analogs, that inhibit PDE4 enzymes, and especially have improved side effect profiles, e.g., are relatively non-emetic, (e.g., as compared to the previously discussed prior art compounds). Preferably, the compounds selectively inhibit PDE4 enzymes. The compounds of this invention at the same time facilitate entry into cells, especially cells of the nervous system

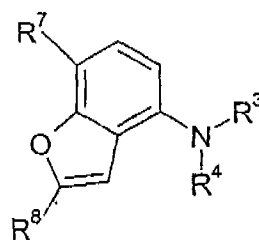
Still further, the present invention provides methods for synthesizing compounds with such activity and selectivity as well as methods of (and corresponding pharmaceutical compositions for) treating a patient, e.g., mammals, including humans, requiring PDE inhibition, especially PDE4 inhibition, for a disease state that involves elevated intracellular PDE 4 levels or decreased cAMP levels, e.g., involving neurological syndromes, especially those states associated with memory impairment, most especially long term memory impairment, as where such memory impairment is due in part to catabolism of intracellular cAMP levels by PDE 4 enzymes, or where such memory impairment may be improved by effectively inhibiting PDE4 enzyme activity.

In a preferred aspect, the compounds of the invention improve such diseases by inhibiting PDE4 enzymes at doses which do not induce emesis.

The present invention includes compounds of Formulas I and II:



I



II

wherein

R¹ is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof (e.g., cyclopentyl), or

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl (e.g., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof (e.g., tetrahydrofuranyl, pyridyl, thienyl, pyrazinyl, quinoliny, isoquinoliny, pyrimidinyl, imidazolyl, thiazolyl, etc.),

R^2 is H, or

alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, cyano, and/or C_{1-4} -alkoxy (e.g., CH_3 , C_2H_5 , CHF_2 , CF_3 , etc.), and one or more $-CH_2CH_2-$ groups can be replaced in each case by $-CH=CH-$ or $-C\equiv C-$,

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4} -alkoxy, or combinations thereof (e.g., methyl, ethyl, propyl, etc.),

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C_{1-4} -alkoxy, cyano or combinations thereof (e.g., cyclohexenylmethyl, etc.),

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms,

arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF_3O , nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl (e.g., benzyl, phenethyl, phenpropyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, trifluoromethyl, benzyl, methylenedioxybenzyl, etc.), or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof (e.g., pyridylmethyl, pyridylpropyl, methylpyridylmethyl, chloropyridylmethyl, dichloropyridylmethyl, thienylmethyl, thiazolylmethyl, quinolinylmethyl, isoquinolinylmethyl, piperidinylmethyl, furanylmethyl, imidazolylmethyl, methylimidazolylmethyl, pyrrolylmethyl, etc.);

R⁴ is H,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF₃, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, 2-(heterocycle)tetrazole-5-yl (eg., 2-(2-tetrahydropyranyl)tetrazole-5-yl), hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy (eg. *tert*-butyldimethylsilyloxy), R⁵-L-, or combinations thereof (e.g., substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, and biphenyl, such as phenyl, methylphenyl, chlorophenyl, fluorophenyl, vinylphenyl, cyanophenyl, methylenedioxophenyl, ethylphenyl, dichlorophenyl, carboxyphenyl, ethoxycarbonylphenyl, dimethylphenyl, hydroxymethylphenyl, nitrophenyl, aminophenyl, etc.), or

18-18

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl (eg., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy (eg. *tert*-butyldimethylsilyloxy), R⁵-L-, or combinations thereof (e.g., pyridyl, thienyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thiazolyl, etc.);

R⁵ is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, oxo, or combinations thereof (e.g., methyl, ethyl, propyl, etc.),

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms (e.g., dimethylamino, etc.),

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof (e.g., cyclohexenylmethyl, etc.), cycloalkyl having 3 to 10, preferably 3 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof (e.g., cyclopentyl),

19 19

cycloalkylalkyl having 4 to 16, preferably 4 to 12 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl (e.g., hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, (e.g., substituted or unsubstituted phenyl and naphthyl, methylphenyl, chlorophenyl, fluorophenyl, vinylphenyl, cyanophenyl, methylenedioxophenyl, ethylphenyl, dichlorophenyl, carboxyphenyl, ethoxycarbonylphenyl, dimethylphenyl, hydroxymethylphenyl, nitrophenyl, aminophenyl, etc.),

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl (e.g., benzyl, phenethyl, phenpropyl, methylbenzyl, methoxybenzyl, trifluoromethyl, benzyl, methylenedioxybenzyl, etc.),

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or

substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl (eg, hydroxymethyl), hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl (e.g., tert-butyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl), cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof (e.g., pyridyl, thienyl, pyrazinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thiazolyl, etc.), or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof (e.g., pyridylmethyl, pyridylpropyl, methylpyridylmethyl, etc.);

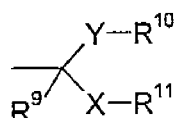
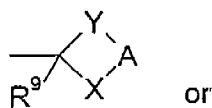
L is a single bond or a divalent aliphatic radical having up to 8 carbon atoms wherein one or more -CH₂- groups are each optionally replaced by -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -NR⁶-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO-, -NR⁶CO-, -CONR⁶-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH- (e.g., -O-, CH₂-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -CH₂CH₂CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-O-, -SO₂-NH-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂CH₂CH₂-SO₂-NH-, -CONHSO₂-, etc.);

R⁶ is H,

alkyl having 1 to 8, preferably 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, oxo, or combinations thereof (e.g., methyl, ethyl, propyl, etc.);

R⁷ is alkoxy or alkylthio, in each case having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (e.g., CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

R⁸ is -CO-C₁₋₄-alkyl which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (e.g., CH₃, CHF₂, CF₃, etc.), or is



R⁹ is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched, and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (e.g., CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

R¹⁰ is alkyl having 1 to 6 carbon atoms, which is branched or unbranched, and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (e.g., CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

R¹¹ is alkyl having 1 to 6 carbon atoms, which is branched or unbranched, and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (e.g., CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

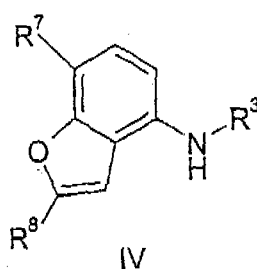
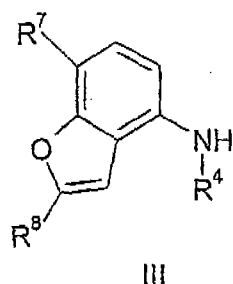
X and Y are each independently O or S, and

A is alkylene having 2 to 7 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen;

wherein in Formula I both of R³ and R⁴ are other than H and in Formula II at least one of R³ and R⁴ is other than H; and

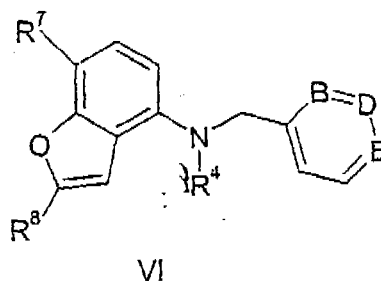
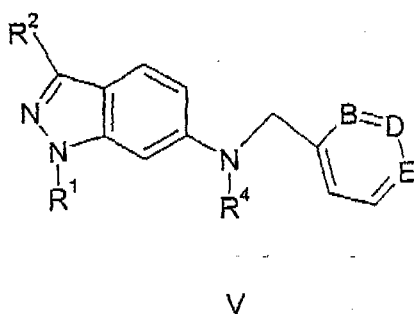
pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a genus of novel compounds according to the formulas III and IV:



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 and R^8 are as defined above. The compounds of this subgenus of Formulae I and II not only have PDE4 inhibitory activity, but also are useful as intermediates for preparing compounds of Formula II in which R^3 and R^4 are both other than H.

In addition, preferred compounds of Formulae I and II are those of subformulas V and VI



wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^7 and R^8 are as defined in Formulae I and II and one of B, D and E is N and the others are C. Preferably, D is N. Also, R^4 is preferably pyridyl or phenyl which in each case is substituted or unsubstituted.

In accordance with a further aspect of the invention the compounds of formulae I and II are selected from the following compounds:

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-phenyl-N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-phenyl-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-cyanophenyl)-N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-acetylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

1-Cyclopentyl-6-[N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]-1H-aminoindazole,

2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(4-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-phenyl-N-(4-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
1-Cyclopentyl-6-(N-phenyl-N-(3-pyridylmethyl))aminoindazole,
1-Cyclopentyl-6-(N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminoindazole,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-(N-(4-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl))-aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-phenyl-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-cyanophenyl)-N-(4-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(4-acetylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
6-Amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-6-[N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]amino-1H-indazole,
1-Cyclopentyl-3-ethyl-6-[N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]amino-1H-indazole,
2-Acetyl-7-methoxy-N-(4-phenylsulfonylaminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzofuran,
and
pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein optically active compounds can be in the form of their separate enantiomers or mixtures thereof, including racemic mixtures.

75 25

The compounds of the present invention are effective in inhibiting, or modulating the activity of PDE4 in animals, e.g., mammals, especially humans. These compounds exhibit neurological activity, especially where such activity affects cognition, including long term memory. These compounds will also be effective in treating diseases where decreased cAMP levels are involved. This includes but is not limited to inflammatory diseases. These compounds may also function as antidepressants, or be useful in treating cognitive and negative symptoms of schizophrenia.

Assays for determining PDE inhibiting activity as well as selectivity of PDE 4 inhibiting activity and selectivity of inhibiting PDE 4 isoenzymes are known within the art. See, e.g., U.S. Patent No. 6,136,821, the disclosure of which is incorporated herein by reference

According to a further aspect of the invention there are provided compounds useful as intermediates for the production of the PDE4 inhibitors described herein (e.g., PDE4 inhibitors of Formulas I and II) and/or useful for the synthesis of radio-labeled analogs of the PDE4 inhibitors with in this application.

Thus, there are provided intermediate compounds which correspond to compounds of Formulas I and II, wherein R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as previously defined for Formulas I and II, but R^1 or R^7 is H, *tert*-butyldimethylsilyl-, or a suitable phenolic or indazolyl protecting group. Suitable protecting groups are described, for example, in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. These intermediates are also useful for the synthesis of radio-labeled compounds, such as where R^7 is $^3\text{H}_3\text{CO}$ -, $^2\text{H}_3\text{CO}$ -, $^{14}\text{CH}_3$ - or $^{11}\text{CH}_3$ -, for example by removing the protecting group and reacting the resultant compound in which R^1 or R^7 is H with suitable radio-labeled reagents.

Such radio-labeled compounds are useful for determining compound tissue distribution in animals, in PET imaging studies, and for in vivo, ex vivo, and in vitro binding studies.

As previously described, compounds according to formula III, wherein R^4 , R^7 and R^8 are as previously described are useful intermediates for the production of compounds according to formula II where in R^3 is other than H.

Also, as previously described, compounds according to formula IV, wherein R^3 , R^7 and R^8 are as previously described are useful intermediates for the production of compounds according to formula II where in R^4 is other than H.

Halogen herein refers to F, Cl, Br, and I. Preferred halogens are F and Cl.

Alkyl, as a group or substituent per se or as part of a group or substituent (e.g., alkylamino, trialkylsilyloxy, aminoalkyl, hydroxyalkyl), means a straight-chain or branched-chain aliphatic hydrocarbon radical having 1 to 12 carbon atoms, preferably 1 to 8 carbon atoms, especially 1 to 4 carbon atoms. Suitable alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, and dodecyl. Other examples of suitable alkyl groups include 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, ethylmethylpropyl, trimethylpropyl, methylhexyl, dimethylpentyl, ethylpentyl, ethylmethylbutyl, dimethylbutyl, and the like.

Substituted alkyl groups are alkyl groups as described above which are substituted in one or more positions by halogens, oxo, hydroxyl, C_{1-4} -alkoxy and/or cyano. Halogens are preferred substituents, especially F and Cl.

Alkoxy means alkyl-O- groups and alkoxyalkoxy means alkyl-O-alkyl-O- groups in which the alkyl portions are in accordance with the previous discussion. Suitable alkoxy and

alkoxyalkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, hexoxy, heptoxy, octoxy methoxymethoxy ethoxymethoxy, propoxymethoxy, and methoxyethoxy. Preferred alkoxy groups are methoxy and ethoxy. Similarly, alkoxycarbonyl means alkyl -O-CO- in which the alkyl portion is in accordance with the previous discussion. Examples include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, and tert-butoxycarbonyl.

Cycloalkyl means a monocyclic, bicyclic or tricyclic nonaromatic saturated hydrocarbon radical having 3 to 10 carbon atoms, preferably 3 to 8 carbon atoms, especially 3 to 6 carbon atoms. Suitable cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, norbornyl, 1-decalin, adamant-1-yl, and adamant-2-yl. Other suitable cycloalkyl groups include spiro[2.1]pentyl, bicyclo[2.1.0]pentyl, bicyclo[3.1.0]hexyl, spiro[2.4]heptyl, spiro[2.5]octyl, bicyclo[5.1.0]octyl, spiro[2.6]nonyl, bicyclo[2.2.0]hexyl, spiro[3.3]heptyl, bicyclo[4.2.0]octyl, and spiro[3.5]nonyl. Preferred cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl. The cycloalkyl group can be substituted, for example, substituted by halogens and/or alkyl groups.

Cycloalkylalkyl refers to cycloalkyl-alkyl radicals in which the cycloalkyl and alkyl portions are in accordance with previous discussions. Suitable examples include cyclopropylmethyl and cyclopentylmethyl.

Aryl, as a group or substituent per se or as part of a group or substituent, refers to an aromatic carbocyclic radical containing 6 to 14 carbon atoms, preferably 6 to 12 carbon atoms, especially 6 to 10 carbon atoms. Suitable aryl groups include phenyl, naphthyl and biphenyl. Substituted aryl groups include the above-described aryl groups which are substituted one or more times by, for example, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy,

ethylenedioxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, carboxy, cyano, acyl, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, and phenoxy

Arylalkyl refers to an aryl-alkyl-radical in which the aryl and alkyl portions are in accordance with the previous descriptions. Suitable examples include benzyl, 1-phenethyl, 2-phenethyl, phenpropyl, phenbutyl, phenpentyl, and naphthylmethyl.

Heteroaryl refers to an aromatic heterocyclic group having one or two rings and a total number of 5 to 10 ring atoms wherein at least one of the ring atoms is a heteroatom. Preferably, the heteroaryl group contains 1 to 3, especially 1 or 2, hetero-ring atoms which are selected from N, O and S. Suitable heteroaryl groups include furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dithialyl, oxathialyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazinyl, isoxazinyl, oxathiazinyl, oxadiazinyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, thionaphthenyl, isothionaphthenyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, purinyl, benzopyranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, and benzoxazinyl, e.g., 2-thienyl, 3-thienyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolinyl, and 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolinyl.

Substituted heteroaryl refers to the heteroaryl groups described above which are substituted in one or more places by, for example, halogen, aryl, alkyl, alkoxy, carboxy, methylene, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, and dialkylamino.

Heterocycles include heteroaryl groups as described above as well as non-aromatic cyclic groups containing at least one hetero-ring atom, preferably selected from N, S and O, for example, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, and pyrrolidinyl.

29 29

Heterocycle-alkyl refers to a heterocycle-alkyl-group wherein the heterocyclic and alkyl portions are in accordance with the previous discussions. Suitable examples are pyridylmethyl, thienylmethyl, pyrimidinylmethyl, pyrazinylmethyl, and isoquinolinylmethyl.

Partially unsaturated carbocyclic structures are non-aromatic monocyclic or bicyclic structures containing 5 to 14 carbon atoms, preferably 6 to 10 carbon atoms, wherein the ring structure(s) contains at least one C=C bond. Suitable examples are cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, tetrahydronaphthenyl and indan-2-yl.

Alkenyl refers to straight-chain or branched-chain aliphatic radicals containing 2 to 12 carbon atoms in which one or more -CH₂-CH₂- structures are each replaced by -CH=CH-. Suitable alkenyl groups are ethenyl, 1-propenyl, 2-methylethenyl, 1-butene, 2-butene, 1-pentenyl, and 2-pentenyl.

Alkynyl refers to straight-chain or branched-chain aliphatic radicals containing 2 to 12 carbon atoms in which one or more -CH₂-CH₂- structures are each replaced by -C≡C-. Suitable alkynyl groups are ethynyl, propynyl, 1-butyne, and 2-butyne.

Acyl refers to alkanoyl radicals having 1 to 13 carbon atoms in which the alkyl portion can be substituted by halogen, alkyl, aryl and/or alkoxy, or aroyl radicals having 7 to 15 carbon atoms in which the aryl portion can be substituted by, for example, halogen, alkyl and/or alkoxy. Suitable acyl groups include formyl, acetyl, propionyl, butanoyl and benzoyl.

Substituted radicals preferably have 1 to 3 substituents, especially 1 to 2 substituents.

In the compounds of Formula I, R¹ can be an alkyl group having preferably 2 to 4 carbon atoms which is optionally substituted by halogen, preferably fluorine or chlorine.

R¹ can also preferably be cycloalkyl, particularly cyclopentyl or cyclohexyl.

R² is preferably H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, especially C₂H₅.

R^3 is preferably hydrogen, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, or n-butyl), arylalkyl (e.g., substituted or unsubstituted benzyl, phenethyl, and phenpropyl), or a heteroarylalkyl group (e.g., substituted or unsubstituted pyridylmethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, pyrrolylmethyl, pyrimidinylmethyl, thiazolylmethyl, isoquinolinylmethyl and quinolinylmethyl). Preferred substituents for aryl and heteroaryl portions of R^3 are F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , and CN. In particular, R^3 is preferably pyridylmethyl.

R^4 is preferably aryl, or heteroaryl, especially phenyl, naphthyl, biphenyl, furanyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridyl, quinolinyl, and isoquinolinyl, which in each case is unsubstituted or is substituted one or more times. Preferred substituents are OH, F, Cl, CF_3 , alkyl (such as methyl or ethyl), alkoxy (such as methoxy and ethoxy), CN, vinyl, CH_2OH , $CONHOH$, $CONH_2$, methylenedioxy, $COOH$, and combinations thereof. For example, R^4 can be phenyl substituted by halogen, $COOH$ and/or CN.

In addition, when R^4 is aryl, especially, phenyl, preferred substituents include R^5-L- , e.g., R^5- , R^5-O- , R^5-CO- , $R^5-NH-CO-$, R^5-SO_2-NH- , $R^5-SO_2-NH-alkylene-O-$, $NH_2-alkyl-NH-CO-$, $R^5-alkylene-NH-CO-$, $alkyl-CO-NH-alkyl-$ as well as methyl, ethyl, Cl, F, CN, OCH_3 , CF_3 , amino, nitro, $HOCH_2$ and $COOH$.

When R^4 is aryl substituted by R^5-SO_2-NH- it is preferably a substituted phenyl group and R^5 is preferably methyl, ethyl, propyl or phenyl.

When R^4 is aryl substituted by $R^5-SO_2-NH-alkylene-O-$ it is preferably a substituted phenyl. In such cases, R^5 is preferably methyl, ethyl, propyl or phenyl and alkylene is preferably $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ or $-CH_2CH_2CH_2-$.

When R^4 is aryl substituted by R^5-L- it is preferably substituted phenyl. In such cases, preferred R^5 groups include phenyl, tetrazolyl, oxazinyl, piperazinyl, methylpiperazinyl, pyridyl,

31 31

methypyridyl, pyrrolinyl, methylpynoliny, piperadiny, or methylpiperadiny, and L is preferably a single bond, -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, or -CONHSO₂-

R⁷ is preferably alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, e.g., CH₃ or C₂H₅.

R⁸ is preferably -CO-C₁₋₄-alkyl, e.g., -COCH₃.

