

Q F



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-56301

TITULO PIRIDO[1 2-d]PIRIMIDINA-2 4-DIAMINAS COMO INHIBIDORES DE
PDE 2

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

AGK 31/519

DIRECCIÓN Eastern Point Road Groton, Connecticut 06340 E U.A.

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA Junio 8 de 2006

SS

P2006/000098

fixo
n 17 07 2006

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-056301-00000-0000
Fec 2006-06-09 16:36 17 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/II
Lvs 378 -ASINACIONAL/
Act 4.11 PRESENTACION
Folios 106

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

SOLICITUD DE


☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II



**SOLICITANTE
(71)**

Nombre PFIZER PRODUCTS INC

Dirección Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de America

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre CARLOS R OLARTE

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

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74 295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2004/004013

Fecha Diciembre 6, 2004

Publicación Internacional No WO 2005/061497

Fecha Julio 7, 2005



Título (54) PIRIDO[1,2-d]PIRIMIDINA-2,4-DIAMINAS COMO INHIBIDORES DE
PDE 2

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/519, A61P 15/00, 19/10,
9/06, 35/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 16, 2003

(31) Numero de Solicitud

60/529,994



Comprobante de pago No 06-42,968

Fecha Junio 7, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso Ver Expediente No. 06-051744 Adjunto copia simple

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones dibujos)

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☐

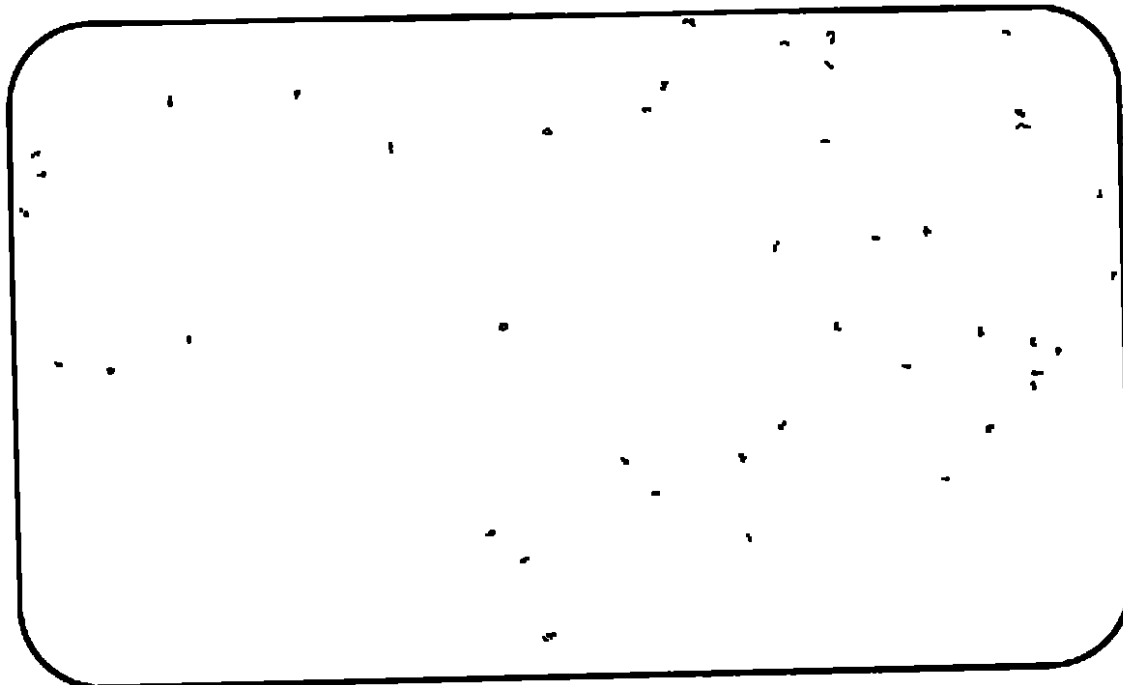
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

[Signature]
C C 79.782.747 B16 T P 74.295

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

THOMAS ARTHUR BEYER

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

ROBERT JAMES CHAMBERS

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

KELVIN LAM

620 Memorial Drive,
Cambridge, Massachusetts 02139,
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

MEI LI

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

ANDREW LAN MORRELL

Ramsgate Road,
Sandwich, Kent, CT17 9NT,
Reino Unido
Nacionalidad Británica

DAVID DUANE THOMPSON

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

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-056301-00000-0000
-cc 2006-06-09, 8:36.17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 1 PATENTE/TA
Eve 378 FASINACIONALI
Act 4 1 REPRESENTACION Folios 108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 42.968
FECHA : JUNIO 7 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ALANTE RAJSSEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332395	06/06/2004	4.637.000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463.000.00
		TOTAL	463.000 00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

5

TRADUCCION OFICIAL No 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No 0118 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC , a Carlos R Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por si solo y fue firmado por Grover F Fuller, Jr el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z Killian, Notario Publico de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005

(Fdo) Susan Z Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. P. =
TRADUCTOR F U F 2
ESPANOL INGLIS
RESOLUCION No 0118
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal este provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Publico, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal, que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005

{Edo } Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York

SERVIDO AL PODER JUDICIAL
C. E. H. 771
TRANSPORTES E IMPORTACIONES DEL
ESTADO DE NUEVA YORK / BUREAU DE
RECOURS EN MATIERE D'IMMIGRATION /
MINISTERE DE LA JUSTICE Y DEL RECOURS

7

APOSTILLA

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

1 País Estados Unidos de América

El presente documento público

2 Fue firmado por Norman Goodman

3 Que actuó en su calidad de Escribano del Condado

4 Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó

5 En Nueva York, Nueva York

6 El 22 de noviembre de 2005

7 Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8 Bajo el Número NYC-10404952A

9 Aparece Sello del Estado de Nueva York

10 Firmado por James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c c 80 424 773 de Bogotá

СЕРГІО АНДРЕС РУЕДА ІГЛЕСІАС
Л. С. І.
ПРИСЯГАТОР І ІНТЕРПРЕТАТОР Офіційний
Мови Іспанська / ІНГЛІСЬКА / ІТАЛІАНСЬКА
І ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ МОВИ
І ІНШІ МОВИ СЬОГО РОКУ

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

8

1 Country United States of America

This public document

2 has been signed by Norman Goodman

3 acting in the capacity of County Clerk

4 bears the seal/stamp of the county of New York

Certified

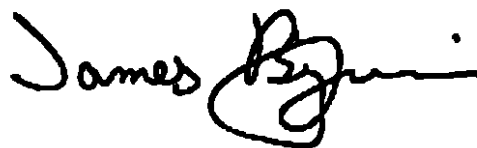
5 At New York, New York 6 the 22nd day of November 2005

7 by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8 No NYC-10404952A

9 Seal/Stamp

10 Signature



James Bizzari

Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Ralsbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
7 y/o Carlos
7 y/o David
Integrados: Christopher
Jorge Luis Landolina
Camilo Alvarado
Felipe Márquez
Camilo Rodríguez
Samir Pardo
Of Counsel
Guillermo Chabín
García Márquez

Power of Attorney

Poder

The undersigned

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R Olarte and/or J Ian Ralsbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney in file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which and it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, resources, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer power on those who are to represent the company judicially and extrajudicially to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R Olarte y/o J Ian Ralsbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y perorar. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presenten, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

PFIZER PRODUCTS INC.

Signature/Firma

By

Grover F. Fuller, Jr

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha

17 November 2005

City/Country/Ciudad/Pais New York, NY USA

60
- 10

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica

I That

I Que

of legal age and domiciled in

Gruver F Fuller, Jr

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature)

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 61K611631
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov 2006
Susan Z. Killian

State of New York
County of New York



467518

Form 1

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

Arthur Z. Kellian

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

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

THIS FAID 31ST

1944-12-31

Norman Goodman

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

M

APOSTILLA

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

- 1 Pais Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
- 2 El presente documento público fue firmado por Albert L. Themes
- 3 Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
- 4 Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Publico del Distrito de
Columbia
Se certificó
- 5 En Washington D C
- 6 El 28 de abril de 2006
- 7 Por parte del Secretario del Distrito de Columbia
- 8 Bajo el Número 155899
- 9 Aparece el sello del Distrito de Columbia
- 10 Firmado por Patricia Elwood

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y trasparamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PIRIDO [2,3-d]PIRIMIDINA-2,4-DIAMINAS COMO INHIBIDORES DE PDE 2** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Thomas Arthur BEYER - 04 de noviembre de 2004 Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma - Thomas Arthur BEYER

(Fdo) Robert James CHAMBERS - 27 de octubre de 2004 Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Robert James CHAMBERS

(Fdo) Kelvin LAM - 20 de octubre de 2004 Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Kelvin LAM

(Fdo) Mei LI - 27 de octubre de 2004 Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Mei LI

(Fdo) Andrew Ian MORRELL - 11 de octubre de 2004 Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Andrew Ian MORRELL

(Fdo) David Duane THOMPSON - 27 de octubre de 2004 Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - David Duane THOMPSON

Por el presente certifico que este es el documento original
(Fdo) Sami Swadek 28/abr/2006

Suscrito y jurado ante mí, el 28 de abril de 2006
(Fdo) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial
(Sello Oficial)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 *District of Columbia*
United States of America