R⁹ is preferably -CH₃.

X and Y are preferably both O or S, especially O.

A is preferably -CH₂CH₂-.

In addition, preferred PDE4 inhibitors in accordance with the invention are compounds described by subformulas Ia to IIe which correspond to formulas I and II but exhibit the following preferred groups:

Ia R³ is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

R⁴ is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.

Ib R¹ is cycloalkyl; and

R² is H or C₂H₅.

Ic R¹ is cycloalkyl;

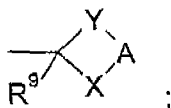
R² is H or C₂H₅;

R³ is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

R⁴ is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted

Id R¹ is cyclopentyl;

- R^2 is H or C_2H_5 ;
- R^3 is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and
- R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.
- Ie R^1 is cyclopentyl;
- R^2 is H or C_2H_5 ;
- R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted; and
- R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.
- If R^1 is cyclopentyl;
- R^2 is H or C_2H_5 ;
- R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted; and
- R^4 is phenyl which is substituted or unsubstituted
- Iia R^3 is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and
- R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.
- Iib R^7 is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;
- R^8 is $COCH_3$ or



R^9 is $-CH_3$;

X and Y are both O or S; and

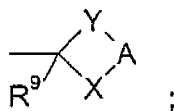
A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

IIc R^3 is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted;

R^7 is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;

R^8 is COCH_3 or



R^9 is $-\text{CH}_3$;

X and Y are both O or S; and

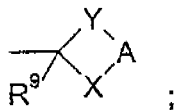
A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

IId R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted;

R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted;

R^7 is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;

R^8 is COCH_3 or



R^9 is $-\text{CH}_3$;

X and Y are both O or S; and

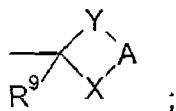
A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

IIf R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted;

R⁴ is phenyl which is substituted or unsubstituted;

R⁷ is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;

R⁸ is COCH₃ or



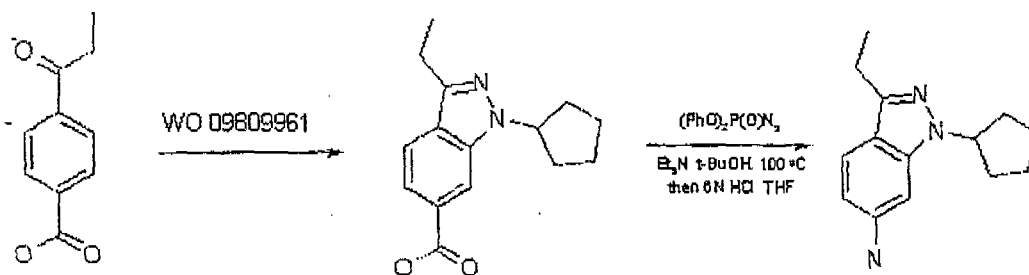
R⁹ is -CH₃;

X and Y are both O or S; and

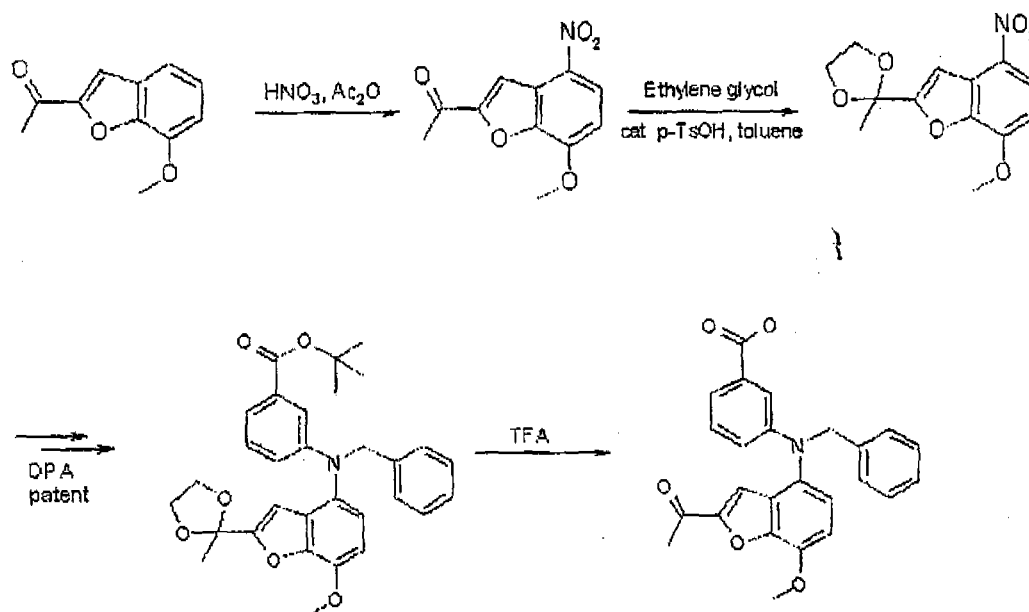
A is -CH₂CH₂-.

Preferred aspects include pharmaceutical compositions comprising a compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, another active agent as discussed below; a method of inhibiting a PDE4 enzyme, especially an isoenzyme, e.g., as determined by a conventional assay or one described herein, either *in vitro* or *in vivo* (in an animal, e.g., in an animal model, or in a mammal or in a human); a method of treating neurological syndrome, e.g., loss of memory, especially long-term memory, cognitive impairment or decline, memory impairment, etc. a method of treating a disease state modulated by PDE4 activity, in a mammal, e.g., a human, e.g., those mentioned herein

The compounds of the present invention may be prepared conventionally. All starting materials are known or can be conventionally prepared from known starting materials. Some of the processes which can be used are described below.



Starting material 6-amino-1-cyclopentyl-3-ethylindazole can be synthesized from the corresponding 6-carboxy-1-cyclopentyl-3-ethylindazole by a Curtius rearrangement. The starting 6-carboxy-1-cyclopentyl-3-ethylindazole can be prepared by methods common in the art (see, e.g., WO 098/09961). Alternatively, starting 6-amino-1-cyclopentyl-3-ethylindazoles can be synthesized by amination of 6-halo-1-cycloalkyl-3-ethylindazole or reduction of 6-nitro-1-cycloalkyl-3-ethylindazole. The indazole scaffold can be prepared by several methods common to the art, such as by reaction of cycloalkylhydrazine with 2,4-difluoropropiophenone.



36 38

Starting benzofurans are either commercially available or can be synthesized according literature methods by intramolecular aldol condensation of appropriately substituted beta-ketoethers of salicylaldehydes (see Strategies for Organic Drug Synthesis and Design, Daniel Lednicer, Ed., 1998, John Wiley and Sons, Inc. Chapter 10 pp. 286-289). Nitration of 2-acetyl-7-methoxybenzofuran with nitric acid in acetic anhydride provides 2-acetyl-7-methoxy-4-nitrobenzofuran. (in the above scheme, DPA patent refers to U.S. patent application Serial No. 10/051,309).

Protection of the carbonyl group with a suitable base stable protecting group such as a dioxane or dioxolane provides the desired starting 4-nitrobenzofurans. See also WO 99/40085 and WO 99/37640

One of ordinary skill in the art will recognize that some of the compounds of Formulas I and II can exist in different geometrical isomeric forms. In addition, some of the compounds of the present invention possess one or more asymmetric carbon atoms and are thus capable of existing in the form of optical isomers, as well as in the form of racemic or nonracemic mixtures thereof, and in the form of diastereomers and diastereomeric mixtures *inter alia*. All of these compounds, including *cis* isomers, *trans* isomers, diastereomeric mixtures, racemates, nonracemic mixtures of enantiomers, and substantially pure and pure enantiomers, are within the scope of the present invention. Substantially pure enantiomers contain no more than 5% w/w of the corresponding opposite enantiomer, preferably no more than 2%, most preferably no more than 1%.

The optical isomers can be obtained by resolution of the racemic mixtures according to conventional processes, for example, by the formation of diastereoisomeric salts using an optically active acid or base or formation of covalent diastereomers. Examples of appropriate

acids are tartaric, diacetyltartaric, dibenzoyltartaric, ditoluoyltartaric and camphorsulfonic acid. Mixtures of diastereoisomers can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical and/or chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. The optically active bases or acids are then liberated from the separated diastereomeric salts. A different process for separation of optical isomers involves the use of chiral chromatography (e.g., chiral HPLC columns), with or without conventional derivation, optimally chosen to maximize the separation of the enantiomers. Suitable chiral HPLC columns are manufactured by Diacel, e.g., Chiracel OD and Chiracel OJ among many others, all routinely selectable. Enzymatic separations, with or without derivitization, are also useful. The optically active compounds of Formulae I and II can likewise be obtained by chiral syntheses utilizing optically active starting materials.

In addition, one of ordinary skill in the art will recognize that the compounds can be used in different enriched isotopic forms, e.g., enriched in the content of ^2H , ^3H , ^{11}C and/or ^{14}C .

The present invention also relates to useful forms of the compounds as disclosed herein, such as pharmaceutically acceptable salts and prodrugs of all the compounds of the present invention. Pharmaceutically acceptable salts include those obtained by reacting the main compound, functioning as a base, with an inorganic or organic acid to form a salt, for example, salts of hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methane sulfonic acid, camphor sulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, succinic acid and citric acid. Pharmaceutically acceptable salts also include those in which the main compound functions as an acid and is reacted with an appropriate base to form, e.g., sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, and choline salts. Those skilled in the art will further recognize that acid addition salts of the claimed compounds may be prepared by reaction of the compounds with the appropriate inorganic or

organic acid via any of a number of known methods. Alternatively, alkali and alkaline earth metal salts are prepared by reacting the compounds of the invention with the appropriate base via a variety of known methods.

The following are further examples of acid salts that can be obtained by reaction with inorganic or organic acids: acetates, adipates, alginates, citrates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, butyrates, camphorates, digluconates, cyclopentanepropionates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, fumarates, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxy-ethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, nicotines, 2-naphthalenesulfonates, oxalates, palmoates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, picrates, pivalates, propionates, succinates, tartrates, thiocyanates, tosylates, mesylates and undecanoates.

Preferably, the salts formed are pharmaceutically acceptable for administration to mammals. However, pharmaceutically unacceptable salts of the compounds are suitable as intermediates, for example, for isolating the compound as a salt and then converting the salt back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent. The free base can then, if desired, be converted to a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

The compounds of the invention can be administered alone or as an active ingredient of a formulation. Thus, the present invention also includes pharmaceutical compositions of compounds of Formulas I or II containing, for example, one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Numerous standard references are available that describe procedures for preparing various formulations suitable for administering the compounds according to the invention. Examples of potential formulations and preparations are contained, for example, in the

Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., as well as Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

In view of their high degree of PDE4 inhibition, the compounds of the present invention can be administered to anyone requiring or desiring PDE4 inhibition, and/or enhancement of cognition. Administration may be accomplished according to patient needs, for example, orally, nasally, parenterally (subcutaneously, intravenously, intramuscularly, intrasternally and by infusion), by inhalation, rectally, vaginally, topically, locally, transdermally, and by ocular administration.

Various solid oral dosage forms can be used for administering compounds of the invention including such solid forms as tablets, gelcaps, capsules, caplets, granules, lozenges and bulk powders. The compounds of the present invention can be administered alone or combined with various pharmaceutically acceptable carriers, diluents (such as sucrose, mannitol, lactose, starches) and excipients known in the art, including but not limited to suspending agents, solubilizers, buffering agents, binders, disintegrants, preservatives, colorants, flavorants, lubricants and the like. Time release capsules, tablets and gels are also advantageous in administering the compounds of the present invention.

Various liquid oral dosage forms can also be used for administering compounds of the invention, including aqueous and non-aqueous solutions, emulsions, suspensions, syrups, and elixirs. Such dosage forms can also contain suitable inert diluents known in the art such as water and suitable excipients known in the art such as preservatives, wetting agents, sweeteners, flavorants, as well as agents for emulsifying and/or suspending the compounds of the invention.

40 40

The compounds of the present invention may be injected, for example, intravenously, in the form of an isotonic sterile solution. Other preparations are also possible.

Suppositories for rectal administration of the compounds of the present invention can be prepared by mixing the compound with a suitable excipient such as cocoa butter, salicylates and polyethylene glycols. Formulations for vaginal administration can be in the form of a pessary, tampon, cream, gel, paste, foam, or spray formula containing, in addition to the active ingredient, such suitable carriers as are known in the art.

For topical administration the pharmaceutical composition can be in the form of creams, ointments, liniments, lotions, emulsions, suspensions, gels, solutions, pastes, powders, sprays, and drops suitable for administration to the skin, eye, ear or nose. Topical administration may also involve transdermal administration via means such as transdermal patches.

Aerosol formulations suitable for administering via inhalation also can be made. For example, for treatment of disorders of the respiratory tract, the compounds according to the invention can be administered by inhalation in the form of a powder (e.g., micronized) or in the form of atomized solutions or suspensions. The aerosol formulation can be placed into a pressurized acceptable propellant.

The compounds can be administered as the sole active agent or in combination with other pharmaceutical agents such as other agents used in the treatment of cognitive impairment and/or in the treatment of psychosis, e.g., other PDE4 inhibitors, calcium channel blockers, cholinergic drugs, adenosine receptor modulators, amphoteric NMDA-R modulators, mGluR modulators, and cholinesterase inhibitors (e.g., donepezil, rivastigmine, and glanthanamine). In such combinations, each active ingredient can be administered either in accordance with their usual dosage range or a dose below its usual dosage range.

71 47

The present invention further includes methods of treatment that involve inhibition of PDE4 enzymes. Thus, the present invention includes methods of selective inhibition of PDE4 enzymes in animals, e.g., mammals, especially humans, wherein such inhibition has a therapeutic effect, such as where such inhibition may relieve conditions involving neurological syndromes, such as the loss of memory, especially long-term memory. Such methods comprise administering to an animal in need thereof, especially a mammal, most especially a human, an inhibitory amount of a compound, alone or as part of a formulation, as disclosed herein.

The condition of memory impairment is manifested by impairment of the ability to learn new information and/or the inability to recall previously learned information. Memory impairment is a primary symptom of dementia and can also be a symptom associated with such diseases as Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, HIV, cardiovascular disease, and head trauma as well as age-related cognitive decline.

Dementias are diseases that include memory loss and additional intellectual impairment separate from memory. The present invention includes methods for treating patients suffering from memory impairment in all forms of dementia. Dementias are classified according to their cause and include: neurodegenerative dementias (e.g., Alzheimer's, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease), vascular (e.g., infarcts, hemorrhage, cardiac disorders), mixed vascular and Alzheimer's, bacterial meningitis, Creutzfeld-Jacob Disease, multiple sclerosis, traumatic (e.g., subdural hematoma or traumatic brain injury), infectious (e.g., HIV), genetic (down syndrome), toxic (e.g., heavy metals, alcohol, some medications), metabolic (e.g., vitamin B12 or folate deficiency), CNS hypoxia, Cushing's disease, psychiatric (e.g., depression and schizophrenia), and hydrocephalus.

12 42

The present invention includes methods for dealing with memory loss separate from dementia, including mild cognitive impairment (MCI) and age-related cognitive decline. The present invention includes methods of treatment for memory impairment as a result of disease. In another application, the invention includes methods for dealing with memory loss resulting from the use of general anesthetics, chemotherapy, radiation treatment, post-surgical trauma, and therapeutic intervention.

The compounds may be used to treat psychiatric conditions including schizophrenia, bipolar or manic depression, major depression, and drug addiction and morphine dependence. These compounds may enhance wakefulness. PDE4 inhibitors can be used to raise cAMP levels and prevent neurons from undergoing apoptosis. PDE4 inhibitors are also known to be anti-inflammatory. The combination of anti-apoptotic and anti-inflammatory properties make these compounds useful to treat neurodegeneration resulting from any disease or injury, including stroke, spinal cord injury, neurogenesis, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and multiple systems atrophy (MSA).

Thus, in accordance with a preferred embodiment, the present invention includes methods of treating patients suffering from memory impairment due to, for example, Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multi-infarct dementia and other neurological conditions including acute neuronal diseases, as well as HIV and cardiovascular diseases, comprising administering an effective amount of a compound according to Formula I or II or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention can also be used in a method of treating patients suffering from disease states characterized by decreased NMDA function, such as schizophrenia.

The compounds can also be used to treat psychosis characterized by elevated levels of PDE 4, for example, various forms of depression, such as manic depression, major depression, and depression associated with psychiatric and neurological disorders

As mentioned, the compounds of the invention also exhibit anti-inflammatory activity. As a result, the inventive compounds are useful in the treatment of a variety of allergic and inflammatory diseases, particularly disease states characterized by decreased cyclic AMP levels and/or elevated phosphodiesterase 4 levels. Thus, in accordance with a further embodiment of the invention, there is provided a method of treating allergic and inflammatory disease states, comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I or II or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Such disease states include: asthma, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), atopic dermatitis, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, vernal conjunctivitis, eosinophilic granuloma, psoriasis, inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, septic shock, ulcerative colitis, Crohn's disease, reperfusion injury of the myocardium and brain, chronic glomerulonephritis, endotoxic shock, adult respiratory distress syndrome, cystic fibrosis, arterial restenosis, arteriosclerosis, keratosis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, pyresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, chronic obstructive airways disease, chronic obstructive pulmonary disease, toxic and allergic contact eczema, atopic eczema, seborrheic eczema, lichen simplex, sunburn, pruritis in the anogenital area, alopecia areata, hypertrophic scars, discoid lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, follicular and wide-area pyoderminas, endogenous and exogenous acne, acne rosacea, Beghet's disease, anaphylactoid purpura nephritis, inflammatory bowel disease, leukemia, multiple sclerosis, gastrointestinal diseases, autoimmune diseases and the like.

11 4

PDE4 inhibitors for treating asthma, chronic bronchitis, psoriasis, allergic rhinitis, and other inflammatory diseases, and for inhibiting tumor necrosis factor are known within the art. See, e.g., WO 98/58901, JP-11-18957, JP 10-072415, WO 93/25517, WO 94/14742, US 5,814,651, and US 5,935,9778. These references also describe assays for determining PDE4 inhibition activity, and methods for synthesizing such compounds. The entire disclosures of these documents are hereby incorporated by reference.

PDE4 inhibitors may be used to prevent or ameliorate osteoporosis, as an antibiotic, for treatment of cardiovascular disease by mobilizing cholesterol from atherosclerotic lesions, to treat rheumatoid arthritis (RA), for long-term inhibition of mesenchymal-cell proliferation after transplantation, for treatment of urinary obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia, for suppression of chemotaxis and reduction of invasion of colon cancer cells, for treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL), for inhibition of uterine contractions, to attenuate pulmonary vascular ischemia-reperfusion injury (IRI), for corneal hydration, for inhibition of IL-2R expression and thereby abolishing HIV-1 DNA nuclear import into memory T cells, for augmentation of glucose-induced insulin secretion, in both the prevention and treatment of colitis, and to inhibit mast cell degranulation.

The compounds of the present invention can be administered as the sole active agent or in combination with other pharmaceutical agents such as other agents used in the treatment of cognitive impairment and/or in the treatment of psychosis, e.g., other PDE4 inhibitors, calcium channel blockers, cholinergic drugs, adenosine receptor modulators, amphotericin NMDA-R modulators, mGluR modulators, and cholinesterase inhibitors (e.g., donepezil, rivastigmine, and galanthamine). In such combinations, each active ingredient can be administered either in accordance with their usual dosage range or a dose below their usual dosage range.

15 45

The dosages of the compounds of the present invention depend upon a variety of factors including the particular syndrome to be treated, the severity of the symptoms, the route of administration, the frequency of the dosage interval, the particular compound utilized, the efficacy, toxicology profile, pharmacokinetic profile of the compound, and the presence of any deleterious side-effects, among other considerations.

The compounds of the invention are typically administered at dosage levels and in a mammal customary for PDE4 inhibitors such as those known compounds mentioned above. For example, the compounds can be administered, in single or multiple doses, by oral administration at a dosage level of, for example, 0.01-100 mg/kg/day, preferably 0.1-70 mg/kg/day, especially 0.5-10 mg/kg/day. Unit dosage forms can contain, for example, 0.1-50 mg of active compound. For intravenous administration, the compounds can be administered, in single or multiple dosages, at a dosage level of, for example, 0.001-50 mg/kg/day, preferably 0.001-10 mg/kg/day, especially 0.01-1 mg/kg/day. Unit dosage forms can contain, for example, 0.1-10 mg of active compound.

In carrying out the procedures of the present invention it is of course to be understood that reference to particular buffers, media, reagents, cells, culture conditions and the like are not intended to be limiting, but are to be read so as to include all related materials that one of ordinary skill in the art would recognize as being of interest or value in the particular context in which that discussion is presented. For example, it is often possible to substitute one buffer system or culture medium for another and still achieve similar, if not identical, results. Those of skill in the art will have sufficient knowledge of such systems and methodologies so as to be able, without undue experimentation, to make such substitutions as will optimally serve their purposes in using the methods and procedures disclosed herein.

No 46

The entire disclosures of all applications, patents and publications, cited above and below, and of U.S. Provisional Application No 60/396,726, filed July 19, 2002, are hereby incorporated by reference.

Examples

The present invention will now be further described by way of the following non-limiting examples. In applying the disclosure of these examples, it should be kept clearly in mind that other and different embodiments of the methods disclosed according to the present invention will no doubt suggest themselves to those of skill in the relevant art.

In the foregoing and in the following examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius; and, unless otherwise indicated, all parts and percentages are by weight.

EXAMPLE 1

6-Amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-1H-indazole

To a mixture of 1-cyclopentyl-3-ethyl-1H-indazole-6-carboxylic acid (258 mg) and triethylamine (0.56 mL) in *t*-butanol (1 mL) was added diphenylphosphoryl azide (0.33 mL). The mixture was stirred at 100 °C for 4h, then partitioned between water (25 mL) and ether (25 mL). The ether layer was collected, dried (MgSO₄), and passed through a plug of silica. The silica was washed with an additional 25 mL of ether and the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (5 mL) and 6N aq. HCL (1 mL) was added and the mixture was stirred for 18h. Ether (25 mL) and water (25 mL) were added and the ether layer was collected, dried (MgSO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to yield 0.14 g of 6-amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-1H-indazole (59% yield). ¹H NMR

(300 MHz) δ 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.74 (p, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.86 (br, 2H), 2.95 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.3-1.8 (m, 6H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.37 (t, $J=7.7$ Hz, 3H).

EXAMPLE 2

1-Cyclopentyl-3-ethyl-6-[N-(3-pyridylmethyl)]amino-1H-indazole

To a mixture of 3-pyridinecarboxaldehyde (106 mg, 1.0 mol) in methanol (50 mL) was added 6-amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-1H-indazole (240 mg, 1.05 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (2.0 mg). The reaction mixture was stirred for 4h. The flask was then cooled to 0 °C and sodium borohydride (0.09g, 2.3 mmol) was added portion-wise over 4h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 16h with stirring. TLC indicated the reaction was complete (1:3 hex:EA). The solvent was evaporated and diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated to yield the desired product. ^1H NMR (300 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.68 (p, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.55 (br, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.90 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.1-1.8 (m, 6H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.7$ Hz, 3H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above in Example 2.

1-Cyclopentyl-6-(3-pyridylmethyl)aminoindazole,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran, and

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran.

EXAMPLE 3

6-Amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-6-[N-3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl]-N-(3-pyridylmethyl)amino-1H-indazole

To a 10 mL oven dried, argon flushed flask was added in the following order 0.06 g (0.61 mmol) of NaOtBu, 36 mg of Pd₂dba₃, 2.0 mL of toluene, 0.014 mL of P(tBu)₃, and a 2.0 mL solution of 140 mg (0.436 mmol) of 6-amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-N-(3-pyridylmethyl)-1H-indazole in toluene. With stirring, 310 mg (1.5 mmol) of tert-butyl 3-iodobenzoate was added dropwise and the mixture was stirred for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed twice with H₂O and extracted with 3 x 15 mL of 3N HCl. The combined acid extracts were washed with 15 mL of EtOAc and then carefully neutralized with 6N NaOH to pH greater than 12. The basic solution was extracted with 2 x 15 mL of EtOAc and the combined organic fractions were subsequently washed with 15 mL of H₂O and brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by chromatography over silica gel (Biotage Flash 40M) eluting with 25% EtOAc in hexanes. ¹H NMR (300 MHz) δ 8.65 (br, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.26 (d, J=8.4, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.7-7.5 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.4, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.76 (p, J=7.8 Hz, 1H), 2.96 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.1-1.8 (m, 6H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.34 (t, J=7.7 Hz, 3H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above in Example 3.

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-phenyl-N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

19 49

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-(3-cyanophenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-phenyl-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-(3-cyanophenyl)-*N*-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-(4-acetylphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-(4-carboxyphenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-(4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[*N*-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
1-Cyclopentyl-6-[*N*-phenyl-*N*-(3-pyridylmethyl)]aminoindazole, and
1-Cyclopentyl-6-[*N*-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-*N*-(3-pyridylmethyl)]-1H-aminoindazole.

EXAMPLE 4

6-Amino-1-Cyclopentyl-3-ethyl-6-[N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]amino-1H-indazole

A solution consisting of 170 mg (0.344 mmol) of 6-amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-N-[3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl]-N-(3-pyridylmethyl)-1H-indazole, 3.35 mL of dichloromethane and 0.84 mL of trifluoroacetic acid was stirred at room temperature for 5 hours. The solution was washed with 5.0 mL of H₂O. Then 5.0 mL of H₂O was added and the pH adjusted to 6 by the addition of 10% aqueous NaOH. The combined aqueous layers were extracted with 2 x 5 mL of dichloromethane. The combined dichloromethane extracts were evaporated and the remaining material was purified by flash chromatography over SiO₂ using 10% MeOH in CH₂Cl₂ as eluant. ¹H NMR (300 MHz) δ 8.90 (br, 1H), 8.70 (br, 1H), 8.25 (d, J=8.4, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.4, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.76 (p, J=7.8 Hz, 1H), 2.96 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.7 Hz, 3H).

The following compound was prepared in a similar manner as described above in Example 4.

1-Cyclopentyl-6-[N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminoindazole.

EXAMPLE 5

2-Acetyl-7-methoxy-4-nitrobenzofuran

To a solution of 2-acetyl-7-methoxybenzofuran (4.0 g) in acetic anhydride (50 mL) at 0°C was added 70% nitric acid (1.5 mL) drop-wise. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 3h then poured into ice-cold saturated sodium carbonate (200 mL). Solid sodium carbonate was added carefully with stirring until basic (pH=8). The mixture was

filtered and the solid collected by vacuum filtration. The solid was boiled in 100 mL (methanol) for 1h, then cooled to 0°C and filtered to give 2-acetyl-7-methoxy-4-nitrobenzofuran (2.1g) ¹H NMR (300 MHz) δ 8.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

EXAMPLE 6

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolan-2-yl))-4-nitrobenzofuran

A mixture of 2-acetyl-7-methoxy-4-nitrobenzofuran (2.1 g), ethylene glycol (2 mL), and *p*-toluenesulfonic acid (25 mg) in toluene (50 mL) was warmed to reflux with an attached Dean-Stark apparatus for 18h. The mixture partitioned between sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) and ether (50 mL). The ether layer was collected, washed with water (25 mL) and brine (25 mL), dried (MgSO₄) and concentrated to give pure 7-methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolan-2-yl))-4-nitrobenzofuran (2.1g). ¹H NMR (300 MHz) δ 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.11 (m, 4H), 1.86 (s, 3H).

EXAMPLE 7

4-Amino-7-methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolan-2-yl))-benzofuran

To a suspension of 10% Pd on activated carbon (200 mg) in ethanol (100 mL), under N₂ protection, was added 7-methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolan-2-yl))-4-nitrobenzofuran (6.50 g, 23 mmol). The reaction mixture was degassed under vacuum three times. The reaction mixture was stirred vigorously while hydrogen gas was allowed to flow over the reaction mixture. After 4h the reaction was complete by TLC (5:1 hex:EA). The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the celite was rinsed with additional ethanol. The solvent was removed in vacuo to obtain 5.1g (88% yield) of the title compound as a yellow oil.

EXAMPLE 8

2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminobenzofuran

7-Methoxy-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-(N-3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminobenzofuran, *t*-butyl ester (120 mg) was taken up in CH₂Cl₂ (10 mL) and trifluoroacetic acid (2 mL) was added and the mixture was stirred for 4h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography eluting with a linear gradient from 0%-10% MeOH in EtOAc over 15 min to yield 65 mg of 2-acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)aminobenzofuran. ¹H NMR (300 MHz) δ 11.60 (br, 1H), 8.71 (br, 1H), 8.56 (br, 1H), 7.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

The following compounds were prepared in a similar manner as described above in Example 8.

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-phenyl-N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(3-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-phenyl-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(3-cyanophenyl)-N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-acetylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
and

2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran.

EXAMPLE 9

2-Acetyl-7-methoxy-N-(4-phenylsulfonylaminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzofuran

To a solution of 2-acetyl-7-methoxy-N-(4-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzofuran (416 mg, 1.0 mmol), benzenesulfonamide (200 mg, 1.2 mmol), and DMAP (150 mg, 1.2 mmol) in dichloromethane (5 mL) at room temperature was added EDCI (230 mg, 1.2 mmol) in one portion and the mixture was stirred at room temperature for 16h. The mixture was partitioned between water (25 mL) and EtOAc (25 mL) and the pH was adjusted to 5-6 with 1.0N HCl. The EtOAc was separated, washed with brine (25 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with a linear gradient from 5% to 10% MeOH in EtOAc to give 2-Acetyl-7-methoxy-N-(4-phenylsulfonylaminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzofuran (415 mg). ¹H NMR (300 MHz) δ 8.53 (br, 1H), 8.46 (br, 1H), 8.06 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.8-7.3 (m, 6H), 7.21 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

EXAMPLE 10

In Vitro Measurement of Type 4 Phosphodiesterase Inhibition Activity

Human PDE4 was obtained from baculovirus-infected Sf9 cells that expressed the recombinant enzyme. The cDNA encoding hPDE-4D6 was subcloned into a baculovirus vector. Insect cells (Sf9) were infected with the baculovirus and cells were cultured until protein was

expressed. The baculovirus-infected cells were lysed and the lysate was used as source of hPDE-4D6 enzyme. The enzyme was partially purified using a DEAE ion exchange chromatography. This procedure can be repeated using cDNA encoding other PDE-4 enzymes.

Assay:

Type 4 phosphodiesterases convert cyclic adenosine monophosphate (cAMP) to 5'-adenosine monophosphate (5'-AMP). Nucleotidase converts 5'-AMP to adenosine. Therefore the combined activity of PDE4 and nucleotidase converts cAMP to adenosine. Adenosine is readily separated from cAMP by neutral alumina columns. Phosphodiesterase inhibitors block the conversion of cAMP to adenosine in this assay; consequently, PDE4 inhibitors cause a decrease in adenosine.

Cell lysates (40 μ l) expressing hPDE-4D6 were combined with 50 μ l of assay mix and 10 μ l of inhibitors and incubated for 12 min at room temperature. Final concentrations of assay components were: 0.4 μ g enzyme, 10mM Tris-HCl (pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 3 μ M cAMP, 0.002 U 5'-nucleotidase, and 3×10^4 cpm of [^3H]cAMP. The reaction was stopped by adding 100 μ l of boiling 5mN HCl. An aliquot of 75 μ l of reaction mixture was transferred from each well to alumina columns (Multiplate; Millipore). Labeled adenosine was eluted into an OptiPlate by spinning at 2000 rpm for 2 min; 150 μ l per well of scintillation fluid was added to the OptiPlate. The plate was sealed, shaken for about 30 min, and cpm of [^3H]adenosine was determined using a Wallac Triflux[®].

All test compounds are dissolved in 100% DMSO and diluted into the assay such that the final concentration of DMSO is 0.1%. DMSO does not affect enzyme activity at this concentration.

55 85

A decrease in adenosine concentration is indicative of inhibition of PDE activity. pIC_{50} values were determined by screening 6 to 12 concentrations of compound ranging from 0.1 nM to 10,000 nM and then plotting drug concentration versus ^3H -adenosine concentration. Nonlinear regression software (Assay Explorer[®]) was used to estimate pIC_{50} values.

EXAMPLE 11 (Method A)

Passive Avoidance in Rats, an in vivo Test for Learning and Memory

The test was performed as previously described (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J., and O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204). The apparatus (Model E10-16SC, Coulbourn Instruments, Allentown, PA) consisted of a two-compartment chamber with an illuminated compartment connected to a darkened compartment by a guillotine door. The floor of the darkened compartment consisted of stainless steel rods through which an electric foot-shock could be delivered from a constant current source. All experimental groups were first habituated to the apparatus the day before the start of the experiment. During the training, the rat (Male Sprague-Dawley (Harlan) weighing 250 to 350 g) was placed in the illuminated compartment facing away from the closed guillotine door for 1 minute before the door was raised. The latency for entering the darkened compartment was recorded. After the rat entered the darkened compartment, the door was closed and a 0.5 mA electric shock was administered for 3 seconds. Twenty-four hours later, the rat was administered 0.1 mg/kg MK-801 or saline, 30 minutes prior to the injection of saline or test compound (dosed from 0.1 to 2.5 mg/kg, i.p.), which was 30 minutes before the retention test started. The rat was again placed in the illuminated compartment with the guillotine door open. The latency for entering the darkened compartment was recorded for up to 180 seconds, at which time the trial was terminated.

10 56

All data were analyzed by analyses of variance (ANOVA); individual comparisons were made using Kewman-Keuls tests. Naïve rats required less than 30 seconds, on average, to cross from the illuminated compartment to the darkened compartment. However, 24 hours after the electric shock exposure, most rats pretreated with vehicle did not re-enter the darkened compartment; the average latency was increased up to 175 seconds ($p < 0.001$). Pretreatment with MK-801 (0.1 mg/kg) markedly reduced this latency when compared to the vehicle ($p < 0.001$). This amnesic effect of MK-801 is reversed in a statistically significant manner by actual test compounds in a dose-dependent fashion.

EXAMPLE 11 (Method B)

Radial arm maze task in Rats, an in vivo Test for Learning and Memory

The test was performed as previously described (Zhang, H.-T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J., and O'Donnell, J.M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204). Five days after initial housing, rats (male Sprague-Dawley (Harlan) weighing 250 to 350 g) were placed in the eight-arm radial maze (each arm was 60x10x12 cm high; the maze was elevated 70 cm above the floor) for acclimation for two days. Rats were then placed individually in the center of the maze for 5 minutes with food pellets placed close to the food wells, and then, the next day, in the wells at the end of the arms; 2 sessions a day were conducted. Next, four randomly selected arms were then baited with one pellet of food each. The rat was restricted to the center platform (26 cm in diameter) for 15 seconds and then allowed to move freely throughout the maze until it collected all pellets of food or 10 minutes passed, whichever came first. Four parameters were recorded: 1) working memory errors, i.e., entries into baited arms that had already been visited during the same trial; 2) reference memory errors, i.e., entries into unbaited arms; 3) total arm entries; and 4) the test duration (seconds), i.e., the time spent in the

37 57

collection of all the pellets in the maze. If the working memory error was zero and the average reference memory error was less than one in five successive trials, the rats began the drug tests. MK-801 or saline was injected 15 minutes prior to vehicle or test agent, which was given 45 minutes before the test. Experiments were performed in a lighted room, which contained several extra-maze visual cues.

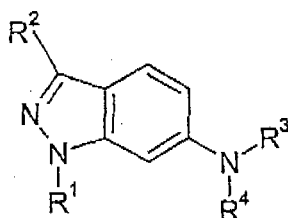
All data were analyzed by analyses of variance (ANOVA); individual comparisons were made using Newman-Keuls tests. Compared to control, MK-801 (0.1 mg/kg, i.p.) increased the frequencies of both working and reference memory errors ($p < 0.01$). This amnesic effect of MK-801 on working memory is reversed in a statistically significant manner by the administration of actual test compounds in a dose-dependent fashion.

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

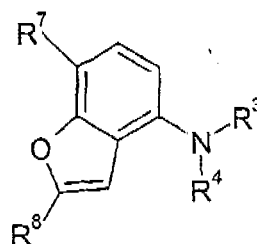
While the invention has been illustrated with respect to the production and of particular compounds, it is apparent that variations and modifications of the invention can be made without departing from the spirit or scope of the invention.