2 This public document has been signed by ALBERT L. THEMES

3 acting in the capacity of ~~NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA~~

~~ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE~~

4 bears the seal/stamp of ~~DISTRICT OF COLUMBIA~~

CERTIFIED

5. at Washington, D C

28

APRIL

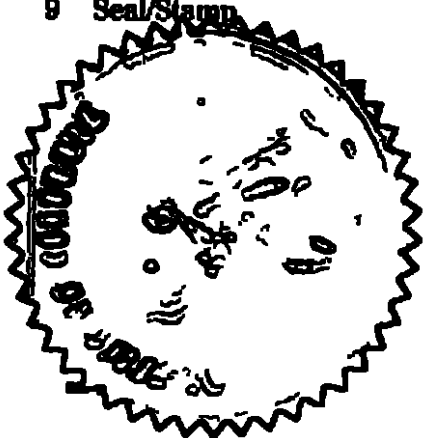
2006

6. the _____ day of _____

7 by Secretary of the District of Columbia

8. No 155899

9 Seal/Stamp



10 Signature
PATRICIA ELWOOD

Patricia Elwood

ASSIGNMENT

I or valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement in PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINE-2,4-DIAMINES AS PDE 2 INHIBITORS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC in accordance with this assignment

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

Thomas A. Beyer 11-4-2004 Groton, CT
Place, date and signature - Thomas Arthur BLYER

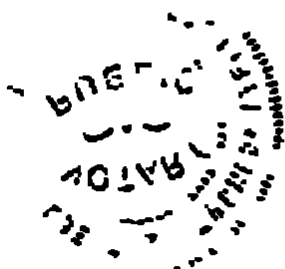
Robert James Chambers 10-27-2004 Groton, CT
Place, date and signature - Robert James CHAMBERS

Cambridge Kelvin Lam Oct 20th 2004
Place date and signature - Kelvin LAM

Mei Li 10/27/2004 Groton, CT
Place date and signature - Mei LI

Andrew Ian Morrill 11th October 2004 Andover, MA
Place, date and signature - Andrew Ian MORRILL

David Duane Thompson 10-27-2004 Groton, CT
Place, date and signature - David Duane THOMPSON



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANDEK

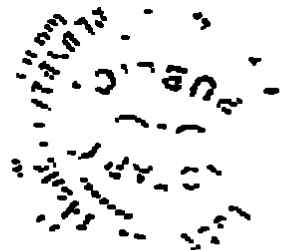
4 28 08

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
28 day of APR 2008, before me a Notary Public
In and for the State of Maryland

Albert L. Themes
Notary Public

My Commission Expires 6/14 2009.

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



16

(43) International Publication Date
7 July 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/061497 A1

(51) International Patent Classification: C07D 471/04,
A61K 31/519, A61P 13/00, 19/10, 9/06, 35/00

Donna [US/US] Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/004013

(74) Agents FULLER, Groves, K., Jr., c/o LAWRENCE,
Jeske, Pfizer Inc. MS8260-1615 Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 (US)

(22) International Filing Date: 6 December 2004 (06.12.2004)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data
60/529,994

16 December 2003 (16.12.2003)

US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): AE, AG, AI, AM
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, 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

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

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

(72) Inventors; and

(73) Inventor/Applicants (for US only): BRYER, Thomas,
Arthur [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US); CHAM
BERLIN, Robert, James [US/US]; Pfizer Global Research
& Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US); LAM, Kelvin [US/US]; Pfizer Inc., Cambridge
Discovery Technology Center 620 Memorial Drive, Cam-
bridge, MA 02139 (US); LI, Mei [US/US]; Pfizer Global
Research & Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US); MORRELL, Andrew, Ian [GB/GB];
Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NU (GB); THOMPSON, David,

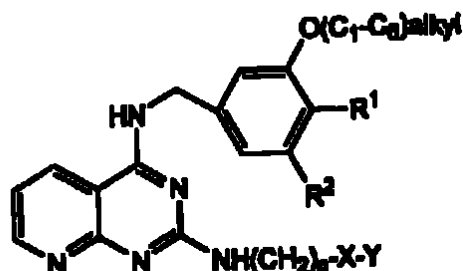
Published:

— with international search report

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

WO 2005/061497 A1

(54) Title: PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINE-2,4-DIAMINES AS PDB 2 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of
formula (I) prodrugs thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts of the compounds or prodrugs,
wherein n, X, and Y are as defined herein;
pharmaceutical compositions thereof; combinations
thereof and uses thereof.

PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINE-2,4-DIAMINES
AS PDE 2 INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

5 The invention relates to certain pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamines useful as PDE 2 inhibitors, pharmaceutical formulations thereof, combinations thereof, and uses thereof

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The phosphodiesterase (PDE) family of enzymes regulates intracellular levels of secondary messenger cAMP or cGMP through hydrolytic control. Phosphodiesterase Type II (PDE 2) possesses a low affinity catalytic domain and an allosteric domain specific for cGMP. The low affinity catalytic site can hydrolyze both cAMP and cGMP with a lower apparent K_m for cGMP over cAMP. However, when
15 cGMP binds to the allosteric site, the catalytic site undergoes a conformational change showing high affinity for cAMP. PDE 2 shows the highest expression in the brain, but is also found in many other tissues as well and, therefore, has a broad array of function and potential therapeutic utility (J. A. Beavo, et al., *Rev. Physiol. Biochem. Pharm.*, **135**, 67 (1999)). Examples of PDE 2 function and therapeutic
20 potential are in neuronal development, learning, and memory (W. C. G. van Staveren, et al., *Brain Res.*, **888**, 275 (2001) and J. O'Donnell, et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **302**, 249 (2002)); prolactin and aldosterone secretion (M. O. Velardez, et al., *Eur. J. Endo.*, **143**, 279 (2000) and N. Gallo-Payet, et al., *Endo.*, **140**, 3594 (1999)); bone cell differentiation, growth, and bone resorption (C. Allard-Lamberg, et al.,
25 *Biochem. Pharm.*, **59**, 1133 (2000) and S. Wakabayashi, et al., *J. Bone Miner. Res.*, **17**, 249 (2002)); immunological response (M. D. Housley, et al., *Cell Signal.*, **8**, 97 (1996)); vascular angiogenesis (T. Keravis, et al., *J. Vasc. Res.*, **37**, 235 (2000)), inflammatory cell transit (S. L. Wolda, et al., *J. Histochem. Cytochem.*, **47**, 895 (1999)); cardiac contraction (R. Fischmeister, et al., *J. Clin. Invest.*, **99**, 2710 (1997)),
30 P. Donzeau-Gouge, et al., *J. Physiol.*, **533**, 329 (2001), and D. J. Paterson, et al., *Card. Res.*, **52**, 446 (2001)); platelet aggregation (R. J. Haslam, et al., *Biochem. J.*, **323**, 371 (1997)), female sexual arousal disorder (FSAD) (C. P. Wayman, et al., European Patent Application Publication Nos. EP 1 097 7707 and 1 0977 06); and hypoxic pulmonary vasoconstriction (J. Haynes, et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **276**,
35 752 (1998)). It has been shown that EHNA (erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine), a

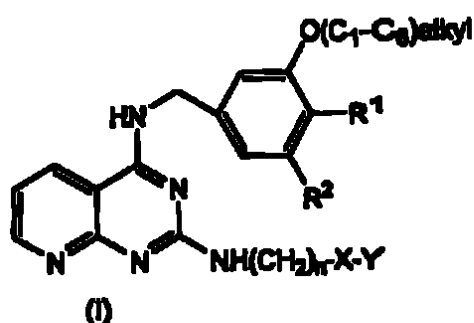
potent adenosine deaminase inhibitor, selectively inhibits PDE 2, however, the use of EHNA as a PDE 2 based therapeutic agent is limited due to low potency in inhibiting PDE 2, and high potency in inhibiting adenosine deaminase (R. Fleckmeister, et. al., Mol. Pharm., 48, 121 (1995)).