WE CLAIM:

1. A compound of the formula I or II:



I



II

wherein

R¹ is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof, or

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof,

30 59
R² is H, or

alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, cyano, and/or C₁₋₄-alkoxy, and where one or more -CH₂CH₂- groups are optionally replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C-,

R³ is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C₁₋₄-alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C₁₋₄-alkoxy, cyano or combinations thereof,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl

60 60

portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

R⁴ is H,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF₃, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R⁵-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R⁵-L-, or combinations thereof;

R⁵ is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, oxo, or combinations thereof,

alkylamino or dialkylamino wherein each alkyl portion has independently 1 to 8 carbon atoms,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion has 1 to 5 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted, preferably in the carbocyclic portion, one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxy, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof,

cycloalkylalkyl having 4 to 16 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion and/or the alkyl portion one or more times by halogen, oxo, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy or combinations thereof,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl,

arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by

halogen, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof, or

a heterocycle-alkyl group, wherein the heterocyclic portion is saturated, partially saturated or unsaturated, and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and the alkyl portion which is branched or unbranched and has 1 to 5 carbon atoms, the heterocycle-alkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heterocyclic portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

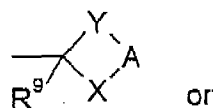
L is a single bond or a divalent aliphatic radical having up to 8 carbon atoms wherein one or more -CH₂- groups are each optionally replaced by -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -NR⁶-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO-, -NR⁶CO-, -CONR⁶-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, or -NHCSNH-;

R⁶ is H,

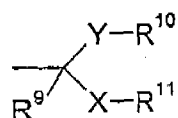
alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, oxo, or combinations thereof;

R⁷ is alkoxy or alkylthio, in each case having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

R⁸ is -CO-C₁₋₄-alkyl which is branched or unbranched and where the alkyl is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, or is



or



R⁹ is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched, and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

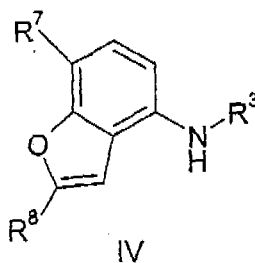
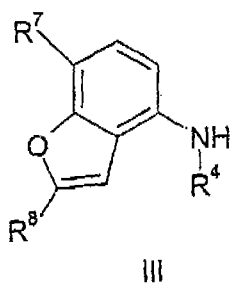
R¹⁰ is alkyl having 1 to 6 carbon atoms, which is branched or unbranched, and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

R¹¹ is alkyl having 1 to 6 carbon atoms, which is branched or unbranched, and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

X and Y are each independently O or S, and

- A is alkylene having 2 to 7 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen;
- wherein in formula I both of R^3 and R^4 are other than H and in formula II at least one of R^3 and R^4 is other than H; or
- a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- wherein an optically active compound can be in the form of one of its separate enantiomers or mixtures thereof, including racemic mixtures

2. A compound of claim 1, which is of formula III or IV:



wherein

R^3 is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times with halogen, cyano, C_{1-4} -alkoxy, or combinations thereof,

a partially unsaturated carbocycle-alkyl group wherein the carbocyclic portion has 5 to 14 carbon atoms and the alkyl portion which is branched or unbranched has 1 to 5 carbon

atoms, and which is unsubstituted or substituted in the carbocyclic portion one or more times by halogen, alkyl, alkoxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof, and the alkyl portion is optionally substituted by halogen, C₁₋₄-alkoxy, cyano or combinations thereof, arylalkyl having 7 to 19 carbon atoms, wherein the aryl portion has 6 to 14 carbon atoms and the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, arylalkyl radical is unsubstituted or substituted, in the aryl portion, one or more times by halogen, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylamino, dialkylamino and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl, or

heteroarylalkyl group, wherein the heteroaryl portion may be partially or fully saturated and has 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, the alkyl portion, which is branched or unbranched, has 1 to 5 carbon atoms, the heteroarylalkyl group is unsubstituted or substituted one or more times in the heteroaryl portion by halogen, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, CF₃O, nitro, oxo, amino, alkylamino, dialkylamino, or combinations thereof and/or substituted in the alkyl portion by halogen, cyano, or methyl or combinations thereof;

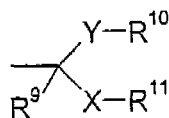
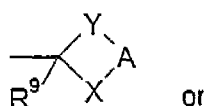
R⁴ is H,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF₃, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R⁵-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R⁵-L-, or combinations thereof;

R⁷ is alkoxy or alkylthio, in each case having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

R⁸ is -CO-C₁₋₄-alkyl which is branched or unbranched and where the alkyl is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, or is



}

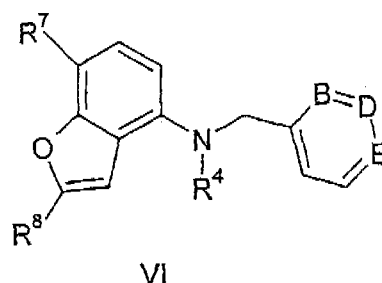
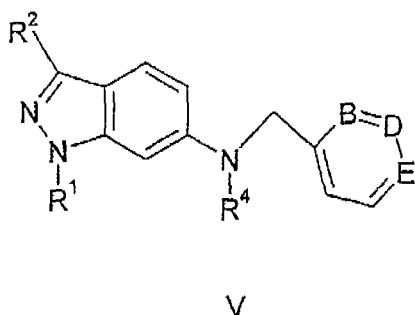
or

a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein an optically active compound can be in the form of one of its separate enantiomers or mixtures thereof, including racemic mixtures

67 58

3. A compound of claim 1, which is of the subformula V or VI:



wherein

R¹ is H,

alkyl having 1 to 8 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

cycloalkyl having 3 to 10 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, or combinations thereof, or

a heterocyclic group, which is saturated, partially saturated or unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl,

(3) 68

hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, or combinations thereof,

R² is H, or

alkyl having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, cyano, and/or C₁₋₄-alkoxy, and where one or more -CH₂CH₂- groups are optionally replaced in each case by -CH=CH- or -C≡C-,

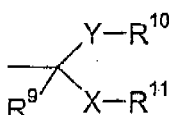
R⁴ is H,

aryl having 6 to 14 carbon atoms and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF₃, amino, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R⁵-L-, or combinations thereof, or

heteroaryl having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a heteroatom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, amino, aminomethyl, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, R⁵-L-, or combinations thereof;

R^7 is alkoxy or alkylthio, in each case having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen,

R^8 is $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}\text{-alkyl}$ which is branched or unbranched and where the alkyl is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, or is



and one of B, D and E is N and the other two are C.

4. A compound of claim 3, wherein D is N and B and E are C.
5. A compound of claim 3, wherein R^4 is pyridyl or phenyl which are unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, trifluoromethyl, OCF_3 , amino, aminoalkyl, aminoalkoxy dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxamic acid, tetrazole-5-yl, 2(-heterocycle)tetrazole-5-yl, hydroxyalkoxy, carboxy, alkoxycarbonyl, cyano, acyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, phenoxy, trialkylsilyloxy, $R^5\text{-L}$, or combinations thereof.
6. A compound of claim 1, which is:
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,

7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-phenyl-N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-phenyl-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-cyanophenyl)-N-(4-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-acetylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-[N-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
1-Cyclopentyl-6-[N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]-1H-aminoindazole,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(4-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-phenyl-N-(4-pyridylmethyl))aminobenzofuran,

1-Cyclopentyl-6-(N-phenyl-N-(3-pyridylmethyl))aminoindazole,
1-Cyclopentyl-6-(N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminoindazole,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
7-Methoxy-2-(2-methyl-(1,3-dioxolane-2-yl))-4-(N-(4-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl))-aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-cyanophenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-phenyl-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(3-cyanophenyl)-N-(4-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-(N-(4-acetylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl))aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(4-carboxy-3-chlorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
2-Acetyl-7-methoxy-4-[N-(3-carboxy-5-fluorophenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]aminobenzofuran,
6-Amino-1-cyclopentyl-3-ethyl-6-[N-(3-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)phenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]amino-1H-indazole,
1-Cyclopentyl-3-ethyl-6-[N-(3-carboxyphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)]amino-1H-indazole,
2-Acetyl-7-methoxy-N-(4-phenylsulfonylaminocarbonylphenyl)-N-(3-pyridylmethyl)-4-aminobenzofuran,

or

a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein optically active compounds can be in the form of their separate enantiomers or mixtures thereof, including racemic mixtures.

7. A compound of claim 1, wherein:

each aryl group is, independently, a phenyl, naphthyl or biphenyl group optionally substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, carboxy, cyano, acyl, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, or phenoxy;

each heteroaryl group is, independently, a furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, dithialyl, oxathialyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, dioxazolyl, oxathiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazinyl, isoxazinyl, oxathiazinyl, oxadiazinyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, thionaphthenyl, isothionaphthenyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, purinyl, benzopyranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, or benzoxazinyl group optionally substituted in one or more places by halogen, aryl, alkyl, alkoxy, carboxy, methylene, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, or dialkylamino; and

each heterocycle group is, independently, a heteroaryl group as stated above or a tetrahydrofuranyl, piperidinyl, or pyrrolidinyl group optionally substituted as stated above.

8. A compound of claim 1, wherein:

R^1 is an alkyl group having 2 to 4 carbon atoms which is optionally substituted by fluorine or chlorine or is cyclopentyl or cyclohexyl;

R^2 is H or alkyl having 1 to 4 carbon atoms;

R^3 is hydrogen; alkyl having 1 to 4 carbon atoms; substituted or unsubstituted benzyl, phenethyl, and phenpropyl; or substituted or unsubstituted pyridylmethyl, furanylmethyl, thienylmethyl, pyrrolylmethyl, pyrimidinylmethyl, thiazolylmethyl, isoquinolinylmethyl and quinolinylmethyl;

73 73

R⁴ is phenyl, naphthyl, biphenyl, furanyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridyl, quinoliny, and isoquinoliny, which in each case is unsubstituted or is substituted one or more times by OH, F, Cl, CF₃, alkyl, alkoxy, CN, vinyl, CH₂OH, CONHOH, CONH₂, methylenedioxy or COOH, or when R⁴ is phenyl, is optionally substituted by R⁵-, R⁵-O-, R⁵-CO-, R⁵-NH-CO-, R⁵-SO₂-NH-, R⁵-SO₂-NH-alkylene-O-, NH₂-alkyl-NH-CO-, R⁵-alkylene-NH-CO-, alkyl-CO-NH-alkyl- as well as methyl, ethyl, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, amino, nitro, HOCH₂ or COOH;

R⁷ is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, which is branched or unbranched and which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen;

R⁸ is -CO-C₁₋₄-alkyl;

R⁹ is -CH₃;

X and Y are each O or S; and

A is -CH₂CH₂-

9. A compound of claim 1, wherein:

R³ is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

R⁴ is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.

10. A compound of claim 1, wherein:

R¹ is cycloalkyl; and

R² is H or C₂H₅

11. A compound of claim 1, wherein:

R¹ is cycloalkyl;

R² is H or C₂H₅;

74 74

R^3 is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.

12. A compound of claim 1, wherein:

R^1 is cyclopentyl;

R^2 is H or C_2H_5 ;

R^3 is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.

13. A compound of claim 1, wherein:

R^1 is cyclopentyl;

R^2 is H or C_2H_5 ;

R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted; and

R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.

14. A compound of claim 1, wherein:

R^1 is cyclopentyl;

R^2 is H or C_2H_5 ;

R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted; and

R^4 is phenyl which is substituted or unsubstituted

15. A compound of claim 1, wherein:

R^3 is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

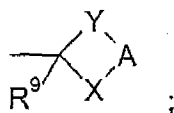
R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted.

75 25

16. A compound of claim 1, wherein:

R^7 is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;

R^8 is COCH_3 or



R^9 is $-\text{CH}_3$;

X and Y are both O or S; and

A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

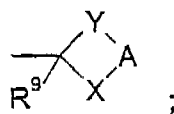
17. A compound of claim 1, wherein:

R^3 is arylalkyl or heteroarylalkyl, in each case substituted or unsubstituted; and

R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted;

R^7 is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;

R^8 is COCH_3 or



R^9 is $-\text{CH}_3$;

X and Y are both O or S; and

A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

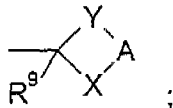
18. A compound of claim 1, wherein:

R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted;

R^4 is H or is aryl or heteroaryl, in each case substituted or unsubstituted;

R^7 is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;

R^8 is COCH_3 or



R^9 is $-\text{CH}_3$;

X and Y are both O or S; and

A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

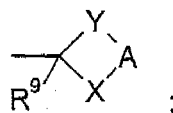
19. A compound of claim 1, wherein:

R^3 is pyridyl which is substituted or unsubstituted;

R^4 is phenyl which is substituted or unsubstituted;

R^7 is alkoxy having 1 to 4 carbon atoms;

R^8 is COCH_3 or



R^9 is $-\text{CH}_3$;

X and Y are both O or S; and

A is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

20. A pharmaceutical composition containing a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

21. A composition of claim 20, wherein the compound of claim 1 is provided in a unit dosage of 0.1 - 50 mg.
22. A method for effecting PDE4 enzyme inhibition, enhancing cognition and/or treating psychosis in a patient comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1
23. A method according to claim 22, wherein said compound is administered in an amount of 0.01-100 mg/kg of body weight/day.
24. A method according to claim 22, wherein said patient is a human.
25. A method of claim 22, wherein the patient is suffering from cognition impairment or decline.
26. A method according to claim 22, wherein said patient is suffering from memory impairment.
27. A method according to claim 26, wherein said patient is suffering from memory impairment due to Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, HIV, cardiovascular disease, head trauma or age-related cognitive decline.

- 7378
28. A method according to claim 26, wherein said patient is suffering from memory impairment due to dementia.
29. A method according to claim 22, wherein said patient is suffering from a psychosis.
30. The method of claim 29, wherein the psychosis is schizophrenia, bipolar or manic depression, major depression, drug addiction or morphine dependence.
31. A method for treating a patient having a disease involving decreased cAMP levels comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1.
32. A method of claim 22 wherein the patient is treated to effect PDE4 enzyme inhibition.
33. A method of treating a patient suffering from an allergic or inflammatory disease comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1.
34. A method of treating a patient suffering from neurodegeneration resulting from a disease or injury comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to claim 1.

35. The method of claim 34, wherein the disease or injury is stroke, spinal cord injury, neurogenesis, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, amyolaterosclerosis (ALS), or multiple systems atrophy (MSA).

36. A method according to claim 26, wherein said patient is suffering from memory impairment Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, an acute neuronal disease, HIV or a cardiovascular disease.

COMPUESTOS DE 6-AMINO-1H-INDAZOL y 4-AMINO BENZOFURANO COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos Nro. . 60/396.726, presentada el 19 de julio de 2002.. Esta solicitud se relaciona con la solicitud Nro de Acta. 10/051,309 y sus solicitudes provisionales, Nros de Acta. 60/262,651, presentada el 22 de enero de 2001, Nro de Acta. 60/267,196, presentada el 8 de febrero de 2001, y Nro de Acta. 60/306,140, presentada el 14 de julio de 2001, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente como referencia.

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más específicamente, la presente invención se refiere a la inhibición selectiva de la PDE4 mediante compuestos novedosos, por ejemplo, análogos de aminoindazol y aminobenzofurano, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones que contienen dichos compuestos, y métodos para utilizar los mismos.

Antecedentes de la invención

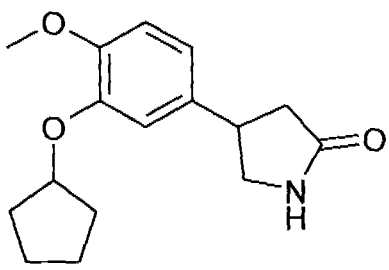
Las fosfodiesterasas específicas para nucleótidos cíclicos (PDEs) representan una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis de diferentes nucleósido monofosfatos cíclicos (que incluyen AMPc y GMPc). Dichos nucleótidos cíclicos actúan como segundos mensajeros dentro de las células, y como mensajeros, llevan impulsos desde los receptores en la superficie celular unidos a diferentes hormonas y neurotransmisores. Las PDEs actúan regulando el nivel de nucleótidos cíclicos dentro de las células y manteniendo la homeostasis de nucleótidos cíclicos degradando dichos mononucleótidos cíclicos, causando así la terminación de su papel de mensajeros.

Las enzimas PDE se pueden agrupar en once familias de acuerdo con sus especificidad con respecto a la hidrólisis de AMPc o GMPc, su sensibilidad a la regulación por calcio, calmodulina o GMPc, y su inhibición selectiva por diferentes compuestos. Por ejemplo, la PDE1 es estimulada por Ca^{2+} /calmodulina. La PDE2 es dependiente de GMPc, y se encuentra en el corazón y las adrenales. La PDE3 es dependiente de GMPc, y la inhibición de esta enzima crea actividad inotrópica positiva. La PDE4 es AMPc específica, y su inhibición causa la relajación de las vías respiratorias, tiene actividad antiinflamatoria, y tiene actividad antidepresiva. La PDE5 parece ser importante para regular el contenido de GMPc en el músculo liso vascular, y por lo tanto los inhibidores de PDE5 pueden tener actividad cardiovascular. Como las PDEs poseen propiedades bioquímica distintivas, es probable que estén sometidas a una variedad de diferentes formas de regulación.

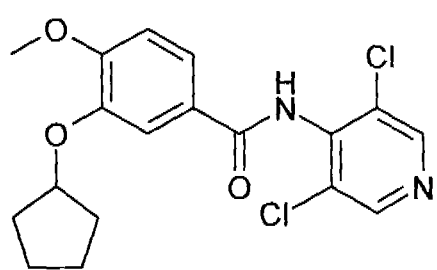
La PDE4 se distingue por diferentes propiedades cinéticas que incluyen una baja constante de Michaelis para el AMPc y sensibilidad a ciertas drogas. La familia de la enzima PDE4 consiste en cuatro genes, que producen 4 isoformas de la enzima PDE4 denominadas PDE4A, PDE4B, PDE4C, y PDE4D [Véase: Wang et al., Expression, Purification, y Characterization de human AMPc-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, y D, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 234, 320-324 (1997)]. Además, se han identificado diferentes variantes de empalme de cada isoforma de la PDE4.

Las isoenzimas PDE4 se localizan en el citosol de las células y no están asociadas con ninguna estructura membranosa conocida. Las isoenzimas PDE4 específicamente desactivan el AMPc catalizando su hidrólisis a adenosina 5'-monofosfato (AMP). La regulación de la actividad de AMPc es importante en muchos procesos biológicos, que incluyen la inflamación y la memoria. Los inhibidores de isoenzimas PDE4 como por ejemplo rolipram, piclamilast, CDP-840 y ariflo son

poderosos agentes antiinflamatorios y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades donde la inflamación es problemática como por ejemplo asma o artritis. Además, el rolipram mejora el rendimiento cognitivo en paradigmas de aprendizaje en ratas y ratones.



rolipram



piclamilast

Además de dichos compuestos como rolipram, los derivados de xantina como por ejemplo pentoxifilina, denbufilina, y teofilina inhiben la PDE4 y últimamente han recibido una atención considerable por sus efectos mejoradores de la cognición. AMPc y GMPc son segundos mensajeros que median las respuestas celulares a muchas hormonas y neurotransmisores diferentes. Por lo tanto, con la inhibición de la PDE se pueden obtener efectos significativos para el uso terapéutico y el aumento resultante de AMPc o GMPc intracelular en células clave, como por ejemplo aquellas localizadas en el sistema nervioso y en todo lugar del cuerpo.

El rolipram, antes en desarrollo como antidepresivo, inhibe de manera selectiva la enzima PDE4 y se ha vuelto un agente estándar en la clasificación de subtipos de enzimas PDE. Los primeros trabajos en el campo de la PDE4 se enfocaron en la depresión y la inflamación, y subsiguientemente se extendieron para incluir indicaciones como por ejemplo demencia. [Para una revisión general, véase "The PDE IV Family of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes", John A. Lowe, III, et al., Drugs of the Future 1992, 17(9):799-807]. Otros desarrollos clínicos del rolipram y otros inhibidores de PDE4 de primera generación se dejaron de utilizar debido al perfil de efectos secundarios de dichos compuestos. El principal efecto secundario en

primates es la emesis, mientras que los principales efectos secundarios en roedores son desgranulación testicular, debilitación del músculo liso vascular, efectos psicotrópicos, aumento de la secreción de ácido gástrico y erosión estomacal.

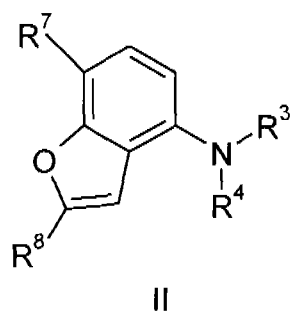
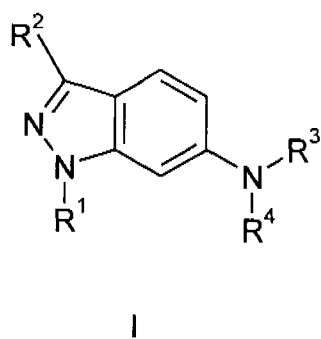
Resumen de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos, por ejemplo, compuestos N-sustituidos de diarilamina novedosos, que inhiben las enzimas PDE4, y especialmente que tienen un perfil mejorado de efectos secundarios, por ejemplo, son relativamente no eméticos, (por ejemplo, en comparación con los compuestos del arte anterior que se han mencionado). Preferiblemente, los compuestos inhiben
10 las enzimas PDE4 de manera selectiva. Los compuestos de la presente invención facilitan al mismo tiempo la entrada a las células, especialmente a las células del sistema nervioso.

Aún adicionalmente, la presente invención proporciona métodos para sintetizar compuestos con dicha actividad y selectividad así como métodos para
15 tratar a un paciente (y las composiciones farmacéuticas correspondientes para hacerlo), por ejemplo, mamíferos, que incluyen humanos, que requiera inhibición de la PDE, especialmente inhibición de la PDE4, para un estado de enfermedad que incluye altos niveles intracelulares de la PDE4 o niveles disminuidos de AMPc, por ejemplo, que incluyen síndromes neurológicos, especialmente aquellos estados que
20 se asocian con deterioro de la memoria, más especialmente deterioro de la memoria a largo plazo, como por ejemplo donde dicho deterioro de la memoria se debe en parte al catabolismo de niveles intracelulares de AMPc por las enzimas PDE4, o donde dicho deterioro de la memoria se puede disminuir inhibiendo de manera efectiva la actividad de la enzima PDE4.