It has now been found that certain pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine derivatives of formula (I) hereinbelow inhibit PDE 2 and, therefore, are useful in the treatment of physiological disorders mediated through the cAMP or cGMP cellular-signaling pathway

U.S. Pat. Nos. 5,547,954 and 5,710,157 disclose certain 2,4-diamino-5,8-disubstituted- and 5,8,7-trisubstituted-5-deazapteridines, compositions thereof, and uses thereof in controlling insects in agricultural crops

SUMMARY OF THE INVENTION

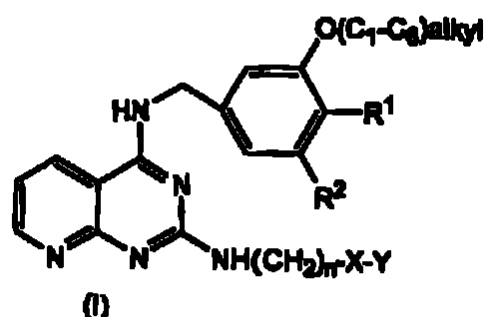
The invention provides compounds of formula (I)



prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds or prodrugs, wherein n, X, and Y are as defined hereinbelow; pharmaceutical compositions thereof; combinations thereof; and uses thereof

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of formula (I)



the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds or prodrugs, wherein:

R^1 and R^2 are hydrogen or methoxy, provided R^1 and R^2 are not both hydrogen or both methoxy;

n is 1, 2, 3, or 4,

X is a bond, O, S, C=O, -N(R)-, wherein R is hydrogen or -(C₁-C₆)alkyl; -C(OH)-, or -SO₂, and

Y is benzoxazolyl; benzothiazolyl; benzofurazanyl, benzofuranyl, benzothiadiazolyl, benzisoxazolyl; benzisothiazolyl; benzimidazolyl; pyridyl; isatlnyl, oxindolyl, indazolyl; indolyl, phenyl, thienyl, or furanyl, wherein Y is optionally substituted independently with from one to three halogen, trifluoromethyl, methoxy; -C(=O)CH₃, cyano; -C(CH₃)₂OH; -CH(CH₃)OH; -CH(CF₃)OH; -C(C=O)CF₃; -SO₂NH₂; -C(=O)OCH₃; -CH₂COOH, , thiazolyl; or oxadiazolyl

A generally preferred subgroup of the compounds of formula (I) comprises those compounds wherein X is a bond and Y is benzofurazanyl, thienyl; pyridyl, or phenyl, wherein phenyl is optionally substituted independently with one or two halogen, trifluoromethyl; methoxy; -C(=O)CH₃, cyano; -C(CH₃)₂OH; -CH(CH₃)OH; -CH(CF₃)OH; -C(C=O)CF₃; -SO₂NH₂; -C(=O)OCH₃; -CH₂COOH, thiazolyl, or oxadiazolyl.

An especially preferred subgroup of the compounds of formula (I) comprises those compounds wherein X is a bond, n is 2 or 3, and Y is thienyl, pyridyl, or phenyl, wherein phenyl is optionally substituted independently with one or two methoxy; halogen, -C(CH₃)₂OH, CH(CF₃)OH, or -C(C=O)CF₃.

A cyclic group may be bonded to another group in more than one way. If no particular bonding arrangement is specified, then all possible arrangements are intended. For example, the term "pyridyl" includes 2-, 3-, or 4-pyridyl, and the term "thienyl" includes 2- or 3-thienyl.

18

The compounds and intermediates of the present invention may be named according to either the IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) or CAS (Chemical Abstracts Service, Columbus, OH) nomenclature systems

5 The carbon atom content of the various hydrocarbon-containing moieties may be indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety. I.e., the prefix " $-(C_a-C_b)$ alkyl" indicates an alkyl moiety of the integer "a" to "b" carbon atoms, inclusive.

10 The term "alkyl" denotes straight or branched, monovalent chains of carbon atoms. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, and the like.

The term "halogen" represents chloro, fluoro, bromo, and iodo.

15 The term "prodrug" refers to a compound that is a drug precursor which, following administration, releases the drug *in vivo* via a chemical or physiological process (e.g., upon being brought to physiological pH or through enzyme activity). A discussion of the preparation and use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stalla, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the ACS Symposium Series, and in "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

20 The term "mammal" means animals including, for example, dogs, cats, cows, sheep, horses, and humans. Preferred mammals include humans of either gender.

The term "salts" refers to organic and inorganic salts of a compound of formula (I), or a prodrug thereof. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting a compound of formula (I), or a prodrug thereof, with a suitable organic or inorganic acid or base and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, oxalate, besylate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, isosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. These may also include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine,

30

ethylamine, and the like. For additional examples see, for example, Berge, et al, J Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

The term "substituted" means that a hydrogen atom on a molecule has been replaced with a different atom or molecule. The atom or molecule replacing the
5 hydrogen atom is denoted as a "substituent."

As used herein, the term "therapeutically effective amount" means an amount of a compound that is capable of treating a described pathological condition.

The terms "treat", "treatment", and "treating" include preventative (e.g., prophylactic) and palliative (e.g., healing or curative) treatment, or the act of providing
10 preventative or palliative treatment.

The compounds of formula (I) may contain asymmetric or chiral centers and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds and prodrugs of formula (I) as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present
15 invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound or prodrug of formula (I) incorporates a double bond(s), both the *cis*- and *trans*-forms, as well as mixtures thereof, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well-known to those of
20 ordinary skill in the art, such as by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers.

The compounds and prodrugs of the compounds of formula (I) may exist in
25 unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents, such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms.

It is also possible that the compounds and prodrugs of formula (I) may exist
30 as tautomeric isomers in equilibrium, and all such forms are embraced within the scope of the invention.

The present invention also embraces isotopically-labeled compounds of formula (I), which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number

1d

different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of formula (I) include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{19}F , and ^{35}Cl , respectively. The compounds of formula (I), the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and prodrugs, that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of the other atoms are intended to be within the scope of the instant invention.

Certain isotopically-labeled compounds of formula (I), for example those compounds into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their relative ease of preparation and facile detection. Furthermore, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life, or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. The isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by carrying out procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or Examples set forth hereinbelow, by substituting an isotopically-labeled reagent for a non-isotopically-labeled reagent.

In another aspect, the invention provides methods of treating PDE 2-mediated conditions, diseases, or symptoms in a mammal in need of such treatment which methods comprise administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug, or a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier, or diluent.

Preferred conditions, diseases, or symptoms treatable according to the present methods include osteoporosis, pulmonary hypertension, female sexual arousal disorder, diminished memory or cognition, platelet aggregation, vascular angiogenesis, dementia, cancer, arrhythmia, thrombosis, bone fracture and/or defect, delayed or non-union fracture, spinal fusion, bone in-growth, cranial facial reconstruction, or hypoxia. An especially preferred condition is bone fracture and/or defect.

In another aspect, the invention provides methods for inhibiting PDE 2 activity in a mammal in need of such inhibition which methods comprise administering to the mammal a PDE 2-inhibiting amount of a compound of formula (I), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug, or a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier, or diluent.

The compounds of formula (I), the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and prodrugs, may be administered to a mammal at dosage levels in the range of from about 0.001 mg to about 200 mg per day. For a normal adult human having a body mass of about 70 kg, a dosage in the range of from about 0.01 mg to about 100 mg per kg body mass is typically preferred, however, some variability in the general dosage range may be required depending upon the age and mass of the subject being treated, the intended route of administration, the particular compound being administered, and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular mammalian subject is within the ability of one of ordinary skill in the art having benefit of the instant disclosure.

In yet another aspect, the invention provides pharmaceutical compositions comprising a combination of a PDE 2 inhibitor, an EP₂ selective agonist, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier, or diluent; and methods of treating osteoporosis, pulmonary hypertension, female sexual arousal disorder, diminished memory or cognition, platelet aggregation, vascular angiogenesis, dementia, cancer, arrhythmia, thrombosis, bone fracture and/or defect, delayed or non-union fracture, spinal fusion, bone in-growth, cranial facial reconstruction, or hypoxia using such compositions. An especially preferred condition is bone fracture and/or defect.

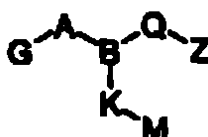
In yet another aspect, the invention provides methods of treating bone fracture and/or defect in a mammal in need of such treatment which methods comprise administering to the mammal a therapeutically effective amount of a PDE 2 inhibitor, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said inhibitor or prodrug.

Any PDE 2 inhibitor, including the compounds of formula (I) herein, can be employed in the methods and combinations of the invention. Examples of known PDE 2 inhibitors comprise EHNA, 6-(3,4-dimethoxy-benzyloxy)-1-[(1-hydroxy-ethyl)-4-

20

phenyl-butyl]-3-methyl-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-one (BAY-80-7550; U.S. Pat. No. 6,174,884), and 9-(1-acetyl-4-phenyl-butyl)-2-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1,9-dihydropurin-6-one (U.S. Pat. No. 5,861,398). Additional examples of PDE 2 inhibitors are disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,861,398, 5,401,774, 6,458,798, and 6,555,547, and in PCT International Application Publication No. 98/32755.

Any EP₂ selective receptor agonist can be employed in the combination aspects of the present invention, however, a generally preferred class of EP₂ selective receptor agonists, disclosed in commonly-assigned U.S. Patent Number 6,498,172, comprises compounds of Formula AA



Formula AA

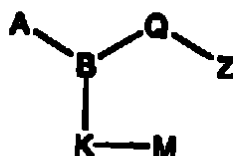
prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein G, A, B, K, M, Q, and Z are as defined therein

Generally preferred compounds of Formula AA are (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, (3-(((5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, (3-(((4-pyrazin-2-yl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; (3-(((4-cyclohexyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, 5-(3-((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid, (3-(((2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, and (3-((benzofuran-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, (3-(((4-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; (3-((benzenesulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, (3-(((4-butyl-benzyl)-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid, and (3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-

5 methyl-phenyl)-acetic acid, (3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid and (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, *trans*-(3-(((3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; (3-(((2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs.

10 An especially preferred compound of Formula AA is (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug. A particularly preferred salt is the sodium salt.

Another generally preferred class of EP₂ selective receptor agonists useful in the combination aspects of the invention comprises the compounds, prodrugs, and pharmaceutically-acceptable salts of Formula BB below, which are disclosed in commonly-assigned U.S. Pat. No. 6,288,120



Formula BB

wherein A, B, K, M, Q, and Z are as defined therein

Generally preferred compounds of Formula BB are 7-[(2'-hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 7-[[4-(3-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 7-[(2'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 7-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 7-[[5-(1-hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; (3-[[4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-acetic acid; 7-[[3-(3-Chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 7-[[3-(3,5-Dichloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 5-(3-[[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid; 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; 5-(3-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid; N-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methanesulfonamide; *trans*-(4-[[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-

2

amino)-butoxy)-acetic acid, *trans*-N-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-N-[8-(1H-tetrazolyl-5-yl)-hexyl]-methanesulfonamide; *trans*-5-(3-[[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid; *trans*-3-([3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; the
5 prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and prodrugs.

An especially preferred compound of Formula BB is 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug. A preferred salt is the monosodium salt.

10 Other EP₂ selective receptor agonists useful in the combination aspects of the present invention comprise the prostaglandin receptor agonists disclosed in U.S. Pat. Nos. 8,531,485, 8,376,533; 6,124,314, 5,877,211, 5,716,835, 5,698,598, and 5,482,968, U.S. Published Pat. App'n. No. 2002/187961, N. Duckworth, et al., Journal of Endocrinology, 172 (2), 283-289 (2002); K. Tani, et al., Synlett, 2, 239-242
15 (2002); K. Tani, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (4), 1107-1114 (2002); K. Tani, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (4), 1093-1106 (2002); J. Michelet, et al., EP 1 175 891 A1, K. Tani, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11 (15), 2025-2028 (2001); J. Y. Crider, et al., International Journal of Environmental Studies, 58 (1), 35-48 (2000), J. Y. Crider, et al., Journal of Ocular
20 Pharmacology and Therapeutics, 17 (1), 35-46 (2001), D. F. Woodward, et al., Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 11 (3), 447-54 (1995), A. T. Nials, et al., Cardiovascular Drug Reviews, 11 (2), 165-79 (1993); and D. F. Woodward, et al., Prostaglandins, 46 (4), 371-83 (1993).

In the combination aspects of the invention, the EP₂ selective receptor
25 agonists may be administered to mammals at dosage levels ranging from about 0.001 mg/kg to about 100 mg/kg body mass per day. For a normal adult human having a body mass of about 70 kg, a dosage in the range of from about 0.01 mg/kg to about 50 mg/kg body mass is typically preferred, however, some variability in the general dosage range may be required depending upon the age and mass of the
30 subject being treated, the intended route of administration, the particular compound being administered, and the like. The determination of combination dosage ranges and optimal dosages for a particular mammalian subject is within the ability of one of ordinary skill in the art having benefit of the instant disclosure.

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral injection may comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for extemporaneous reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, vehicles, and diluents include water, ethanol, polyols (such as propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil), and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

The pharmaceutical compositions of the invention may further comprise adjuvants, such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Prevention of microorganism contamination of the instant compositions can be accomplished with various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of injectable pharmaceutical compositions may be effected by the use of agents capable of delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is admixed with at least one inert conventional pharmaceutical excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate, or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, mannitol, and silicic acid, (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, and sodium carbonate; (e) solution retarders, as for example, paraffin, (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds; (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, and/or (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof. In the case of capsules and tablets, the dosage forms may further comprise buffering agents.

22

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like

5 Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well-known to one of ordinary skill in the art. They may also comprise opacifying agents, and can also be of such composition that they release the active compound(s) in a delayed, sustained, or controlled manner. Examples of embedding compositions that can be employed are polymeric substances and waxes. The active compound(s) can also be
10 in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used
15 in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils, in particular, cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, and sesame seed oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.
20

Besides such inert diluents, the pharmaceutical composition can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the active compound(s), may further comprise
25 suspending agents, as for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of the aforementioned substances, and the like.

30 Compositions for rectal or vaginal administration preferably comprise suppositories, which can be prepared by mixing an active compound(s) with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax, which are solid at ordinary room temperature, but liquid at body temperature, and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity thereby releasing the active component.

Dosage forms for topical administration may comprise ointments, powders, sprays and inhalants. The active agent(s) are admixed under sterile condition with a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, or diluent, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required

- 5 A generally preferred composition for administering PDE 2 inhibitors, including the compounds of formula (I), as well as the combinations comprising PDE 2 inhibitors and EP₂ selective receptor agonists in the treatment of bone fractures, comprises an injectable, flowable composition that provides sustained release at a local site of injection by forming a biodegradable solid or gel depot, matrix, or implant.
- 10 An example of such an administration system comprises a slow-release, biodegradable polymer-based delivery system. See, for example, U S Published Pat. Appl'n. No 2003-0104031 A1

- Such a polymer-based delivery system generally comprises a therapeutically useful agent(s), dissolved or dispersed in a flowable, biodegradable,
- 15 thermoplastic polymer solution or dispersion in an organic solvent. Upon injection of the composition, the organic solvent diffuses away from the injection site, causing the polymer to precipitate or gel, thereby entrapping the agent(s) in a sustained-release depot. The agent(s) is subsequently released by diffusion from, and erosion of, the polymeric matrix. The matrix slowly erodes by hydrolysis and
- 20 eventually disappears from the site of administration. The molecular weight and concentration of the polymer can control the *in vivo* release of the agent(s) as well as the degradation rate of the matrix.

- The polymer-based delivery system provides sustained release of an active agent(s) *in vivo* for a sustained period of time with minimum or reduced burst in a
- 25 patient in need thereof. A large burst of agent(s) would result in poor local toleration due to local effects (e.g., irritation) and would minimize the amount of agent(s) available for efficacy. The advantage this administration method offers is that it minimizes or reduces the initial burst, but still delivers the agent(s) at efficacious levels for sustained periods of time upon a single local injection.

- 30 The polymeric system is prepared by contacting the flowable composition with a gelation medium to coagulate or gel the composition into a solid, microporous polymeric matrix, or a gel polymeric matrix. The flowable composition contains a thermoplastic polymer or copolymer in combination with a suitable solvent. The polymers or copolymers, which form the body of the matrix, are



substantially insoluble, preferably essentially completely insoluble, in water and bodily fluids. The insolubility of the matrix body enables it to function as a single site for the controlled release of the agent(s). The polymers or copolymers are also biocompatible and biodegradable and/or bioerodible within the body of an animal, e.g., mammal. The biodegradation enables the patient to metabolize and excrete the polymeric matrix such that there is no need for surgical removal. Because the flowable composition and polymer system are biocompatible, the insertion process and the presence of the polymer system within the body do not cause substantial tissue irritation or necrosis at the implant site. The composition of the present invention is administered as a flowable composition directly into bodily tissues.

Suitable thermoplastic polymers for incorporation into the solid matrix of the controlled-release system are solids, pharmaceutically compatible and biodegradable by cellular action and/or by the action of bodily fluids. Examples of appropriate thermoplastic polymers include polyesters of diols and dicarboxylic acids or of hydroxycarboxylic acids, such as polylactides, polyglycolides, and copolymers thereof. More preferably the polymer comprises the copolymer, polylactic-co-glycolic acid (abbreviated PLGH) which, upon hydrolysis, produces lactic and glycolic acid. The burst of release of this copolymer can be minimized further by the addition of polyethylene glycol (PEG) to form the PEG end-capped PLGH.

Preferred materials comprise polylactides, polyglycolides, and copolymers thereof. These polymers can be used to advantage in the polymer system in part because they show excellent biocompatibility. They produce little, if any, tissue irritation, inflammation, necrosis, or toxicity. In the presence of water, the polymers produce lactic and glycolic acid, respectively, which are readily metabolized. The polylactides can also incorporate glycolide monomer to enhance the resulting polymeric degradation. These polymers are also preferred because they effectively control the rate of release of agent(s) from the polymeric system, and because they result in the local retention of the agent(s) at the site of the site of administration.

The solubility or miscibility of a thermoplastic polymer in the organic solvent of the composition will vary according to factors such as crystallinity, hydrophilicity, capacity for hydrogen bonding, and the molecular weight of the polymer. Consequently, the molecular weight and the concentration of the polymer in the solvent are adjusted to achieve desired miscibility, as well as a desired release rate for the incorporated agent(s).

The flowable composition of thermoplastic polymer, solvent, and the agent(s) comprises a stable flowable substance. A homogenous solution of the agent(s) in an organic solvent preferably results. The thermoplastic polymer is substantially soluble in the organic solvent. Upon placement of the flowable composition into the body, the solvent dissipates and the polymer solidifies or gels to form the polymeric system having the agent(s) within a solid or gel polymeric matrix.

For certain preferred polymers, the molecular weight of the polymer or copolymer is adjusted to be within a range of about 0.2 to about 0.4 inherent viscosity (I V in deciliters/g) for effective sustained release of the bone growth promoting compound. The typical rate of release of the incorporated agent(s) occurs at an I V of about 0.2 (about 8,000 to about 18,000 molecular weight) or about 0.3 (about 23,000 to about 45,000 molecular weight), but can vary depending on the particular components of the composition. For most systems, it is preferred to adjust the molecular weight of the polymer to about 0.2 I V for an effective sustained release of the agent(s).

For a poly(DL-lactide) or a lactide-co-glycolide polymer system, the desired molecular weight range is about 0.2 to about 0.4 I V, with an I V of about 0.2 being preferred. The molecular weight of a polymer can be modified by conventional methods.