25 En un aspecto preferido, los compuestos de la invención mejoran dichas enfermedades inhibiendo las enzimas PDE4 a dosis que no inducen la emesis.

La presente invención incluye compuestos de Formulas I y II:



en donde

R¹ es H,

5 alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y
que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,
cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono,
que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxí, oxo,
ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4
10 átomos de carbono, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilo), o
un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado,
con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es
un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por
halógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi,
15 trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino,
hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo,
hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxycarbonilo,
etoxycarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus
combinaciones (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, piridilo, tienilo, pirazinilo,
20 quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, etc.),

R² es H, o

alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, ciano, y/o C₁₋₄-alcoxi (por ejemplo, CH₃, C₂H₅, CHF₂, CF₃, etc.), y uno o más grupos -CH#2CH#2- se pueden reemplazar en cada caso por -CH=CH- o -C/C-,

5 R³ es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C₁₋₄-alcoxi, o sus combinaciones (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.),

10 un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado en donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo que es ramificada o no ramificada tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo está opcionalmente sustituida por halógeno, C₁₋₄-alcoxi, ciano o sus combinaciones (por ejemplo, ciclohexenilmetilo, etc.),

15 arilalquilo con entre 7 y 19 átomos de carbono, en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF₃O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo, metilbencilo, metoxibencilo, trfluorometilo, bencilo, metilendioxobencilo, etc.), o

20 grupo heteroarilalquilo, en donde la porción alquilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al

menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción alquilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF₃O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones (por ejemplo, piridilmetilo, piridilpropilo, metilpiridilmetilo, cloropiridilmetilo, dicloropiridilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, piperidinilmetilo, furanilmetilo, imidazolilmetilo, metilimidazolilmetilo, pirrolilmetilo, etc.);

R⁴ es H, arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF₃, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2-(heterociclo)tetrazol-5-ilo (por ejemplo, 2-(2-tetrahidropiranyl)tetrazol-5-ilo), hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxycarbonilo, etoxycarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialkilsililoxi (eg. tert-butildimetilsililoxi), R⁵-L-, o sus combinaciones (por ejemplo, fenilo, naftilo, y bifenilo sustituido o insustituido, tal como fenilo, metilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, vinilfenilo, cianofenilo, metilendioxfenilo, etilfenilo, diclorofenilo, carboxifenilo, etoxycarbonilfenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, nitrofenilo, aminofenilo, etc.), o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces

por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxicarbonilo, etoxicarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililo (eg. *tert*-butildimetilsililo), R⁵-L-, o sus combinaciones (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, etc.);

R⁵ es H,

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.), alquilamino o dialquilamino en donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino, etc.),

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado en donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica, una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclohexenilmetilo, etc.),

cicloalquilo con entre 3 y 10, preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilo),

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16, preferentemente 4 to 12 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxi o sus combinaciones (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxycarbonilo, etoxycarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, (por ejemplo, x y naftilo, metilfenilo, clorofenilo, fluorofenilo, vinilfenilo, cianofenilo, metilendioxfenilo, etilfenilo, diclorofenilo, carboxifenilo, etoxycarbonilfenilo, dimetilfenilo, hidroximetilfenilo, nitrofenilo, aminofenilo, etc.),

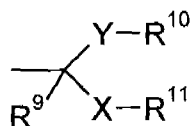
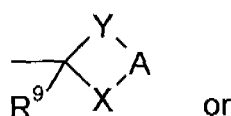
arilalquilo con entre 7 y 19 átomos de carbono, en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF_3O , nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo, metilbencilo, metoxibencilo, trifluorometilo, bencilo, metilendioxobencilo, etc.),

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por

alquilo con entre 1 y 8, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi, oxo, o sus combinaciones (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.);

5 R⁷ es alcoxi o alquiltio, en cada caso con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno (por ejemplo, CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

R⁸ es -CO-C₁₋₄-alquilo que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno (por ejemplo, CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),
10 o es



R⁹ es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado, y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno (por ejemplo, CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

15 R¹⁰ es alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado, y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno (por ejemplo, CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

R¹¹ es alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado, y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno (por ejemplo, CH₃, CHF₂, CF₃, etc.),

20 X y Y son cada uno en forma independiente O o S, y

A es alquilenos con entre 2 y 7 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

halógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo), ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo (por ejemplo, tert-butiloxycarbonilo, etoxycarbonilo), ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones (por ejemplo, piridilo, tienilo, pirazínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, etc.), o

un grupo heterociclo-alquilo, en donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo que es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF₃O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones (por ejemplo, piridilmetilo, piridilpropilo, metilpiridilmetilo, etc.);

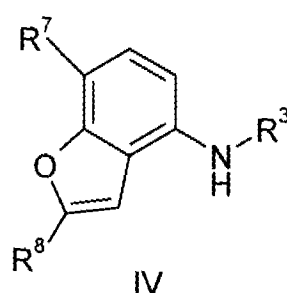
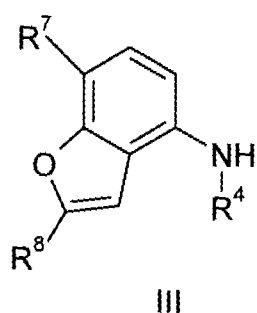
L es una ligadura simple o un radical alifático divalente con hasta 8 átomos de carbono en donde uno o más grupos -CH₂ son cada uno reemplazado opcionalmente por -O-, -S-, -SO₂-, -SO-, -NR⁶-, -SO₂NH-, -NH-SO₂-, -CO-, -NR⁶CO-, -CONR⁶-, -NHCONH-, -OCONH-, -NHCOO-, -SCONH-, -SCSNH-, o -NHCSNH- (por ejemplo, -O-, CH₂-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -CH₂CH₂CH₂-NH-CO-, -CH₂-CH₂-O-, -SO₂-NH-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CO-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-NH-, -CH₂-NH-SO₂-, -CH₂CH₂CH₂-SO₂-NH-, -CONHSO₂-, etc.);

R⁶ es H,

en donde en la fórmula I ambos R^3 y R^4 son distintos de H y en la fórmula II al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; y

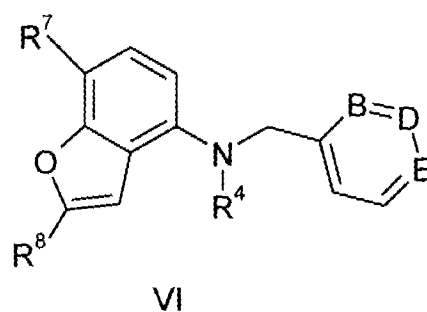
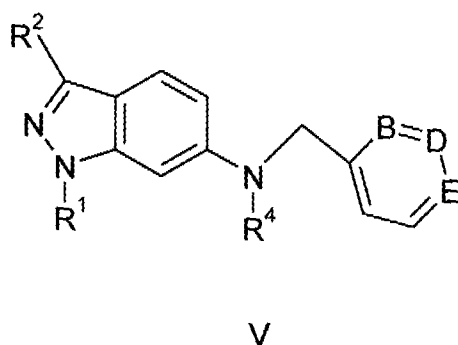
sus sales aceptables para uso farmacéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un género de nuevos compuestos de acuerdo con las fórmulas III y IV:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 tienen los valores que se han definido. Los compuestos de este subgénero de Fórmulas I y II no solamente tienen Actividad inhibidora de PDE4, sino que también son útiles como intermediarios para preparar compuestos de Fórmula II en donde R^3 y R^4 son ambos distintos de H.

Además, los compuestos preferidos de las fórmulas I y II son los de las subfórmulas V y VI



en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 y R^8 tienen los valores definidos en las Fórmulas I y II y uno de B, D y E es N y los otros son C. Preferentemente, D es N. También, R^4 es preferentemente piridilo o fenilo que en cada caso es sustituido o insustituido.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención los compuestos de las fórmulas I y II se seleccionan entre los siguientes compuestos:

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

5 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

10 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

15 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

20 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

1-Ciclopentil-6-[N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-piridilmetil)]-1H-aminoindazol,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,

25 1-Ciclopentil-6-(N-fenil-N-(3-piridilmetil))aminoindazol,

1-Ciclopentil-6-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))aminoindazol,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))-aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

5 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

10 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

6-Amino-1-ciclopentil-3-etil-6-[N-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil]-N-(3-piridilmetil)amino-1H-indazol,

1-Ciclopentil-3-etil-6-[N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]amino-1H-indazol,

15 2-Acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano,

y

sus sales aceptables para uso farmacéutico,

en donde los compuestos ópticamente activos pueden tener la forma de sus enantiómeros independientes o mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

Los compuestos de la presente invención son efectivos para inhibir, o modular la actividad de la PDE4 en animales, por ejemplo, mamíferos, especialmente humanos. Dichos compuestos muestran actividad neurológica, especialmente donde dicha actividad afecta la cognición, incluyendo la memoria a largo plazo. Dichos compuestos también serán efectivos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la disminución de los niveles de AMPc. Las mismas incluyen pero no se limitan a

enfermedades inflamatorias. Dichos compuestos también pueden funcionar como antidepresivos, o ser útiles en el tratamiento de los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia.

Los ensayos para determinar la actividad inhibidora de PDE así como la selectividad de la actividad inhibidora de PDE 4 y la selectividad de la inhibición de isoenzimas PDE 4 se conocen en el arte. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 6.136.821, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proveen compuestos útiles como intermediarios para la producción de los inhibidores de PDE4 que se describen aquí (por ejemplo, los inhibidores de PDE4 de fórmulas I y II) y/o útiles para la síntesis de análogos radiomarcados de los inhibidores de PDE4 de la presente solicitud.

Por lo tanto, se proveen compuestos intermediarios que corresponden a compuestos de fórmulas I y II, donde R^2 , R^3 , y R^4 son según se definieron antes para la Fórmula I y II, pero R^6 o R^7 es H, *ter*-butildimetilsililo-, o un grupo protector fenólico o insazolilo apropiado. Los grupos protectores apropiados se describen, por ejemplo, en Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edición, John Wiley & Sons, 1999, pp. 246-293. Dichos intermediarios también son útiles para la síntesis de compuestos radiomarcados, como por ejemplo donde R^7 es $^3\text{H}_3\text{CO}-$, $^2\text{H}_3\text{CO}-$, $^{14}\text{CH}_3-$ o $^{11}\text{CH}_3-$, por ejemplo, por eliminación del grupo protector y haciendo reaccionar el compuesto que se obtiene donde R^6 es H con reactivos radiomarcados apropiados. Dichos compuestos radiomarcados son útiles para determinar distribución del compuesto en los tejidos en animales, en estudios por imágenes de PET, y para estudios de unión en vivo, ex vivo, e in vitro.

Según se describió antes, los compuestos de acuerdo con la fórmula II, donde A, B, D, R¹, R² y R⁴ son según se describió antes, son intermediarios útiles para la producción de compuestos de acuerdo con la fórmula III donde R³ es diferente de H.

Además, según se describió antes, los compuestos de fórmula IV, donde R³, R⁷ y R⁸ son según se describió antes, son intermediarios útiles para la producción de compuestos de acuerdo con la fórmula II donde R⁴ es diferente de H.

Halógeno se refiere aquí a F, Cl, Br, y I. Los halógenos preferidos son F y Cl.

Alquilo, como un grupo o sustituyente por sí mismo o como parte de un grupo o sustituyente (por ejemplo, alquilamino, triaquisililoxi, aminoalquilo, hidroxialquilo), significa un radical hidrocarburo alifático de cadena lineal o de cadena ramificada con entre 1 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 8 átomos de carbono, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo. Otros ejemplos de grupos alquilo apropiados incluyen 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, etilmetilpropilo, trimetilpropilo, metilhexilo, dimetilpentilo, etilpentilo, etilmetilbutilo, dimetilbutilo, etcétera.

Los grupos alquilo sustituidos son grupos alquilo según se describió antes que están sustituidos en una o más posiciones por halógenos, oxo, hidroxilo, alcoxi C1-4 y/o ciano. Los halógenos son sustituyentes preferidos, especialmente F y Cl.

Alcoxi significa grupos alquil-O- y alcoxialcoxi significa grupos alquil-O-alquil-O- donde las porciones alquilo están de acuerdo con lo que se dijo antes. Los grupos alcoxi y alcoxialcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, y metoxietoxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi y etoxi. De manera similar, alcoxicarbonilo

significa alquilo -O-CO- donde la porción alquilo está de acuerdo con lo que se dijo antes. Los ejemplos incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, y *ter*-butoxycarbonilo.

Cicloalquilo significa un radical hidrocarburo saturado no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico con entre 3 y 10 átomos de carbono, preferiblemente entre 3 y 8 átomos de carbono, especialmente entre 3 y 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo apropiados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, 1-decalina, adamant-1-ilo, y adamant-2-ilo. Otro grupos cicloalquilo apropiados incluyen espiropentilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, biciclo[5.1.0]octilo, espiro[2.6]nonilo, biciclo[2.2.0]hexilo, espiro[3.3]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, y espiro[3.5]nonilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido, por ejemplo, por uno o más halógenos y/o grupos alquilo.

Cicloalquilalquilo se refiere a radicales cicloalquil-alquilo donde las porciones cicloalquilo y alquilo están de acuerdo con lo que se dijo antes. Los ejemplos apropiados incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

Arilo, como un grupo o sustituyente por sí mismo o como parte de un grupo o sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono, preferiblemente entre 6 y 12 átomos de carbono, especialmente entre 6 y 10 átomos de carbono. Los grupos arilo apropiados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos arilo sustituidos incluyen los grupos arilo que se describieron antes que están sustituidos una o más veces por ejemplo, por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilenodioxi, etilenodioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, y fenoxi.

Arilalquilo se refiere a un radical aril-alquilo donde las porciones arilo y alquilo están de acuerdo con las descripciones anteriores. Los ejemplos apropiados incluyen bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, fenpropilo, fenobutilo, fenopentilo, y naftilmetilo.

Heteroarilo se refiere a un grupo heterocíclico aromático con uno o dos anillos y un número total de entre 5 y 10 átomos en el anillo donde por lo menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo. Preferiblemente, el grupo heteroarilo contiene entre 1 y 3, especialmente 1 ó 2, heteroátomos en el anillo que se seleccionan entre N, O y S. Los grupos heteroarilo apropiados incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, ditalilo, oxatíalilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, isoxazinilo, oxatiazinilo, oxadiazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionaftenilo, isotionaftenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, purinilo, benzopiranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, y benzoxazinilo, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, y 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo.

Heteroarilo sustituido se refiere a los grupos heteroarilo que se describieron antes que están sustituidos en uno o más sitios por ejemplo, por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, carboxi, metileno, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, y dialquilamino.

Los heterociclos incluyen grupos heteroarilo según se describió antes así como los grupos cíclicos no aromáticos que contiene por lo menos un heteroátomo en el anillo, preferiblemente seleccionado entre N, S y O, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, y pirrolidinilo.

Heterociclo-alquilo se refiere a un grupo heterociclo-alquilo donde las porciones heterocíclico y alquilo están de acuerdo con lo que se dijo antes. Los

ejemplos apropiados son piridilmetilo, tienilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, e isoquinolinilmetilo.

Estructuras carbocíclicas parcialmente insaturadas son estructuras no aromáticas monocíclicas o bicíclicas que contienen entre 5 y 14 átomos de carbono, preferiblemente entre 6 y 10 átomos de carbono, donde la(s) estructura(s) del anillo contiene(n) por lo menos una unión C=C. Los ejemplos apropiados son ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, tetrahidronaftenilo e indan-2-ilo.

Alquenilo se refiere a radicales alifáticos de cadena lineal o de cadena ramificada que contienen entre 2 y 12 átomos de carbono donde una o más estructuras -CH₂-CH₂- se reemplazan cada una por -CH=CH-. Los grupos alquenilo apropiados son etenilo, 1-propenilo, 2-metiletlenilo, 1-butenio, 2-butenio, 1-pentenilo, y 2-pentenilo.

Alquinilo se refiere a radicales alifáticos de cadena lineal o de cadena ramificada que contienen entre 2 y 12 átomos de carbono donde una o más estructuras -CH₂-CH₂- se reemplazan cada una por -C≡C-. Los grupos alquinilo apropiados son etinilo, propinilo, 1-butinilo, y 2-butinilo.

Acilo se refiere a radicales alcanilo con entre 1 y 13 átomos de carbono donde la porción alquilo puede estar sustituida con radicales halógeno, alquilo, arilo y/o alcoxi, o aroilo con entre 7 y 15 átomos de carbono donde la porción arilo puede estar sustituida por ejemplo, con halógeno, alquilo y/o alcoxi. Los grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo, propionilo, butanoilo y benzoilo.

Los radicales sustituidos tienen preferiblemente entre 1 y 3 sustituyentes, especialmente entre 1 y 2 sustituyentes.

En los compuestos de Fórmula I, R¹ puede ser un grupo alquilo con preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono que está opcionalmente sustituida por halógeno, preferentemente flúor o cloro.

R^1 puede también ser preferentemente cicloalquilo, particularmente ciclopentilo o ciclohexilo.

R^2 es preferentemente H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, especialmente C_2H_5 .

5 R^3 es preferentemente hidrógeno, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, o n-butilo), arilalquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, y fenpropilo sustituido o insustituido), o un grupo heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinolinilmetilo sustituido o insustituido). Los
10 sustituyentes preferidos para las porciones arilo y heteroarilo de R^3 son F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , y CN. En particular, R^3 es preferentemente piridilmetilo.

R^4 es preferentemente arilo, o heteroarilo, especialmente fenilo, naftilo, bifenilo, furanilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, y isoquinolinilo, que en cada caso no está sustituido o está sustituido una o más veces. Los sustituyentes
15 preferidos son OH, F, Cl, CF_3 , alquilo (tal como metilo o etilo), alcoxi (tal como metoxi y etoxi), CN, vinilo, CH_2OH , $CONHOH$, $CONH_2$, metilendioxi, $COOH$, y sus combinaciones. Por ejemplo, R^4 puede ser fenilo sustituido por halógeno, $COOH$ y/o CN.

Además, cuando R^4 es arilo, especialmente, fenilo, los sustituyentes preferidos
20 incluyen R^5-L- , por ejemplo, R^5- , R^5-O- , R^5-CO- , $R^5-NH-CO-$, R^5-SO_2-NH- , R^5-SO_2-NH- alquilen-O-, NH_2 -alquil-NH-CO-, R^5 -alquilen-NH-CO-, alquil-CO-NH-alquil- así como metilo, etilo, Cl, F, CN, OCH_3 , CF_3 , amino, nitro, $HOCH_2$ y $COOH$.

Cuando R^4 es arilo sustituido por R^5-SO_2-NH- es preferentemente un grupo fenilo sustituido y R^5 es preferentemente metilo, etilo, propilo o fenilo.

Cuando R^4 es arilo sustituido por R^5 -SO₂-NH-alquilen-O- es preferentemente un fenilo sustituido. En esos casos, R^5 es preferentemente metilo, etilo, propilo o fenilo y alquilen es preferentemente -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.

Cuando R^4 es arilo sustituido por R^5 -L- es preferentemente fenilo sustituido. En tales casos, algunos grupos R^5 preferidos son fenilo, tetrazolilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, piridilo, metilpiridilo, pirrolinilo, metilpirrolinilo, piperadinilo, o metilpiperadinilo, y L es preferentemente un enlace simple, -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂-O-, -CH₂-NH-CH₂CH₂-O-, -CO-NH-, -NH-CO-, o -CONHSO₂-.

R^7 es preferentemente alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, por ejemplo, CH₃ o C₂H₅.

R^8 es preferentemente -CO-C₁₋₄-alquilo, por ejemplo, -COCH₃.

R^9 es preferentemente -CH₃.

X y Y son preferentemente ambos O o S, especialmente O.

A es preferentemente -CH₂CH₂-.

Además, algunos inhibidores PDE4 preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos descritos por las subfórmulas Ia a Ie que corresponden a las fórmulas I y II pero exhiben los siguientes grupos preferidos:

Ia R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

Ib R^1 es cicloalquilo; y

R^2 es H o C₂H₅.

Ic R^1 es cicloalquilo;

R^2 es H o C₂H₅;

R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

Id R^1 es ciclopentilo;

R^2 es H o C_2H_5 ;

R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

5 R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

Ie R^1 es ciclopentilo;

R^2 es H o C_2H_5 ;

R^3 es piridilo sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

10 If R^1 es ciclopentilo;

R^2 es H o C_2H_5 ;

R^3 es piridilo sustituido o insustituido; y

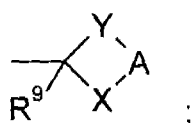
R^4 es fenilo sustituido o insustituido.

Ila R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

15 R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

IIb R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es $COCH_3$ o



R^9 es $-CH_3$;

20 X y Y son ambos O o S; y

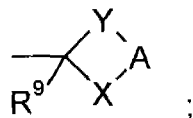
A es $-CH_2CH_2-$.

IIc R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido;

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es COCH_3 o



R^9 es $-\text{CH}_3$;

X y Y son ambos O o S; y

5

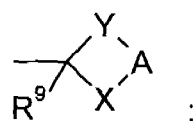
A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

IId R^3 es piridilo sustituido o insustituido;

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido;

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es COCH_3 o



10

R^9 es $-\text{CH}_3$;

X y Y son ambos O o S; y

A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

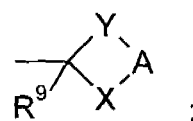
Ile R^3 es piridilo sustituido o insustituido;

15

R^4 es fenilo sustituido o insustituido;

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es COCH_3 o



R^9 es $-\text{CH}_3$;

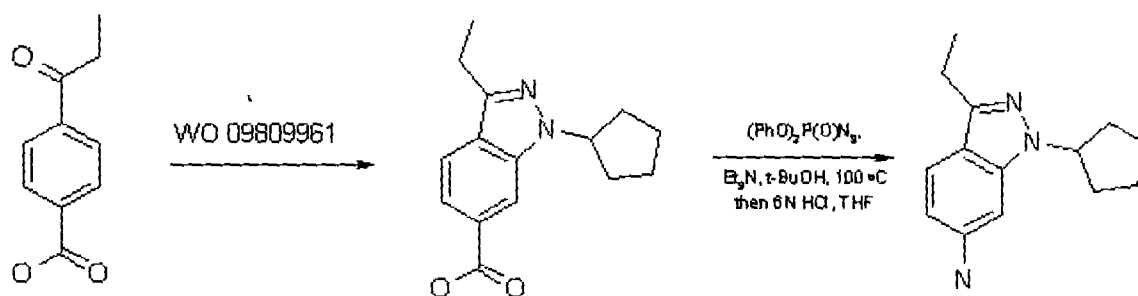
20

X y Y son ambos O o S; y

A es -CH₂CH₂-.

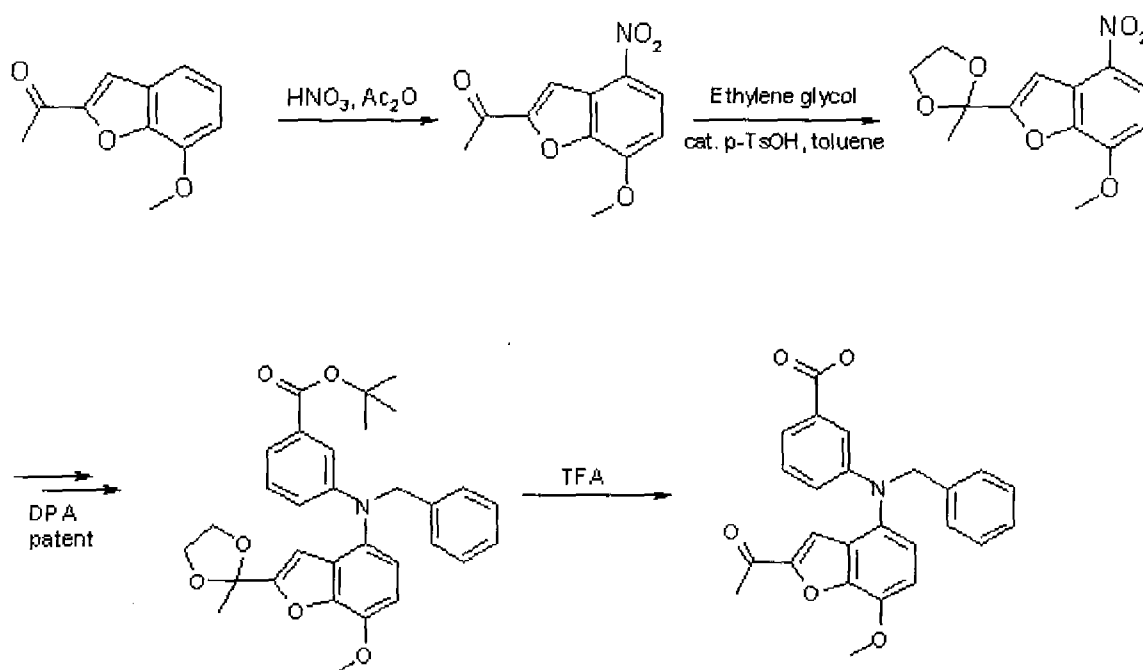
Los aspectos preferidos incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable para uso farmacéutico y, opcionalmente, otro agente activo según se expone más adelante; un método de la inhibición una enzima PDE4, especialmente una isoenzima, por ejemplo, según se puede determinar mediante un ensayo convencional o uno que se describe aquí, tanto en vitro como en vivo (en un animal, por ejemplo, en un modelo animal, o en un mamífero o en un humano); un método para tratar un síndrome neurológico, por ejemplo, pérdida de memoria, especialmente de la memoria a largo plazo, deterioro o declinación cognitiva, deterioro de la memoria, etc., un método para tratar un estado de enfermedad modulada por la actividad de la PDE4, en un mamífero, por ejemplo, un humano, por ejemplo, aquellas que se mencionan aquí.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera convencional. Todos los materials de partida son conocidos o pueden prepararse de manera convencional a partir de materiales de partida conocidos. Algunos de los procesos que pueden utilizarse se describen a continuación.



El material de partida 6-amino-1-ciclopentil-3-etilindazol puede sintetizarse a partir del 6-carboxi-1-ciclopentil-3-etilindazol correspondiente por reordenamiento de Curtius. El 6-carboxi-1-ciclopentil-3-etilindazol de partida puede prepararse por métodos comunes en la especialidad (véase, por ejemplo, WO 098/09961). Como

alternativa, los 6-amino-1-ciclopentil-3-etilindazols de partida pueden sintetizarse por aminación de 6-halo-1-cicloalquil-3-etilindazol o reducción de 6-nitro-1-cicloalquil-3-etilindazol. El andamiaje de indazol puede prepararse por diversos métodos comunes en la especialidad, tal como por reacción de cicloalquilhidrazina con 2,4-difluoropropiofenona.



Los benzofuranos de partida están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse de acuerdo con métodos de bibliografía por condensación aldólica intramolecular de beta-cetoésteres de salicilaldehídos apropiadamente sustituidos. (véase *Strategies for Organic Drug Synthesis and Design*, Daniel Lednicer, Ed., 1998, John Wiley and Sons, Inc. Chapter 10 pp. 286-289). La nitración de 2-acetil-7-metoxibenzofurano con ácido nítrico en anhídrido acético provee 2-acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano. (en el esquema anterior, la patente DPA hace referencia a las solicitudes de patente de los Estados Unidos Nros de Acta. 10/051,309).

La protección del grupo carbonilo con un grupo protector estable en base adecuado tal como un dioxano o dioxolano provee los 4-nitrobenzofuranos de partida deseados. Véase también WO 99/40085 y WO 99/37640.

Alguien con una experiencia normal en el arte reconocerá que algunos de los compuestos de fórmula I y II pueden existir en diferentes formas isoméricas geométricas. Además, algunos de los compuestos de la presente invención poseen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto son capaces de existir en forma de isómeros ópticos, así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos, y en forma de diasterómeros y mezclas diasteroméricas que forman entre ellos. Todos dichos compuestos, que incluyen isómeros cis, isómeros trans, mezclas diasteroméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, y enantiómeros sustancialmente puros y puros, están dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros no contienen más de 5% p/p del enantiómero opuesto correspondiente, preferiblemente no más del 2%, aún más preferiblemente no más del 1%.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activos o por formación de diasterómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden resolver en sus diasterómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas utilizando métodos que conocen aquellos con experiencia en el arte, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, se liberan las bases o ácidos ópticamente activos de las sales diasteroméricas separadas. Otro proceso diferente para la separación de isómeros ópticos incluye el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales de HPLC), con derivación convencional o sin ella, que óptimamente se seleccionan para maximizar la separación de los enantiómeros. Diacel fabrica columnas quirales de HPLC apropiadas, por ejemplo, Chiracel OD y

Chiracel OJ entre muchas otras, todas las cuales se pueden seleccionar como procedimiento de rutina. Las separaciones enzimáticas, con derivatización o sin ella, también son útiles. Los compuestos ópticamente activos de fórmula I y II se pueden obtener de la misma manera por síntesis quiral utilizando materias primas ópticamente activas.

Además, alguien con una experiencia normal en el arte reconocerá que los compuestos se pueden utilizar en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en su contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C y/o ^{14}C .

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos que se revelan aquí, como por ejemplo sales y prodrogas de todos los compuestos de la presente invención aceptables para uso farmacéutico. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen aquellas que se obtienen haciendo reaccionar el compuesto principal, funcionando como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales aceptables para uso farmacéutico también incluyen aquellas donde el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y colina. Aquellos con experiencia en el arte reconocerán además que las sales de adición ácida de los compuestos que se reivindican se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de varios métodos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos se preparan haciendo reaccionar con un compuesto de la invención con la base apropiada utilizando una variedad de métodos conocidos.

Los siguientes son ejemplos adicionales de sales ácidas que se pueden obtener por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, alcanforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinatos, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Preferiblemente, las sales que se forman son aceptables para uso farmacéutico para administrarlos a los mamíferos. Sin embargo, las sales de los compuestos que no son aceptables para uso farmacéutico son apropiadas como intermediarios, por ejemplo, para aislar el compuesto como una sal y luego convertir la sal nuevamente al compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino. Después, si se desea, la base libre se puede convertir a una sal de adición ácida aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como un ingrediente activo de una formulación. Por lo tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos con la fórmula I o II que contienen, por ejemplo, uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico.

Hay disponibles numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diferentes formulaciones apropiadas para administrar los compuestos de acuerdo con la invención. Se pueden encontrar ejemplos de potenciales formulaciones y preparaciones, por ejemplo, en el Handbook de Pharmaceutical Excipientes, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Forms de dosificación: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz,

editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

Debido a su alto grado de la inhibición de la PDE4, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a cualquiera que requiera o desee la inhibición de la PDE4, y/o una mejora de la cognición. La administración se puede llevar a cabo de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, en forma oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión), administración por inhalación, por vía rectal, vaginal, tópica, local, transdérmica, y ocular.

Para administrar los compuestos de la invención se pueden utilizar diferentes formas sólidas de dosificación oral que incluyen formas sólidas como por ejemplo tabletas, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas, caplets, gránulos, tabletas y polvos como tales. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con diferentes vehículos aceptables para uso farmacéutico, diluyentes (como por ejemplo sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes que se conocen en el arte, que incluyen pero sin limitarse: agentes de suspensión, solubilizantes, agentes amortiguadores del pH, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes etcétera. Las cápsulas de liberación controlada, tabletas y geles también son ventajosos para administrar los compuestos de la presente invención.

Para administrar los compuestos de la invención también se pueden utilizar diferentes formas líquidas de dosificación oral, que incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes apropiados que se conocen en el arte como por ejemplo agua y excipientes apropiados que se conocen en el arte como por ejemplo conservantes, agentes humectantes, endulzantes, saborizantes,

así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución isotónica estéril. También son posibles otras preparaciones.

Se pueden preparar supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención mezclando el compuesto con un excipiente apropiado como por ejemplo manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Las formulaciones para administración vaginal pueden tener la forma de un pesario, tampón, o una fórmula en crema, gel, pasta, espuma, o spray que contiene, además del ingrediente activo, los vehículos apropiados que se conocen en el arte.

Para administración tópica, la composición farmacéutica pueden tener la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, sprays, y gotas apropiadas para administrar a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica también puede incluir medios de administración por vía transdérmica como por ejemplo parches transdérmicos.

También se pueden hacer formulaciones en aerosol que son apropiadas para administrar por inhalación. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por inhalación en forma de un polvo (por ejemplo, micronizado) o en forma de soluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol se puede envasar con un propelente aceptable presurizado.

Los compuestos se pueden administrar como el único agente activo o combinadas con otros agentes farmacéuticos como por ejemplo otros agentes que se utilizan en el tratamiento del deterioro cognitivo y/o en el tratamiento de la psicosis, por ejemplo, otros inhibidores de PDE4, bloqueadores del canal de calcio, drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina, ampaquinas moduladoras del

NMDA-R, moduladores de mGluR, inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, y galantamina). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar tanto de acuerdo con su rango de dosificación usual como a una dosis por debajo de su rango de dosificación usual.

5 La presente invención incluye además métodos de tratamiento que incluyen inhibición de enzimas PDE4. Por lo tanto, la presente invención incluye métodos de la inhibición selectiva de enzimas PDE4 en animales, por ejemplo, mamíferos, especialmente humanos, donde dicha inhibición tienen un efecto terapéutico, como por ejemplo donde dicha inhibición puede aliviar condiciones que incluyen síndromes
10 neurológicos, como por ejemplo la pérdida de memoria, especialmente de la memoria a largo plazo. Dichos métodos comprenden administrar a un animal que los necesita, especialmente a un mamífero, más especialmente a un humano, una cantidad útil como inhibidor de un compuesto, solo o como parte de una formulación, según se revela aquí.

15 La condición de deterioro de la memoria se manifiesta por el deterioro de la capacidad para aprender información nueva y/o la incapacidad de recordar información aprendida antes. El deterioro de la memoria es un síntoma primario de demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades como la de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,
20 enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, VIH, enfermedad cardiovascular, y trauma de la cabeza así como declinación cognitiva relacionada con la edad.

 Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de la memoria y otros deterioros intelectuales diferentes de la memoria. La presente invención incluye
25 métodos para tratar pacientes que sufren deterioro de la memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican de acuerdo con sus causas e

incluyen: demencias neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick), vascular (por ejemplo, infartos, hemorragia, trastornos cardíacos), mixta vascular y de Alzheimer, meningitis bacteriana, enfermedad Creutzfeld-Jacob, esclerosis múltiple, traumática (por ejemplo, hematoma subdural o daño traumático al cerebro), infecciosa (por ejemplo, VIH), genética (síndrome de Down), tóxica (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunas medicaciones), metabólica (por ejemplo, deficiencia vitamina B12 o folato), hipoxia del SNC, enfermedad de Cushing, psiquiátrica (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), e hidrocefalia.

La presente invención incluye métodos para tratar con la pérdida de la memoria de manera separada de la demencia, que incluye deterioro cognitivo leve (MCI) y declinación cognitiva relacionada con la edad. La presente invención incluye métodos de tratamiento para el deterioro de la memoria como resultado de una enfermedad. En otra aplicación, la invención incluye métodos para tratar la pérdida de la memoria a causa del uso de anestesia general, quimioterapia, tratamiento con radiación, trauma postquirúrgico, e intervención terapéutica.

Los compuestos se pueden utilizar para tratar condiciones psiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión bipolar o maniaca, depresión grave, y adicción a las drogas y dependencia de la morfina. Dichos compuestos pueden mejorar el estado de alerta. Los inhibidores de PDE4 se pueden utilizar para elevar los niveles de AMPc e impedir que las neuronas sufran apoptosis. También se sabe que los inhibidores de PDE4 son antiinflamatorios. La combinación de propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias hace que dichos compuestos sean útiles para tratar la neurodegeneración a causa de cualquier enfermedad o daño, que incluyen apoplejía, daño a la médula espinal, neurogénesis, enfermedad de Alzheimer,

esclerosis múltiple, amilolateroesclerosis (ALS), y atrofia de múltiples sistemas (MSA).

Por lo tanto, de acuerdo con una forma de realización preferida, la presente invención incluye métodos para tratar pacientes que sufren de deterioro de la memoria debido, por ejemplo, a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, trauma de la cabeza, apoplejía, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia por multiinfarto y otras condiciones neurológicas que incluyen enfermedades neuronales agudas, así como VIH y enfermedades cardiovasculares, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-II o de los mismos sales aceptables para uso farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en un método para tratar pacientes que sufren de estados de enfermedad caracterizados por la disminución de la función del NMDA, como por ejemplo esquizofrenia. Los compuestos también se pueden utilizar para tratar psicosis caracterizadas por altos niveles de PDE 4, por ejemplo, diferentes formas de depresión, como por ejemplo depresión maníaca, depresión grave, y depresión asociada con trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Según se mencionó, los compuestos de la invención también muestran actividad antiinflamatoria. Como resultado, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades alérgicas e inflamatorias, en particular estados de enfermedad caracterizados por niveles disminuidos de AMP cíclico y/o altos niveles de fosfodiesterasa 4. Por lo tanto, de acuerdo con una forma de realización adicional de la invención, se provee un método para tratar estados de enfermedad alérgica e inflamatoria, que comprende administrar una cantidad efectiva

de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o II, o una sal de los mismos aceptable para uso farmacéutico. Dichos estados de enfermedad incluyen: asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, shock séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, daño por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, shock endotóxico, síndrome de angustia respiratoria en adultos, fibrosis quística, restenosis arterial, arteriosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, neumoconiosis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eczema por contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, líquen simple, quemaduras de sol, pruritos en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus discoide eritematoso, lupus eritematoso sistémico, piodermas foliculares y de área extensa, acné endógeno y exógeno, acné rosáceo, enfermedad de Behçet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, etcétera.

En el arte se conoce el uso de inhibidores de PDE4 para tratar asma, bronquitis crónica, psoriasis, rinitis alérgica, y otras enfermedades inflamatorias, y para inhibir el factor de necrosis tumoral. Véanse, por ejemplo, WO 98/58901, JP11-18957, JP 10-072415, WO 93/25517, WO 94/14742, US 5.814.651, y US 5.935.978. Dichas referencias también describen ensayos para determinar la inhibición de la actividad de la PDE4, y métodos para sintetizar dichos compuestos. El contenido completo de dichos documentos se incorpora aquí como referencia.