Especially preferred, commercially available thermoplastic polymers comprise the following: PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.2 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 502 H) (about 12,000 molecular weight); PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.3 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 503 H) (about 37,000 molecular weight); PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.4 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as Copolymer RESOMER® RG 504 H) (about 47,000 molecular weight), and polyethylene glycol (PEG) end-capped PLGH copolymer with 1:1 ratio of lactic and glycolic acid with an inherent viscosity of about 0.79 dl/g (commercially available from Boehringer Ingelheim as PLG-PEG) (about 52,000 molecular weight).

zh

The solvents employed in the thermoplastic compositions are preferably pharmaceutically acceptable, biocompatible, and will disperse into bodily fluid *in situ* such that they may be classed as having a solubility in water ranging from highly soluble to insoluble. Preferably, they cause relatively little, if any, tissue irritation or necrosis at the site of the injection and implantation. Preferably, the solvent will have at least a minimal degree of water solubility. When the organic solvent is water-insoluble or is minimally soluble in water, the solvent will slowly disperse from the flowable polymeric composition. The result will be an implant that, during the course of its life, may contain varying amounts of residual solvent.

5 Preferably, the organic solvent has a moderate to high degree of water solubility so that it will readily disperse from the polymeric composition into bodily fluids. Most preferably, the solvent disperses rapidly from the polymeric composition so as to quickly form a solid implant. Concomitant with the dispersion of solvent, the thermoplastic polymer coagulates or gels into the solid polymeric system.

10 Preferably, as the thermoplastic polymer coagulates, the solvent dispersion causes pore formation within the polymer system. As a result, the flowable composition containing thermoplastic polymer, solvent, and agent(s) will form a porous solid polymer system. Also, when the solvent is slightly water-soluble, or is water-insoluble, the solvent dispersion may result in the formation of a solid porous

15 implant, or if some solvent remains with the implant, the result may be formation of a gel implant having few or no pores.

Suitable solvents include those liquid organic compounds meeting the foregoing criteria. A generally preferred solvent comprises N-methyl-2-pyrrolidone (NMP).

25 The solvents for the thermoplastic polymer flowable compositions are chosen for compatibility and appropriate solubility of the polymer and solvent. Lower molecular weight thermoplastic polymers will normally dissolve more readily in the solvents than high molecular weight polymers. As a result, the concentration of a thermoplastic polymer dissolved in the various solvents differs depending upon

30 type of polymer and its molecular weight. Conversely, the higher molecular weight thermoplastic polymers will tend to coagulate, gel or solidify faster than the very low molecular weight thermoplastic polymers. Moreover, the higher molecular weight polymers tend to give higher solution viscosities than the low molecular weight materials. Thus, for advantageous injection efficiency, in addition to advantageous

release rate, the molecular weight and the concentration of the polymer in the solvent are controlled

Upon formation of the polymer system from the flowable composition, the agent(s) becomes incorporated into the polymeric matrix. After insertion of the flowable composition to form the polymeric system, the agent(s) is released from the matrix into the adjacent tissues or fluids by diffusion and degradation mechanisms. Manipulation of these mechanisms also can influence release of the agent(s) into the surroundings at a controlled rate. For example, the polymeric matrix can be formulated to degrade after an effective and/or substantial amount of the agent(s) is released from the matrix. Thus, release of the agent(s) from the matrix can be varied by, for example, the solubility of the agent(s) in water, the distribution of the bone growth-promoting compound within the matrix, or the size, shape, porosity, solubility, and biodegradability of the polymer matrix, among other factors. The release of the agent(s) from the matrix is controlled relative to its inherent rate by varying the polymer molecular weight to provide a desired duration and rate of release.

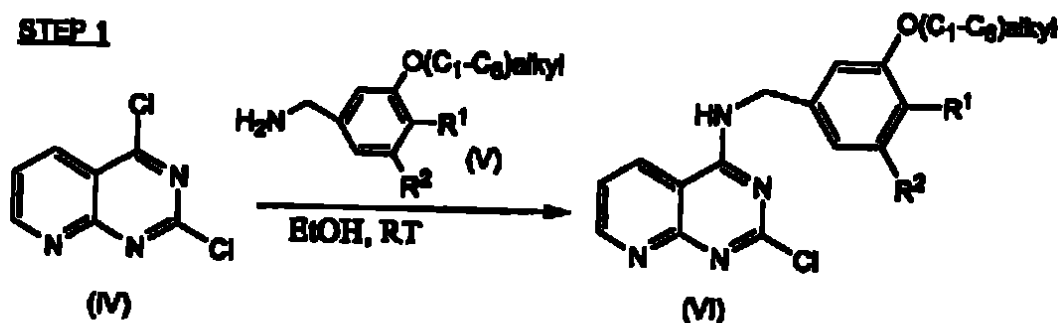
For example, a preferred dosage form of the agent(s) comprises a lyophile to be reconstituted with a solution of PLGH in NMP before administration. The dosage form, consisting of the lyophilized compound in one syringe (syringe A) and a solution of PLGH in NMP in a second syringe (syringe B), is known as the A/B reconstitution system. The contents of both syringes are mixed together immediately prior to dose delivery at or near site. After reconstitution, the contents are transferred into a graduated dosing syringe for delivery. The administered dosage forms will be a solution and will result in the dispersion of the compound with PLGH in NMP at desired strengths of, for example, 5 and 50 mgA/ml (mgA/ml refers to the free acid equivalent of the sodium salt form of the agent(s)). The dosage form is a parenteral (e.g., subcutaneous, intramuscular, or intramedullary) sustained-release injection for local administration. This compound in a slow-release polymer matrix (depot injection) is designed for administration at or near a site, and is not intended for intravenous administration. To provide adequate shelf-life stability for the dosage form, a two-syringe system (A/B), as described above, may be used, preferably with the sodium salt form of the compound. A uniphase formulation, preferably with the free acid form of the compound, is a preferred alternative formulation. Based on the agent(s) and polymer stability, sterile filtration

of the agent(s) and irradiation of the polymer solution may be preferred for manufacturing a stable sterile product. In one embodiment, the dosage form can be manufactured and shipped as separate aluminum pouches containing syringes filled with the lyophile form of the agent(s) in one pouch and the polymer solution in the other pouch. Delivery containers, systems, and methods for the lyophilization of bone growth promoting compounds are described in published PCT International Patent Application Publication No. WO 01/73363. Other methods of administration include local administration by injection to a particular site or delivery by a catheter to a site. Additional examples can be found in U.S. Provisional Application No. 60/335,156, filed November 30, 2001.

The teachings of all U.S. Pat. Nos. disclosed herein are incorporated by reference in their entirety.

The compounds of formula (I), the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and prodrugs, may be prepared according to the exemplary synthetic routes disclosed in the Schemes and Examples hereinbelow, as well as by other conventional organic preparative methods known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the relevant art. The methods disclosed in the instant Schemes are intended for purposes of exemplifying the instant invention and are not to be construed in any manner as limitations thereon.

Scheme 1



STEP 2



In Scheme 1, Step 1, 2,4-dichloro-pyrido[2,3-d]pyrimidine (IV) is reacted with an appropriately-substituted benzylamine (V) in the presence of a tri-substituted amine base, such as triethylamine (TEA) or diisopropylethylamine (DIPEA), or an

aromatic base, such as pyridine. The reaction is typically effected in a polar alcoholic solvent, such as methanol (MeOH), ethanol (EtOH), or isopropanol (IPA), at a temperature ranging from about 0 °C to about 100 °C. Preferably, the reaction is effected in the presence of DIPEA in ethanol at about room temperature (RT). In
5 Step 2, the resulting condensation product (VI) is then reacted with an appropriately-substituted amine (VII) in the presence of a tri-substituted amine base, such as TEA or DIPEA, or an aromatic base, such as pyridine, to afford compound (I). The reaction is typically effected in a polar aprotic solvent, such as N,N-dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), N-methylpyrrolidone, or
10 sulfolene, at an elevated temperature ranging from about 60 °C to about 250 °C. Preferably, the reaction is effected in the presence of DIPEA in DMSO at between about 90 °C to about 120 °C.

Although Scheme 1 has been depicted as a discreet, two-step process in which intermediate (VI) is isolated and then reacted with amine (VII), it has also been
15 found convenient to prepare and react (IV) *in situ* with amine (VII) in a single-step. In such process, an aprotic solvent, preferably DMSO, is employed. This reaction is also effected in the presence of DIPEA in DMSO at a temperature of between about 90 °C to about 120 °C.

20

PREPARATIVE EXPERIMENTAL

Unless noted otherwise, all reagents employed were obtained commercially. Unless noted otherwise, the following experimental abbreviations have the meanings indicated:

- 25 AcOH – acetic acid
dec – decomposition
DMAP – 4-dimethylaminopyridine
EtOAc – ethyl acetate
hr – hour(s)
LAH – lithium aluminum hydride
30 min – minute(s)
MS – mass spectrometry
NMR – nuclear magnetic resonance
THF – tetrahydrofuran
p-TsOH – p-toluenesulfonic acid

26

Preparation 1**(2-Chloro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(3,5-dimethoxy-benzyl)-amine**

To a stirred solution of 2,4-dichloro-pyrido[2,3-d]pyrimidine (1.3 g, 6.7 mmol) and 3,5-dimethoxybenzylamine (1.1 g, 6.7 mmol) in 30 mL EtOH at RT was added TEA (4 mL, 26.7 mmol). A precipitate formed that was filtered off and washed with cold EtOH followed by hexanes to give 1.8 g of the title compound (82%) as a solid mp 185°C (dec). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.5 (t, 1H), 8.9 (dd, 1H), 8.7 (dd, 1H), 7.5 (m, 1H), 6.5 (d, 2H), 6.4 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.7 (s, 6H). MS (m/z, %): 331 (100).

10 Preparation 2**(2-Chloro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-(3,4-dimethoxy-benzyl)-amine**

This compound was prepared in a manner analogous to that described in Preparation 1 using appropriate starting materials. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.5 (t, 1H), 8.9 (dd, 1H), 8.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.9 (d, 2H), 4.6 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.7 (s, 3H). MS (m/z, %): 331 (100).

15 Preparation 3**2-(4-Aminomethyl-phenyl)-propan-2-ol**

To a stirred solution of 4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzonitrile (2.0 g, 12.4 mmol) in 30 mL THF at 0°C was added dropwise 1.0 N LAH in THF (28 mL, 26.1 mmol). The mixture was allowed to warm to RT, and then refluxed for 20 min. The mixture was then cooled to 0°C and quenched with 5 mL MeOH added dropwise. The mixture was diluted with 300 mL chloroform and washed with water (1 X 80 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 1.9 g (95%) of the title compound as a solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.57 (s, 6H). GC-MS (m/e, %): 164 (M⁺, 15), 150 (80), 132 (75), 106 (100).

25 Preparation 4**3-(4-Acetyl-phenyl)-propionitrile**

A mixture of 4-(2-bromoethyl)acetophenone (2.0 g, 8.8 mmol) and KCN (0.6 g, 8.8 mmol) in 30 mL DMSO was heated at 75°C for 4 hr. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The organic extract was washed successively with water and brine, dried, and concentrated to give an oil. Chromatography on silica gel eluting with 40% EtOAc/hexanes gave 0.8 g of an oil. ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 3.3 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.6 (s, 3H). GC-MS (m/e, %): 173 (M⁺, 20), 158 (100).

30

Preparation 5**3-[4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propionitrile**

To a stirred solution of 3 M methyl magnesium chloride in THF (3.3 mL, 9.8 mmol), further diluted with 10 mL THF, was added dropwise a solution of 3-(4-acetyl-phenyl)-propionitrile (0.7 g, 3.9 mmol) in 10 mL THF at -40°C. The reaction mixture was allowed to slowly warm to RT overnight, cooled to 0°C, then quenched with aqueous AcOH added dropwise. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The organic extract was washed successively with water and brine, dried, and concentrated to give 0.8 g of an oil. ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.4 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 1.5 (s, 6H). GC-MS (m/e, %): 189 (M⁺, 5), 174 (100).

Preparation 6**2-[4-(3-Amino-propyl)-phenyl]-propan-2-ol**

To a stirred solution of 1M LAH in THF, further diluted with 20 mL THF, at 0°C was added dropwise a solution of 3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]propionitrile (0.8 g, 4.0 mmol) in 10 mL THF. The reaction was allowed to slowly warm to RT then refluxed for 4 hr. The reaction mixture was then cooled to 0°C and quenched with MeOH added slowly dropwise. The mixture was diluted with chloroform and washed with water. The organic extract was filtered through diatomaceous earth, the filtrate concentrated then diluted with ethyl acetate, dried, and concentrated to give 0.5 g of an oil. ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 7.4 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 2.8 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (s, 6H). MS (m/e, %): 184 (M⁺+1, 100), 176 (90).

Preparation 7**3-[4-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-phenyl]-propionitrile**

A mixture of 3-(4-acetyl-phenyl)propionitrile (2.2 g, 13 mmol), ethylene glycol (2.8 mL, 51 mmol), and a catalytic amount of *p*-TsOH (~200 mg) in 100 mL toluene was refluxed over a Dean-Stark trap for 18 hr. The mixture was diluted with EtOAc and washed successively with 5% sodium bicarbonate solution, water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated to give an oil. Chromatography on silica gel eluting with EtOAc/hexane solution gave 2.5 g of an oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.4 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 1.6 (s, 3H). MS (m/e, %): 216 (M⁺-1, 1), 202 (100).

Preparation 8**3-[4-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-phenyl]-propylamine**

29

To a stirred solution of 3-[4-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-propionitrile (2.4 g, 11 mmol) in 30 mL THF was added dropwise a solution of 1M LAH in THF. The mixture was allowed to warm to RT then refluxed for 1 hr. The mixture was cooled to 0°C then quenched with MeOH added dropwise. The mixture was diluted with chloroform and washed with water. The resulting suspension was filtered through diatomaceous earth and the filtrate layers separated. The organic extract was dried over MgSO₄ and concentrated to give 2.4 g of an oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.4 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.6 (s, 3H). MS (m/e, %): 221 (M⁺, 10), 206 (80), 189 (100).

10 Preparation 9

2,2,2-Trifluoro-1-(4-iodo-phenyl)-ethanol

To a stirred solution of 4-iodobenzaldehyde (2.0 g, 8.6 mmol) in 20 mL THF at RT was added 0.5M solution of trimethyl(trifluoromethyl)silane in THF (19 mL, 9.5 mmol) followed by tetrabutylammonium fluoride (112 mg, 0.4 mmol). The mixture was stirred at RT overnight, poured into 0.1 N hydrochloric acid, and extracted with EtOAc. The organic extract was in turn washed with water and brine, dried (MgSO₄), and concentrated to give 2.6 g of an oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.7 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 2.7 (d, 1H). MS (m/e, %): 302 (M⁺, 100), 233 (100).

Preparation 10

20 2-[3-[4-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione

To a stirred suspension of 2,2,2-trifluoro-1-(4-iodo-phenyl)-ethanol (2.6 g, 8.5 mmol), N-propargylphthalimide (1.6 g, 8.5 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (298 mg, 0.43 mmol) and copper (I) iodide (82 mg, 0.43 mmol) in 20 mL THF at RT was added 5 mL TEA. The mixture was degassed briefly under a stream of nitrogen and then refluxed for 6 hr. The mixture was diluted with chloroform, washed with water, dried over MgSO₄, and concentrated to give a solid. The solid was triturated with EtOAc to afford 2.2 g of a solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 4.7 (s, 2H). MS (m/e, %): 359 (M⁺, 100).

30 Preparation 11

2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione

A mixture of 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione (2.2 g, 6.1 mmol) and 10% Pd/C (220 mg) in 150 mL EtOH and 150 mL THF was shaken under 50 psi hydrogen at RT in a Parr apparatus for 2 hr.

An additional 220 mg of 10% Pd/C was added and the mixture shaken under 50 psi hydrogen at RT for an additional 2 hr. An additional 220 mg of 10% Pd/C was then added and the mixture shaken under 50 psi hydrogen at RT overnight. The mixture was filtered through diatomaceous earth and the filtrate concentrated to give an oil. Chromatography on silica gel eluting with EtOAc/hexanes afforded 1.8 g of an oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 4.9 (m, 1H), 3.7 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.0 (m, 2H). MS (m/e, %): 383 (M⁺, 15), 345 (35), 325 (50), 181 (100).

Preparation 12

1-[4-(3-Amino-propyl)-phenyl]-2,2,2-trifluoro-ethanol

To a stirred suspension of 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-propyl]-isoindole-1,3-dione (1.8 g, 5.0 mmol) in 50 mL MeOH at RT was added hydrazine hydrate (0.46 mL, 15.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 18 hr. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated to give an oil. The oil was triturated with chloroform, filtered, and the filtrate concentrated to give 1.0 g of an oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.3 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H). MS (m/e, %): 383 (M⁺, 10), 218 (100).

Preparation 13

Trifluoro-methanesulfonic acid benzot[1,2,5]oxadiazol-5-yl ester

To a stirred solution of 5-hydroxybenzofurazan (1.8 g, 13.0 mmol), TEA (2.4 mL, 33.0 mmol) and DMAP (79 mg, 7.0 mmol) in 40 mL dichloromethane at -78°C was added dropwise a solution of trifluoromethanesulfonic anhydride (2.8 mL, 17.0 mmol) in 10 mL dichloromethane. The mixture was allowed to slowly warm to RT over 3 hr, diluted with dichloromethane, and washed with water. The organic extract was dried and concentrated to give an oil. Chromatography on silica gel eluting with dichloromethane afforded 3.1 g of an oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.0 (dd, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.3 (dd, 1H). MS (m/e, %): 288 (M⁺, 60), 148 (80), 89 (100).

Preparation 14

2-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-prop-2-ynyl)-isoindole-1,3-dione

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 10 using appropriate starting materials. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.2 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.5 (dd, 2H), 4.7 (s, 2H). MS (m/e, %): 303 (M⁺, 100).

Preparation 15

2-[3-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-propyl]-isoindole-1,3-dione

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 11 using appropriate starting materials. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 3.8 (t, 3H), 2.8 (t, 2H), 2.1 (m, 2H). MS (m/e, %): 307 (M⁺, 40), 290(30), 272(20), 160(100).