Los inhibidores de PDE4 se pueden utilizar para impedir o mejorar la osteoporosis, como antibióticos, para el tratamiento de una enfermedad

cardiovascular movilizando el colesterol de las lesiones ateroscleróticas, para tratar
artritis reumatoide (RA), para la inhibición a largo plazo de la proliferación de las
células del mesénquima después de transplantes, para el tratamiento de la
obstrucción urinaria secundaria tras hiperplasia prostática benigna, para la supresión
5 de la quimiotaxis y reducción de la invasión de células de cáncer de colon, para el
tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), para la inhibición de
contracciones uterinas, para atenuar la isquemia vascular pulmonar-daño por
reperfusión (IRI), para hidratación de la córnea, para inhibir la expresión de la IL-2R y
de esa manera abolir la importación de ADN nuclear de VIH-1 en la memoria de las
10 células T, para aumentar la secreción de insulina inducida por glucosa, tanto en la
prevención como en el tratamiento de la colitis, y para inhibir la desgranulación de las
células mastoides.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el
único agente activo o combinadas con otros agentes farmacéuticos como por
15 ejemplo otros agentes que se utilizan en el tratamiento del deterioro cognitivo y/o en
el tratamiento de la psicosis, por ejemplo, otros inhibidores de PDE4, bloqueadores
del canal de calcio, drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina,
ampaquinas moduladoras del NMDA-R, moduladores demgluR, e inhibidores de
colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigimina, y glantanamina). En dichas
20 combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar tanto de acuerdo con
su rango de dosificación usual como a dosis por debajo su rango de dosificación
usual.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de
una variedad de factores que incluyen el síndrome en particular que se desea tratar,
25 la gravedad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de
dosificación, el compuesto en particular que se utilice, la eficacia, el perfil

toxicológico, el perfil farmacocinético del compuesto, y la presencia de cualquier efecto secundario perjudicial, entre otras consideraciones.

Los compuestos de la invención se administran típicamente a niveles de dosificación y de la manera que se acostumbra para los inhibidores de PDE4 como por ejemplo aquellos compuestos conocidos que se mencionaron antes. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar, en dosis únicas o múltiples, por administración oral a un nivel de dosificación, por ejemplo, de entre 0,001-100mg/kg/día, preferiblemente 0,01-70mg/kg/día, especialmente 0,5-10mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, 0,1-50mg de compuesto activo. Para administración intravenosa, los compuestos se pueden administrar, en dosificaciones únicas o múltiples, a un nivel de dosificación por ejemplo, de 0,001-50mg/kg/día, preferiblemente 0,001-10mg/kg/día, especialmente 0,01-1mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, 0,1-10mg de compuesto activo.

Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención se debe entender por supuesto que toda referencia a soluciones amortiguadoras de pH, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo etcétera, en particular no se hace para que sean limitantes, sino que se deben leer de manera que incluyan todos los materiales relacionados que alguien con una experiencia normal en el arte podría reconocer que son de interés o tienen valor en el contexto en particular donde se presenta dicha exposición. Por ejemplo, frecuentemente es posible sustituir un sistema de solución amortiguadora de pH o un medio de cultivo por otro y aún conseguir resultados similares, si no idénticos. Aquellos con experiencia en el arte tendrán un conocimiento suficiente de dichos sistemas y metodologías de tal manera que serán capaces de realizar dichas sustituciones sin una experimentación excesiva, según

sirvan óptimamente a sus propósitos al utilizar los métodos y procedimientos que se revelan aquí.

El texto completo de todas las solicitudes, patentes y publicaciones citadas anteriormente y en adelante, y de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nro. 60/396,726, archivada el 19 de julio de 2002, se incorporan en la presente a modo de referencia.

Ejemplos

La presente invención ahora se describirá adicionalmente a través de los siguientes ejemplos no limitantes. Al aplicar la descripción de estos ejemplos, debe tenerse presente claramente que otras realizaciones diferentes de los métodos descritos de acuerdo con la presente invención serán evidentes sin duda para un especialista en la materia.

En todos los ejemplos, todas las temperaturas se registran sin corrección en grados Celsius; y, salvo que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso.

EJEMPLO 1

6-Amino-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol

A una mezcla de ácido 1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol-6-carboxílico (258 mg) y trietilamina (0.56mL) en *t*-butanol (1ml) se agregó azida de difenilfosforilo (0.33 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4h, luego se particionó entre agua (25 mL) y éter (25 mL). La fase etérea se recogió, se secó (MgSO₄), y se pasó a través de una almohadilla de sílice. El sílice se lavó con otros 25 mL de éter y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (5mL) y se agregó HCl aq. 6N (1mL) y la mezcla se agitó durante 18h. Se agregaron éter (25 mL) y agua (25 mL) y la fase etérea se recogió, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 0.14 g de 6-amino-

1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (59% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz) δ 7,45 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,74 (p, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,86 (br, 2H), 2,95 (q, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,3-1,8 (m, 6H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,37 (t, $J=7,7$ Hz, 3H),

EJEMPLO 2

1-Ciclopentil-3-etil-6-[*N*-(3-piridilmetil)]amino-1H-indazol

A una mezcla de 3-piridincarboxaldehído (106 mg, 1.0 mol) en metanol (5.0 mL) se agregó 6-amino-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (240 mg, 1.05 mmol) y ácido p-toluenesulfónico monohidrato (2.0 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4h. El recipiente luego se enfrió a 0 °C y se agregó borohidruro de sodio (0.09g, 2.3 mmol) en porciones a lo largo de 4h. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 16h con agitación. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado (1:3 hex:EA). El solvente se evaporó y se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el producto deseado. ^1H NMR (300 MHz) δ 8,64 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,68 (p, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,55 (br, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,90 (q, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,1-1,8 (m, 6H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,34 (t, $J=7,7$ Hz, 3H),

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2.

1-Ciclopentil-6-(3-piridilmetil)aminoindazol,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano, y

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano.

EJEMPLO 3

6-Amino-1-ciclopentil-3-etil-6-[*N*-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)amino-1H-indazol

A un recipiente de 10 mL secado en horno y enjuagado con argón se agregó en el siguiente orden 0.06 g (0.61 mmol) de NaOtBu, 36 mg de Pd₂dba₃, 2.0 mL de tolueno, 0.014 mL de P(tBu)₃, y una solución de 2.0 mL de 140 mg (0.436 mmol) de 6-amino-1-ciclopentil-3-etil-*N*-(3-piridilmetil)-1H-indazol en tolueno. Con agitación, se
5 agregaron 310 mg (1.5 mmol) de 3-iodobenzoato de tert-butilo por goteo y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con H₂O y se extrajo con 3 x 15 mL de HCl 3*N*. Los extractos ácidos combinados se lavaron con 15 mL de EtOAc y luego se neutralizó cuidadosamente con NaOH 6*N* hasta un pH mayor a 12. La solución básica se extrajo con 2 x 15 mL
10 de EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con 15 mL de H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Flash 40M) eluyendo con 25% EtOAc en hexanos. ¹H NMR (300 MHz) δ 8,65 (br, 1H), 8,51 (br, 1H), 8,26 (d, *J*=8,4, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,7-7,5 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,85 (d, *J*=8,4, 1H), 5,22
15 (s, 1H), 4,76 (p, *J*=7,8 Hz, 1H), 2,96 (q, *J*=7,7 Hz, 2H), 2,1-1,8 (m, 6H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,34 (t, *J*=7,7 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3.

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-fenil-*N*-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

20 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-cianofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-cianofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-fenil-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

25 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-cianofenil)-*N*-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-acetilfenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-carboxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

5 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(4-carboxi-3-clorofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

10 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[*N*-(3-carboxi-5-fluorofenil)-*N*-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

1-Ciclopentil-6-[*N*-fenil-*N*-(3-piridilmetil)]aminoindazol, y

1-Ciclopentil-6-[*N*-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-*N*-(3-piridilmetil)]-1H-aminoindazol.

EJEMPLO 4

15 **6-Amino-1-Ciclopentil-3-etil-6-[*N*-(3-carboxifenil)-*N*-(3-piridilmetil)]amino-1H-indazol**

Una solución de 170 mg (0.344 mmol) de 6-amino-1-ciclopentil-3-etil-*N*-[3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil]-*N*-(3-piridilmetil)-1H-indazol, 3.35 mL de diclorometano y 0.84 mL de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se lavó con 5.0 mL de H₂O. Luego se agregaron 5.0 mL de H₂O y se ajustó el pH a 6 por adición de NaOH acuoso 10%. Las fases acuosas combinadas se extrayeron con 2 x 5 mL de diclorometano. Los extractos en diclorometano combinados se evaporaron y el material restante se purificó por cromatografía flash sobre SiO₂ utilizando MeOH 10% en CH₂Cl₂ como eluyente. ¹H NMR (300 MHz) δ 8,90 (br, 1H), 8,70 (br, 1H), 8,25 (d, J=8,4, 1H), 7,7-7,5 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,1-7,0

25

(m, 2H), 6,86 (d, J=8,4, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,76 (p, J=7,8 Hz, 1H), 2,96 (q, J=7,7 Hz, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (t, J=7,7 Hz, 3H),

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4.

5 1-Ciclopentil-6-[N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminoindazol.

EJEMPLO 5

2-Acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano

A una solución de 2-acetil-7-metoxibenzofurano (4.0 g) en anhídrido acético (50 mL) a 0°C se agregó ácido nítrico 70% (1.5 mL) por goteo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3h y luego se volcó sobre carbonato de sodio saturado helado (200 mL). Se agregó carbonato de sodio sólido cuidadosamente con agitación hasta alcalinidad (pH=8). La mezcla se filtró y se recogió el sólido por filtración al vacío. El sólido se llevó a ebullición en 100 mL (metanol) durante 1h, luego se enfrió a 0°C y se filtró para dar 2-acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano (2.1g). ¹H NMR (300 MHz) δ 8,29 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,68 (s, 3H),

EJEMPLO 6

7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-nitrobenzofurano

Una mezcla de 2-acetil-7-metoxi-4-nitrobenzofurano (2.1 g), etilenglicol (2 mL), y ácido *p*-toluensulfónico (25 mg) en tolueno (50 mL) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark conectado durante 18h. La mezcla se particionó entre sat. aq. NaHCO₃ sat. aq. (50 mL) y éter (50 mL). La fase etérea se recogió, se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-nitrobenzofurano puro (2.1g). ¹H NMR (300 MHz) δ 8,22 (d,J=9,0 Hz, 1H), 7,44 (s,1H), 6,84 (d,J=9,0 Hz, 1H), 4,11 (s,3H), 4,11 (m,4H), 1,86 (s,3H),

EJEMPLO 7

4-Amino-7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-benzofurano

A una suspensión de Pd 10% sobre carbón activado (200 mg) en etanol (100 mL), bajo protección con N₂, se agregó 7-metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-nitrobenzofurano (6.50 g, 23 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo vacío tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se permitía fluir gas hidrógeno sobre la mezcla de reacción. Después de 4h la reacción se había completado según TLC (5:1 hex:EA). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el celite se enjuagó con más etanol. El solvente se eliminó al vacío para obtener 5.1g (88% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite color amarillo.

EJEMPLO 8

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)aminobenzofurano

Se recogió *t*-butiléster de 7-Metoxi-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-4-(N-3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)aminobenzofurano (120 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se agitó durante 4h. La mezcla se

concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal desde 0%-10% MeOH en EtOAc a lo largo de 15 min para dar 65 mg de 2-acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)aminobenzofurano. ¹H NMR (300 MHz) δ 11,60 (br, 1H), 8,71 (br, 1H), 8,56 (br, 1H), 7,80 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8.

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-fenil-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano, y

2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano.

EJEMPLO 9

2-Acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano

A una solución de 2-acetil-7-metoxi-N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano (416 mg, 1.0 mmol), bencensulfonamida (200 mg, 1.2 mmol), y DMAP (150 mg, 1.2 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se agregó EDCI (230 mg, 1.2 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla se particionó entre agua (25 mL) y EtOAc (25 mL)

y el pH se ajustó a 5-6 con HCl 1.0N. El EtOAc se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente lineal desde 5% hasta 10% MeOH en EtOAc para dar 2-Acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-4-aminobenzofurano (415 mg). ^1H NMR (300 MHz) δ 8,53 (br,1H), 8,46 (br,1H), 8,06 (d,J=7,3 Hz,2H), 7,8-7,3 (m,6H), 7,21 (m,1H), 7,1-7,0 (m,2H), 6,91 (d,J=8,5 Hz,1H), 6,56 (d,J=7,3 Hz,2H), 4,99 (s,2H), 4,02 (s,3H), 2,54 (s,3H).

EJEMPLO 10

Medición en vitro de la inhibición de la actividad de fosfodiesterasa de Tipo 4

Se obtuvo PDE4 humana de células Sf9 infectadas con baculovirus que expresaban la enzima recombinante. El cADN que codificaba hPDE-4D6 se subclonó en un vector baculovirus.

Se infectaron células de insecto (Sf9) con el baculovirus y se cultivaron las células hasta que se expresó la proteína. Las células infectadas con baculovirus se lisaron y el lisado se utilizó como fuente de enzima hPDE-4D6. La enzima se purificó parcialmente usando una cromatografía de intercambio de iones con DEAE. Dicho procedimiento se podía repetir usando cADN que codificaba otras enzimas PDE-4.

Ensayo:

Las fosfodiesterasas de Tipo 4 convirtieron el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a 5'-adenosina monofosfato (5'-AMP). La nucleotidasa convierte 5'-AMP a adenosina. Por lo tanto la actividad combinada de la PDE4 y la nucleotidasa convierte el AMPc a adenosina. La adenosina se separa fácilmente del AMPc utilizando columnas de alúmina neutra. Los inhibidores de fosfodiesterasa bloquean la conversión de AMPc a adenosina en este ensayo; por lo tanto, los inhibidores de PDE4 causan una disminución de la adenosina.

Se combinaron lisados de células (40µl) que expresaban hPDE-4D6 con 50µl de la mezcla del ensayo y 10µl de inhibidores y se incubaron durante 12 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de los componentes del ensayo fueron: 0,4µg de enzima, Tris-HCl 10mM (pH 7,5), MgCl₂ 10mM, AMPc 3µM, 0,002 U de 5'-nucleotidasa, y 3 x 10⁴ cpm de [3H]AMPc. La reacción se detuvo agregando 100µl de HCl 5mN en ebullición. Desde cada cavidad se transfirió una alícuota de 75µl de mezcla de reacción a unas columnas de alúmina (Multiplate; Millipore). Se eluyó adenosina marcada en una OptiPlate centrifugando a 2000rpm durante 2 min; se agregaron a la OptiPlate 150µl por cavidad de fluido de centelleo. La placa se selló, se agitó durante aproximadamente 30 min, y se determinaron las cpm de [3H] adenosina usando un Wallac Triflux®.

Todos los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron en la muestra de ensayo de tal manera que la concentración final de DMSO fuera del 0,1%. El DMSO no afecta la actividad de la enzima a dicha concentración.

Una disminución de la concentración de adenosina es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE. Los valores pIC₅₀ se determinaron analizando entre 6 y 12 concentraciones de compuesto dentro del rango entre 0,1nM y 10.000nM y luego graficando la concentración de la droga contra la concentración de ³H-adenosina. Se utilizó software de regresión no lineal (Assay Explorer®) para estimar los valores de pIC₅₀.

EJEMPLO 11 (Método A)

Reacción pasiva a estímulos negativos en ratas, un ensayo en vivo del aprendizaje y la memoria

La prueba se llevó a cabo según se describió antes (Zhang, H.-T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J., y O'Donnell, J. M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204.). El aparato (Modelo E10-16SC, Coulbourn Instruments,

Allentown, PA) consistía en una cámara de dos compartimientos con un compartimiento iluminado conectado a un compartimiento oscuro mediante una puerta de guillotina. El piso del compartimiento oscuro consistía en varillas de acero inoxidable a través de las cuales se podía administrar un shock eléctrico en los pies desde una fuente de corriente continua. Todos los grupos experimentales se acostumbraron antes al aparato el día antes de comenzar el experimento. Durante el entrenamiento, la rata (Machos Spraque-Dawley (Harlan) que pesaban entre 250 y 350g) se ponía en el compartimiento iluminado de espaldas a la puerta de guillotina cerrada durante 1 minuto antes de levantar la puerta. Se registró la latencia para entrar al compartimiento oscuro. Después que la rata entraba al compartimiento oscuro, la puerta se cerraba y se le administraba un shock eléctrico de 0,5mA durante 3 segundos. Veinticuatro horas después, se le administraron a la rata 0,1mg/kg de MK-801 o solución salina, 30 minutos antes de la inyección de solución salina o compuesto de prueba (dosificado a entre 0,1 y 2,5mg/kg, i.p.), que fue 30 minutos antes de comenzar la prueba de retención. La rata se volvió a poner en el compartimiento iluminado con la puerta de guillotina abierta. Se registró la latencia para entrar el compartimiento oscuro durante hasta 180 segundos, después de cuyo tiempo terminó la prueba.

Todos los datos se analizaron por análisis de variancia (ANOVA); las comparaciones individuales se hicieron usando tests de Kewman-Keuls. Las ratas sin experiencia en la prueba requirieron menos de 30 segundos, en promedio, para cruzar desde el compartimiento iluminado hasta el compartimiento oscuro. Sin embargo, 24 horas después de la exposición al shock eléctrico, la mayoría de las ratas pretratadas con vehículo no volvió a entrar al compartimiento oscuro; la latencia promedio aumentó hasta en 175 segundos ($p < 0,001$). El pretratamiento con MK-801 (0,1mg/kg) redujo marcadamente dicha latencia en comparación con el vehículo

($p<0,001$). Dicho efecto amnésico de MK-801 se revirtió de una manera estadísticamente significativa mediante los compuestos de prueba de manera dependiente de la dosis.

EJEMPLO 17 (Método B)

5 Prueba de laberinto de ramas radiales en ratas, una prueba en vivo de aprendizaje y memoria

La prueba se llevó a cabo según se describió antes (Zhang, H.-T., Crissman, A. M., Dorairaj, N. R., Chandler, L. J., y O'Donnell, J. M., *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23, 198-204.). Cinco días después del alojamiento inicial, se pusieron las ratas
10 (machos Spraque-Dawley (Harlan) que pesaban entre 250 y 350g) en el laberinto de ocho ramas radiales (cada rama media 60x10x12cm de alto; el laberinto estaba elevado 70cm sobre el piso) para su aclimatación durante dos días. Después se pusieron las ratas individualmente en el centro del laberinto durante 5 minutos poniendo granos de alimento cerca de los recipientes para alimento, y luego, el día
15 siguiente, en los recipientes en los extremos de las ramas; se realizaron 2 sesiones al día. Después, se puso un grano de alimento en cada una de cuatro ramas seleccionados al azar. La rata se restringió a la plataforma central (26cm de diámetro) durante 15 segundos y luego se le permitió moverse libremente a través de todo el laberinto hasta que recogió todos los granos de alimento o hasta que pasaron
20 10 minutos, lo que sucediese antes. Se registraron cuatro parámetros: 1) errores de la memoria de trabajo, es decir, entradas a las ramas con alimento que ya habían sido visitadas durante la misma prueba; 2) errores de la memoria de referencia, es decir, entradas a ramas sin alimento; 3) total de entradas a ramas del laberinto; y 4) la duración de la prueba (segundos), es decir, el tiempo que tardó en recoger todos
25 los gránulos en el laberinto. Si el error de la memoria de trabajo era cero y el error promedio de la memoria de referencia era menor de una en cinco pruebas sucesivas,

se comenzaban las pruebas de la droga en las ratas. Se inyectó MK-801 o solución salina 15 minutos antes del vehículo o agente de prueba, que se suministró 45 minutos antes de la prueba. Los experimentos se llevaron a cabo en una habitación iluminada, que contenía varias pistas visuales exteriores al laberinto.

5 Todos los datos se analizaron mediante un análisis de variancia (ANOVA); las comparaciones individual se hicieron usando tests de Kewman-Keuls. En comparación con el control, el MK-801 (0,1mg/kg, i.p.) aumentó las frecuencias de los errores tanto de la memoria de trabajo y como de referencia ($p < 0,01$). Dicho efecto amnésico del MK-801 sobre la memoria de trabajo se revirtió de una manera estadísticamente significativa mediante la administración de los compuestos de
10 prueba de la presente de una manera dependiente de la dosis.