5 Preparation 16

3-Benzof1,2,5-oxadiazol-6-yl-propylamine

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 12 using appropriate starting materials. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.7 (m, 2H). MS (m/e, %): 177 (M⁺, 40), 160(100),

10 Preparation 17

Trifluoro-methanesulfonic acid benzothiazol-6-yl ester

This compound was prepared in manner analogous to that in Preparation 13 using appropriate starting materials. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.1 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H). MS (m/e, %): 283 (M⁺, 80), 150 (100).

15 Preparation 18

2-(3-Benzothiazol-6-yl-prop-2-ynyl)-isindole-1,3-dione

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 10 substituting trifluoro-methanesulfonic acid benzothiazol-6-yl ester (Preparation 17) for 2,2,2-trifluoro-1-(4-iodo-phenyl)-ethanol. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 9.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 4.6 (s, 2H). MS (m/e, %): 318 (M⁺, 100)

Preparation 19

2-(3-Benzothiazol-6-yl-propyl)-isindole-1,3-dione

25 This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 11 substituting 2-(3-benzothiazol-6-yl-prop-2-ynyl)-isindole-1,3-dione (Preparation 19) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 10). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.9 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.3 (dd, 1H), 3.8 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.1 (m, 2H). MS (m/e, %): 322 (M⁺, 80), 174 (40), 162 (100)

30 Preparation 20

3-Benzothiazol-6-yl-propylamine

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 12 substituting 2-(3-benzothiazol-6-yl-propyl)-isindole-1,3-dione (Preparation 20) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 11). MS (m/e, %): 192 (M⁺, 20), 175 (100).

5 Preparation 21

2-(3-Iodo-phenyl)-2-methyl-[1,3]dioxolane

A mixture of 3-iodoacetophenone (3.0 g, 12 mmol), ethylene glycol (2.7 mL, 48 mmol), and *p*-toluenesulfonic acid (30 mg) in 50 mL toluene was refluxed under a Dean-Stark trap for 18 hr. The mixture was diluted with EtOAc and washed successively with 5% sodium bicarbonate solution, water, and brine, dried over MgSO₄, and concentrated to give an oil. Chromatography on silica gel eluting with EtOAc/hexanes gave 3.1 g of an oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.8 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 1.6 (s, 3H). MS (m/e, %): 280 (M⁺, 20), 275 (100).

15 Preparation 22

2-[3-[3-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 10 substituting 2-(3-Iodo-phenyl)-2-methyl-[1,3]dioxolane (Preparation 21) for 2,2,2-trifluoro-1-(4-Iodo-phenyl)-ethanol. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 4.7 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 1.6 (s, 6H). MS (m/e, %): 347 (M⁺, 15), 332 (100).

Preparation 23

2-[3-[3-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 11 substituting 2-[3-[3-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 22) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 10). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.7 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.6 (s, 3H). MS (m/e, %): 351 (M⁺, 5), 336 (100).

30 Preparation 24

3-[3-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-propylamine

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 12 substituting 2-[3-[3-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 23) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-propyl]-

isindole-1,3-dione. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.3 (m, 3H), 7.1 (dd, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (s, 3H). MS (m/e, %): 221 (M⁺, 20), 208 (80), 189 (100).

Preparation 25

5

2-(3-Iodo-phenyl)-propan-2-ol

To a stirred solution of methyl magnesium chloride (85 mmol) in 100 mL THF at 0°C was added dropwise 3-iodoacetophenone (4.0 g, 16.3 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to RT then cooled to 0°C and an additional equivalent of methyl magnesium chloride was added. The mixture was allowed to warm to RT and stirred for 5 hr. The reaction mixture was quenched with MeOH, diluted with water, acidified with glacial AcOH, and extracted with dichloromethane. The organic extract was washed with 5% sodium bicarbonate solution then concentrated. Chromatography on silica gel eluting with dichloromethane gave an oil which solidified upon standing. MS (m/e, %): 262 (M⁺, 80), 247 (100).

15

Preparation 26

2-[3-[3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 10 substituting 2-(3-iodo-phenyl)-propan-2-ol (Preparation 25) for 2,2,2-trifluoro-1-(4-iodo-phenyl)-ethanol. MS (m/e, %): 319 (M⁺, 90), 301 (80), 180 (100).

20

Preparation 27

2-[3-[3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 11 substituting 2-[3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 26) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 10). MS (m/e, %): 305 (M⁺-H₂O, 80), 145 (100).

25

Preparation 28

2-[3-(3-Amino-propyl)-phenyl]-propan-2-ol

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 12 substituting 2-[3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 27) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione. MS (m/e, %): 193 (M⁺, 30), 162 (80), 145 (100).

30

Preparation 29

4-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-prop-1-ynyl]-benzonitrile

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 10 using appropriate starting materials. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.8 (m, 6H), 7.6 (d, 2H), 4.6 (s, 2H). MS (m/e, %): 288 (M⁺, 100).

Preparation 30

5 4-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-propyl]-benzonitrile

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 11 substituting 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-prop-1-ynyl]-benzonitrile (Preparation 29) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-prop-2-ynyl]-isindole-1,3-dione (Preparation 10). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.8 (dd, 2H), 7.7 (dd, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 3.7 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.0 (m, 2H). MS (m/e, %): 290 (M⁺, 60), 161 (100).

Preparation 31

4-(3-Amino-propyl)-benzonitrile

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 12 substituting 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-propyl]-benzonitrile (Preparation 30) for 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-propyl]-isindole-1,3-dione ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.5 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 2.7 (m, 4H), 1.8 (m, 2H). MS (m/e, %): 160 (M⁺, 20), 143 (100).

Preparation 32

20 2-Chloro-3,4-dimethoxy-benzaldehyde oxime

A mixture of 2-chloro-3,4-dimethoxybenzaldehyde (1.5 g, 7.5 mmol), hydroxylamine hydrochloride (650 mg, 9.4 mmol), and sodium acetate (1.5 g, 18.8 mmol) in 30 ml MeOH and 15 ml water was heated at 65°C for 18 hr. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The organic extract was washed successively with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated to give 1.7 g of a solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.5 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H). MS (m/e, %): 215 (M⁺, 40), 199 (100).

Preparation 33

2-Chloro-3,4-dimethoxy-benzylamine

30 To a stirred solution of the product of Preparation 32 (1.7 g, 7.8 mmol) in 40 mL THF at 0°C was added slowly dropwise a 1 M solution of LAH in THF (17 mL, 17 mmol). The mixture was allowed to slowly warm to RT then refluxed for 2 hr. The mixture was cool to 0°C and the reaction quenched with MeOH added slowly dropwise. The mixture was diluted with water and extracted with chloroform. The

resulting emulsion was filtered through diatomaceous earth and the filtrate layers separated. The organic extract was washed with water, dried (MgSO_4) and concentrated to give 1.1 g of an oil. MS (m/e, %): 202 (M^+ , 100).

Preparation 34

5 3-Ethoxy-4-methoxy-benzaldehyde oxime

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 32 using appropriate starting materials. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.1 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.9 (s, 3H), 1.5 (t, 3H). MS (m/e, %): 195 (M^+ , 100).

10 Preparation 35

3-Ethoxy-4-methoxy-benzylamine

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 33 using appropriate starting materials. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.9 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 4.1 (q, 2H), 3.8 (s, 2H), 1.5 (t, 3H). MS (m/e, %): 181 (M^+ , 100).

15 Preparation 36

2-(3-Pyridin-4-yl-propyl)-isindole-1,3-dione

To a stirred solution of 4-pyridinepropanol (2.0 g, 14.5 mmol), phthalimide (2.1 g, 14.5 mmol), and triphenylphosphine (4.9 g, 15.2 mmol) in 50 mL THF at 0°C was added dropwise diethyl azodicarboxylate (2.5 mL, 16.0 mmol). The mixture was allowed to slowly warm to RT then stirred overnight. The mixture was diluted with 0.1 N hydrochloric acid and washed with diethyl ether. The aqueous extract was basified with 6N sodium hydroxide and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with 1N sodium hydroxide and water, dried over MgSO_4 , and concentrated to give 1.8 g of a solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.5 (s, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 3.7 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.0 (m, 2H).

Preparation 37

3-Pyridin-4-yl-propylamine

This compound was prepared in a manner analogous to that in Preparation 12 using the title compound of Preparation 36. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.4 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 1.8 (m, 2H). MS (m/e, %): 136 (M^+ , 30), 119 (35), 107 (100).

The compounds of formula (I) were prepared as described in the following Examples.

Example 1**N¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N²-(2-oxido-2-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

A mixture of the title compound of Preparation 1 (174 mg, 0.5 mmol), 2-(2-aminoethyl)-pyridine (366 mg, 3.2 mmol), and DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol) in 1 mL of DMSO was heated at 90°C for 18 hr. The mixture was poured into water and extracted with methylene chloride. The organic extract was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated. The resulting residue was triturated with EtOAc to give 63 mg (40%) of the title compound, m.p. 157-8°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.6 (dd, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.5 (m, 2H), 6.3 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 3.7 (s, 6H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H). MS (m/z, %): 417 (100). Anal. Calcd. for C₂₃H₂₄N₆O₂: C, 66.3; H, 5.8; N, 20.2. Found: C, 66.3; H, 6.3; N, 18.3.

The compounds of Examples 2 to 5 were prepared in a manner analogous to that described in Example 1 using appropriate starting materials.