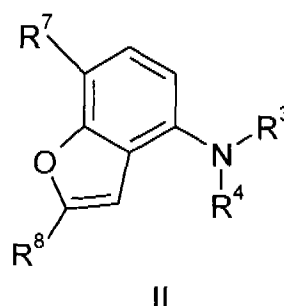
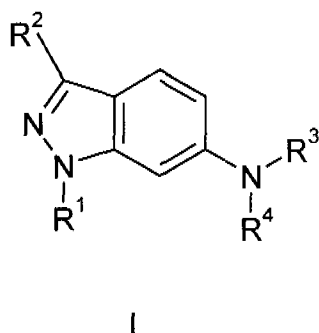
Los ejemplos precedentes se pueden repetir con éxito similar sustituyendo los reactivos que se describen de manera genérica o específicamente y/o las condiciones operativas de la presente invención por aquellas que se utilizan en los
15 ejemplos precedentes.

Aunque la invención se ha ilustrado con respecto a la producción y a compuestos en particular, es evidente que se pueden hacer variaciones y modificaciones a la invención sin apartarse del espíritu o el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1

Un compuesto de la fórmula I o II:



en donde

5 R¹ es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxí, oxo, ciano, alquilo con entre

10 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones, o

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es

15 un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi,

trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi,

alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones,

20 R² es H, o

alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, ciano, y/o C₁-4-alcoxi, y donde uno o más grupos -CH#2CH#2- se reemplazan opcionalmente en cada caso por -CH=CH- o -C≡C-, ?

5 R³ es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C₁-4-alcoxi, o sus combinaciones,

10 un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado en donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo que es ramificada o no ramificada tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo está opcionalmente sustituida por halógeno, C₁-4-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

15 arilalquilo con entre 7 y 19 átomos de carbono, en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, radical arilalquilo está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF₃O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

20 grupo heteroarilalquilo, en donde la porción alquilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo

25 heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción

alquilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O , nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

R^4 es H,

5 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3 , amino, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, 10 alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, $\text{R}^5\text{-L-}$, o sus combinaciones, o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, 15 etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, $\text{R}^5\text{-L-}$, o sus combinaciones;

R^5 es H,

20 alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -alcoxi, oxo, o sus combinaciones,

alquilamino o dialquilamino en donde cada porción alquilo tiene en forma independiente entre 1 y 8 átomos de carbono,

25 un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado en donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo tiene

entre 1 y 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido, preferentemente en la porción carbocíclica , una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones,

5 cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxí, oxo, ciano, alcoxi, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido en la porción cicloalquilo y/o la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxí, alquilo, alcoxi o sus combinaciones,

10 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, 15 alquilsulfonilo,

arilalquilo con entre 7 y 19 átomos de carbono, en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, radical arilalquilo que está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, 20 trifluorometilo, CF₃O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por 25 halógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino,

hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones, o

un grupo heterociclo-alquilo, en donde la porción heterocíclica es saturada, parcialmente saturada o insaturada, y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, y la porción alquilo que es ramificada o no ramificada y tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heterociclo-alquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heterocíclica por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF_3O , nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

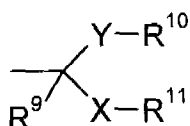
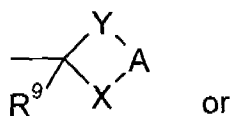
L es una ligadura simple o un radical alifático divalente con hasta 8 átomos de carbono en donde uno o más grupos $-\text{CH}_2$ son cada uno reemplazado opcionalmente por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{CO}-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{OCONH}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{SCONH}-$, $-\text{SCSNH}-$, o $-\text{NHCSNH}-$;

R^6 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -alcoxi, oxo, o sus combinaciones;

R^7 es alcoxi o alquiltio, en cada caso con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R^8 es $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ -alquilo que es ramificado o no ramificado y donde el alquilo no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, o es



R^9 es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado, y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R^{10} es alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado, y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R^{11} es alquilo con entre 1 y 6 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado, y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

X y Y son cada uno en forma independiente O o S, y

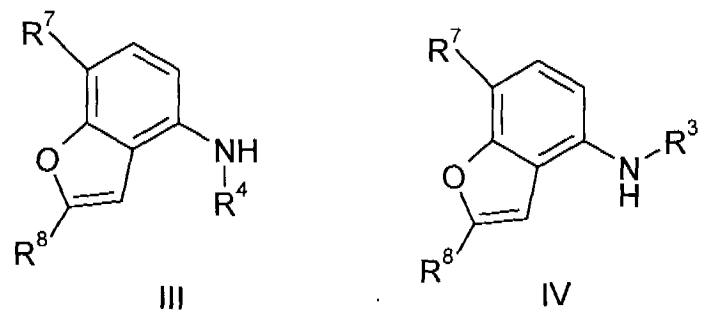
A es alquileno con entre 2 y 7 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

en donde en la fórmula I ambos R^3 y R^4 son distintos de H y en la fórmula II al menos uno de R^3 y R^4 es distinto de H; o

una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo;

en donde un compuesto ópticamente activo puede encontrarse en la forma de uno de sus enantiómeros por separado o en mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

(2.) Un compuesto de la reivindicación 1, de Fórmula III o IV:



en donde

R³ es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces con halógeno, ciano, C₁₋₄-alcoxi, o sus combinaciones,

un grupo carbociclo-alquilo parcialmente insaturado en donde la porción carbocíclica tiene entre 5 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo que es ramificada o no ramificada tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido en la porción carbocíclica una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o sus combinaciones, y la porción alquilo está opcionalmente sustituida por halógeno, C₁₋₄-alcoxi, ciano o sus combinaciones,

arilalquilo con entre 7 y 19 átomos de carbono, en donde la porción arilo tiene entre 6 y 14 átomos de carbono y la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, radical arilalquilo que está insustituido o sustituido, en la porción arilo, una o más veces por halógeno, trifluorometilo, CF₃O, nitro, amino, alquilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo, o

grupo heteroarilalquilo, en donde la porción alquilo puede estar parcial o totalmente saturada y tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al

menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, la porción alquilo, que es ramificada o no ramificada, tiene entre 1 y 5 átomos de carbono, el grupo heteroarilalquilo está insustituido o sustituido una o más veces en la porción alquilo por halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, CF₃O, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o sus combinaciones y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, ciano, o metilo o sus combinaciones;

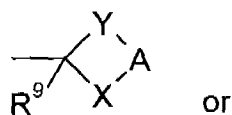
R⁴ es H,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF₃, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R⁵-L-, o sus combinaciones, o

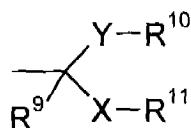
heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R⁵-L-, o sus combinaciones;

R⁷ es alcoxi o alquiltio, en cada caso con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R⁸ es -CO-C₁₋₄-alquilo que es ramificado o no ramificado y donde el alquilo está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, o es



or

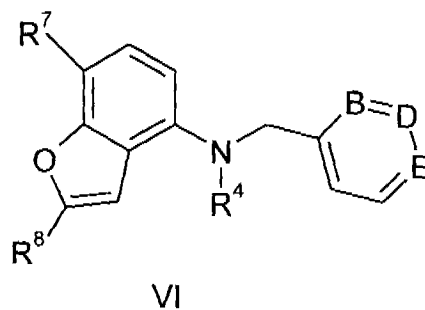
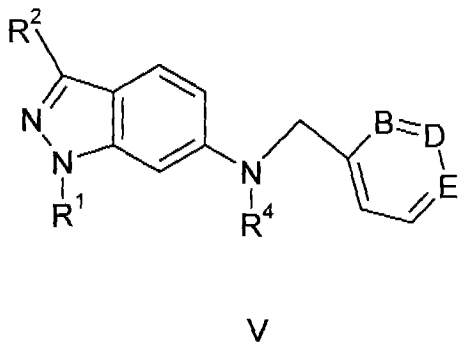


o

una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo;

en donde un compuesto ópticamente activo puede encontrarse en la forma de uno de sus enantiómeros por separado o en mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, de la subfórmula V o VI:



en donde

R^1 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, cicloalquilo con entre 3 y 10 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, hidroxí, oxo, ciano, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, o sus combinaciones, o

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o sus combinaciones,

R² es H, o

alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, ciano, y/o C₁₋₄-alcoxi, y donde uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan opcionalmente en cada caso por -CH=CH- o -C≡C-,

R⁴ es H,

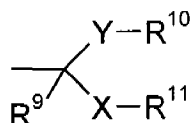
arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF₃, amino, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R⁵-L-, o sus combinaciones, o

heteroarilo con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos 1 átomo en el anillo es un heteroátomo, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, amino, aminometilo, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi,

carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5 -L-, o sus combinaciones;

R^7 es alcoxi o alquiltio, en cada caso con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno,

R^8 es $-CO-C_{1-4}$ -alquilo que es ramificado o no ramificado y donde el alquilo está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, o es



y uno de B, D y E es N y los otros dos son C.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, donde D es N y B y E son C.
5. Un compuesto de la reivindicación 3, donde R^4 es piridilo o fenilo que no están sustituidos o están sustituidos una o más veces por halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, trifluorometilo, OCF_3 , amino, aminoalquilo, aminoalcoxi dialquilamino, hidroxialquilo, ácido hidroxámico, tetrazol-5-ilo, 2(-heterociclo)tetrazol-5-ilo, hidroxialcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, acilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, trialquilsililoxi, R^5 -L-, o sus combinaciones.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:
 - 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 - 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 - 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,

139 139

- 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-fenil-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 5 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 10 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
- 15 1-Ciclopentil-6-[N-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil)-N-(3-piridilmetil)]-1H-aminoindazol,
- 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
- 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,
- 20 1-Ciclopentil-6-(N-fenil-N-(3-piridilmetil))aminoindazol,
- 1-Ciclopentil-6-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))aminoindazol,
- 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
- 7-Metoxi-2-(2-metil-(1,3-dioxolan-2-il))-4-(N-(4-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))-aminobenzofurano,
- 25 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
- 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-fenil-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,

2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(3-cianofenil)-N-(4-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-(N-(4-acetilfenil)-N-(3-piridilmetil))aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 5 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(4-carboxi-3-clorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 2-Acetil-7-metoxi-4-[N-(3-carboxi-5-fluorofenil)-N-(3-piridilmetil)]aminobenzofurano,
 6-Amino-1-ciclopentil-3-etil-6-[N-3-(1,1-dimetiletoxicarbonil)fenil]-N-(3-
 piridilmetil)amino-1H-indazol,
 1-Ciclopentil-3-etil-6-[N-(3-carboxifenil)-N-(3-piridilmetil)]amino-1H-indazol,
 10 2-Acetil-7-metoxi-N-(4-fenilsulfonilaminocarbonilfenil)-N-(3-piridilmetil)-4-
 aminobenzofurano,
 o

una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo,

en donde los compuestos ópticamente activos pueden tener la forma de sus
 15 enantiómeros independientes o mezclas de los mismos, incluso mezclas racémicas.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

cada grupo arilo es, en forma independiente, un grupo fenilo, naftilo o bifenilo
 opcionalmente sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro,
 metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,
 20 hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo,
 alquilsulfonilo, o fenoxi;

cada grupo heteroarilo es, en forma independiente, un grupo furilo, tienilo,
 pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, ditalilo, oxatialilo, isoxazolilo,
 oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo,
 25 tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, isoxazinilo,
 oxatiazinilo, oxadiazinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionafthenilo,

isotioantraceno, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, purinilo, benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, o benzoxazinilo opcionalmente sustituido en una o más posiciones por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, carboxi, metileno, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, o dialquilamino; y

cada grupo heterociclo es, en forma independiente, un grupo heteroarilo como se ha establecido o un grupo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, o pirrolidinilo opcionalmente sustituido como se ha establecido.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R¹ es un grupo alquilo con entre 2 y 4 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido por flúor o cloro o es ciclopentilo o ciclohexilo;

R² es H o alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R³ es hidrógeno; alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono; bencilo, fenetilo, y fenpropilo sustituido o insustituido; o piridilmetilo, furanilmetilo, tienilmetilo, pirrolilmetilo, pirimidinilmetilo, tiazolilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinolinilmetilo sustituido o insustituido;

R⁴ es fenilo, naftilo, bifenilo, furanilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, y isoquinolinilo, que en cada caso no está sustituido o es sustituido una o más veces por OH, F, Cl, CF₃, alquilo, alcoxi, CN, vinilo, CH₂OH, CONHOH, CONH₂, metilendioxi o COOH, o cuando R⁴ es fenilo, está opcionalmente sustituido por R⁵-, R⁵-O-, R⁵-CO-, R⁵-NH-CO-, R⁵-SO₂-NH-, R⁵-SO₂-NH-alquilen-O-, NH₂-alquil-NH-CO-, R⁵-alquilen-NH-CO-, alquil-CO-NH-alquil- así como metilo, etilo, Cl, F, CN, OCH₃, CF₃, amino, nitro, HOCH₂ o COOH;

R⁷ es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono, que es ramificado o no ramificado y que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R⁸ es -CO-C₁₋₄-alquilo;

R^9 es $-\text{CH}_3$;

X y Y son cada uno O o S; y

A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

9.

Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

5

R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

10.

Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 es cicloalquilo; y

R^2 es H o C_2H_5 .

10

11.

Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 es cicloalquilo;

R^2 es H o C_2H_5 ;

R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

15

12.

Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 es ciclopentilo;

R^2 es H o C_2H_5 ;

R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

20

13.

Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 es ciclopentilo;

R^2 es H o C_2H_5 ;

R^3 es piridilo sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

25

14.

Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 es ciclopentilo;

R^2 es H o C_2H_5 ;

R^3 es piridilo sustituido o insustituido; y

R^4 es fenilo sustituido o insustituido.

5 (15.) Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

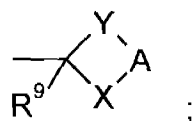
R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido.

(16.) Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es $COCH_3$ o



10 R^9 es $-CH_3$;

X y Y son ambos O o S; y

A es $-CH_2CH_2-$.

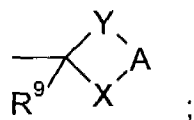
(17.) Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

15 R^3 es arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso sustituido o insustituido; y

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido;

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es $COCH_3$ o



20 R^9 es $-CH_3$;

X y Y son ambos O o S; y

A es $-CH_2CH_2-$.

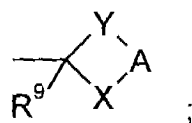
18. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^3 es piridilo sustituido o insustituido;

R^4 es H o es arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido o insustituido;

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es COCH_3 o



R^9 es $-\text{CH}_3$;

X y Y son ambos O o S; y

A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

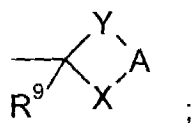
19. Un compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^3 es piridilo sustituido o insustituido;

R^4 es fenilo sustituido o insustituido;

R^7 es alcoxi con entre 1 y 4 átomos de carbono;

R^8 es COCH_3 o



R^9 es $-\text{CH}_3$;

X y Y son ambos O o S; y

A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

21. Una composición de la reivindicación 20, en donde el compuesto de la reivindicación 1 se suministra en una dosis de 0.1 - 50 mg.

115 145

22. Un método para efectuar la inhibición de la enzima PDE4, aumentar la cognición y/o tratar la psicosis en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho compuesto se administra en una cantidad de 0.01-100 mg/kg de peso corporal/día.

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho paciente es un ser humano.

25. Un método de la reivindicación 22, en donde el paciente sufre de un trastorno o declinación congénita.

26. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho paciente sufre de un trastorno en la memoria.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde dicho paciente sufre de un trastorno en la memoria debido a la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, Mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Creutzfeld-Jakob, VIH, trastorno cardiovascular, traumatismos de cráneo o declinación congénita relacionada con el envejecimiento.

28. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde dicho paciente sufre de un trastorno en la memoria ocasionado por la demencia.

29. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho paciente sufre de psicosis.

30. El método de la reivindicación 29, en donde la psicosis es esquizofrenia, depresión bipolar o maníaca, depresión mayor, drogadicción o dependencia a la morfina.

31. Un método para tratar un paciente que padece de una enfermedad que involucra una disminución los niveles de AMPc que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

32. Un método de la reivindicación 22 en donde el paciente es tratado para efectuar la inhibición de la enzima PDE4.

33. Un método de tratar un paciente que sufre de una enfermedad alérgica o inflamatoria que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

34. Un método de tratar un paciente que sufre de neurodegeneración resultante de una enfermedad o lesión que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

35. El método de la reivindicación 34, en donde la enfermedad o lesión es accidente cerebro vascular , lesión de la médula espinal, neurogénesis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, amilolaterosclerosis (ALS), o atrofia de múltiples sistemas (MSA).

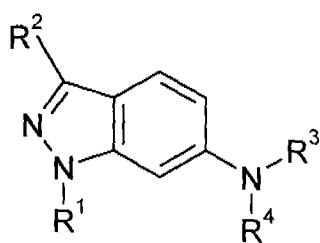
36. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde dicho paciente sufre de un trastorno en la memoria enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo de cráneo, accidente cerebrovascular , CNS hipoxia, senilidad cerebral, demencia multiinfarto, una enfermedad neuronal aguda, VIH o a trastorno cardiovascular.

1417
147

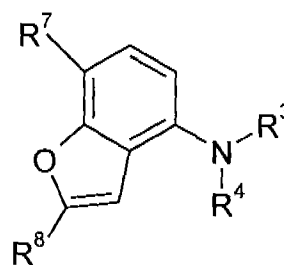
**COMPUESTOS DE 6-AMINO-1H-INDAZOL Y 4-AMINOBENZOFURANO COMO
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4**

RESUMEN

Se logra la inhibición de PDE4 utilizando nuevos compuestos, por ejemplo, análogos de aminoindazol y aminobenzofurano. Los compuestos de la presente invención son de las fórmulas I y II:



I



II

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ tienen los valores definidos en la presente.

148
148

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiciación : 25003399 00000000 Folios: 147
Fecha (AMD): 2005-01-19 14:25:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención.	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
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 o 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 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 de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Claudia M Neiva

Fecha:

2020

Bogotá D C

Doctor(a)

MARGARITA CASTELLANOS

Apoderado(a)

MEMORY PHARMACEUTICAL CORPORATION

12025

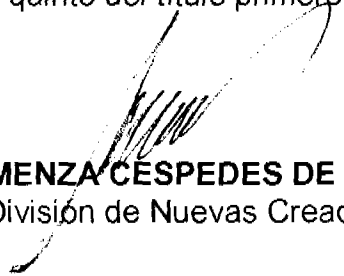
No de Expediente	05-3399
Solicitud internacional	PCT/US2003/022401
Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-19
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 ~~0-4~~ FEB. 2005

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 6349
Bogotá - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 05.003.399

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional para:

**"COMPUESTOS DE 6-AMINO-1H-INDAZOL Y 4-AMINO BENZOFURANO COMO
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4"**

Solicitante: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**

SOLICITUD DE PRORROGA TERMINO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante de la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, citada en la referencia, atentamente solicito a Ud., que conforme al Artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se sirva conceder un plazo adicional de **dos (2)** meses, para cumplir con lo dispuesto en su **Oficio No. 12035** Notificado por Fijación en Lista el **4 de Febrero de 2005**, pues el término concedido inicialmente resultó insuficiente.

Adjunto el comprobante No. **05-22.636** de **Marzo 31 de 2005**, correspondiente a esta solicitud de prórroga.

Señor Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** de C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 610 7420 – 610 7480

Bogotá, D.C.
MCA/gcb/4964-FNPCT

~~151~~
151

[illegible][illegible]

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
-----------------	----------	----------------

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
-----------------	----------	----------------



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____