Example 2**N¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N²-(2-oxido-3-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

m.p. 185-8°C. Anal. Calcd. for C₂₃H₂₄N₆O₂: C, 66.3; H, 5.8; N, 20.2. Found: C, 64.5; H, 5.6; N, 19.6.

Example 3**N¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N²-(2-oxido-4-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

m.p. 234-5°C. Anal. Calcd. for C₂₃H₂₄N₆O₂: C, 66.3; H, 5.8; N, 20.2. Found: C, 66.0; H, 5.6; N, 20.0.

Example 4**N¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N²-(2-oxido-3-ylmethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

m.p. 222-3°C. Anal. Calcd. for C₂₂H₂₂N₆O₂: C, 65.7; H, 5.5; N, 20.8. Found: C, 65.5; H, 5.5; N, 20.8.

Example 5**N²-N¹-Bis-(3,5-dimethoxy-benzyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

m.p. 159-160°C. Anal. Calcd. for C₂₈H₂₈N₆O₄: C, 65.1; H, 5.9; N, 15.2. Found: C, 65.3; H, 5.9; N, 15.1.

31

Example 6**N¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N²-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

A mixture of the title compound of Preparation 1 (100 mg, 0.5 mmol), *p*-methoxyphenethylamine (89 μ L, 0.61 mmol), and DIPEA (105 μ L, 0.61 mmol) in 0.8 mL of DMSO was heated at 90°C for 18 hr. The compound was isolated and purified from the crude reaction mixture by direct injection on a reversed-phase preparative HPLC (Shimadzu Corp., Kyoto, Japan) using a step gradient of acetonitrile/water containing 0.1% ammonium hydroxide as an eluent. Fractions containing the desired product were combined, concentrated, and the residue recrystallized from IPA to give 80 mg (80%) of the title compound. m.p. 88-9°C. Anal. Calcd. for C₂₈H₂₇N₅O₃: C, 67.4, H, 6.1, N, 15.7. Found C, 67.0; H, 6.3, N, 15.2.

The compounds of Examples 7 to 31 were prepared in a manner analogous to that described in Example 6 using appropriate starting materials. Specific exceptions to the reaction and/or purification conditions employed are noted

Example 7**N¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N²-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.6 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.2 (m, br, 3H), 7.1 (m, br, 2H), 7.0 (m, br, 1H), 6.5 (s, br, 2H), 6.3 (s, br, 1H), 4.8 (m, br, 2H), 3.7 (s, br, 6H), 2.8 (m, br, 2H), 1.8 (m, br, 2H), 1.7 (m, br, 2H). MS (m/z, %): 417 (100) MS (m/z, %): 430 (100)

Example 8**N²-(2-(4-Chloro-phenyl)-ethyl)-N¹-(3,5-dimethoxy-benzyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

m.p. 85-90°C. Anal. Calcd. for C₂₄H₂₄N₅O₂Cl: C, 64.1, H, 5.4, N, 15.6. Found C, 63.6; H, 5.7, N, 15.3.

Example 9**N²-Benzyl-N¹-(3,5-dimethoxy-benzyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

m.p. 84-85°C. Anal. Calcd. for C₂₅H₂₅N₅O₂: C, 68.8; H, 5.8, N, 17.4. Found C, 68.5; H, 6.0; N, 17.4.

Example 10**N¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N²-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine**

m.p. 120-1°C Anal Calcd for $C_{22}H_{23}N_5O_2S$ C, 62.7; H, 5.6, N, 16.6. Found C, 62.2; H, 6.0; N, 15.6

Example 11

2-(4-(3,5-Dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-methyl-
phenyl)-propan-2-ol

m.p. 105-9°C Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}N_5O_4$ C, 68.0; H, 6.4, N, 15.2. Found C, 67.7; H, 6.6, N, 14.4

Example 12

N'-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N''-2-phenethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

m.p. 112-4°C. Anal. Calcd for $C_{24}H_{25}N_5O_2$ C, 69.4, H, 6.1, N, 16.9. Found C, 68.5; H, 6.9; N, 15.3

Example 13

N'-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N''-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ethyl-pyrido[2,3-
d]pyrimidine-2,4-diamine

m.p. 95-100°C Anal Calcd for $C_{28}H_{31}N_5O_4$ C, 65.7, H, 6.2; N, 14.7. Found C, 65.5; H, 6.6, N, 14.5

Example 14

N'-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N''-2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-
diamine

m.p. 227-8°C. Anal Calcd for $C_{24}H_{23}N_5O_2F$ C, 66.6, H, 5.6, N, 16.2. Found C, 66.6, H, 5.6, N, 16.2.

Example 15

N'-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N''-2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-
diamine

m.p. 220-2°C. Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}N_5O_2F$ C, 66.5; H, 5.6; N, 16.2. Found C, 66.4, H, 5.5; N, 16.1

Example 16

N'-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N''-2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-
diamine

m.p. 225-6°C Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}N_5O_2F$ C, 66.5; H, 5.6; N, 16.2. Found C, 66.4, H, 5.6, N, 16.2.

Example 17

N'-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N''-phenethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

32

m.p 217-5°C. Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}N_6O_2$. C, 69.4, H, 6.1, N, 16.9. Found C, 69.4, H, 6.0; N, 16.8.

Example 18

N'-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-*N'*-(4-phenyl-butyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

5 m.p 194-5°C. Anal. Calcd. for $C_{28}H_{28}N_6O_2$. C, 70.4, H, 6.6, N, 16.8. Found C, 70.5, H, 6.8, N, 15.9.

Example 19

N'-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-*N'*-(2-phenox-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

10 m.p. 227-8°C. Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}N_6O_3$. C, 66.8, H, 5.6; N, 16.2. Found C, 66.7, H, 5.7, N, 16.2.

Example 20

N'-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-*N'*-(2-trifluoromethyl-benzyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

15 m.p 227-8°C. Anal. Calcd for $C_{28}H_{22}N_6O_3F_3$. C, 61.4, H, 4.7, N, 14.9. Found C, 60.8, H, 4.9; N, 14.8.

Example 21

2-(4-[3-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-propyl]-phenyl)-propan-2-ol

20 Reversed-phase preparative HPLC fractions containing crude desired product were concentrated and the residue was recrystallized from EtOAc. m.p 188-9°C. Anal. Calcd. for $C_{28}H_{28}N_6O_3$. C, 69.0; H, 6.8, N, 14.4. Found C, 68.7, H, 6.9; N, 14.3.

Example 22

2-(4-[3-[4-(3,5-Dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-propyl]-phenyl)-propan-2-ol

25 (amorphous solid) m.p. 70-5°C $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8.6 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.3 (m, br, 2H), 7.1 (m, br, 2H), 7.0 (m, br, 2H), 6.5 (s, br, 2H), 6.3 (s, br, 1H), 4.6 (m, br, 2H), 3.7 (s, br, 6H), 2.6 (m, br, 2H), 1.8 (m, br, 2H), 1.7 (m, br, 2H), 1.4 (s 6H) MS (m/z , %) 430 (100). MS (m/z , %) 488 ($M^+ + 1$, 100), 470 (50). Anal. Calcd for $C_{28}H_{28}N_6O_3$. C, 69.0; H, 6.8, N, 14.4. Found: C, 67.1, H, 7.0; N, 12.1

Example 23

1-(4-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-methyl]-phenyl)-2,2,2-trifluoro-ethanol

Reversed-phase preparative HPLC fractions containing crude desired product were concentrated and the residue was recrystallized from acetonitrile/water m.p.

121-2°C. Anal. Calcd. for $C_{25}H_{23}N_5O_3F_3$: C, 60.1, H, 4.8, N, 14.0. Found C, 58.0; H, 5.0; N, 13.4

Example 24

1-(4-[3-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-oxido[2,3-dipyrimidin-2-ylamino]-propyl]-phenyl]-ethanone

The reaction mixture containing crude product was poured into water and the resulting precipitate was filtered off. The residue was dissolved in 30 mL of MeOH and 10 mL of 1 N hydrochloric acid was added. The mixture was stirred at RT for four hr, concentrated, neutralized with 5% sodium bicarbonate solution, and extracted with dichloromethane. The organic extracts were combined and washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The crude product was purified by reversed-phase HPLC as described in Example 6. Fractions containing desired product were combined, concentrated, and the residue recrystallized from acetonitrile/water to furnish a solid. m.p. 184-5°C. Anal. Calcd. for $C_{27}H_{25}N_5O_3$: C, 68.8, H, 6.2; N, 14.9. Found C, 68.7, H, 6.0; N, 14.6.

Example 25

1-(4-[3-[4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-oxido[2,3-dipyrimidin-2-ylamino]-propyl]-phenyl]-2,2,2-trifluoro-ethanol

m.p. 222-4°C. ^1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.6 (dd, 1H), 8.4 (dd, 1H), 7.4 (m, br, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (m, br, 2H), 6.8 (s, br, 2H), 6.7 (d, 1H), 5.0 (m, br, 1H), 4.6 (s, br, 2H), 3.7 (m, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.6 (m, br, 2H), 1.8 (m, br, 2H). MS (m/z , %): 528 (M^+ , 100).

Example 26

N^3 -3-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-propyl)- N^4 -(3,4-dimethoxy-benzyl)-oxido[2,3-dipyrimidine-2,4-diamine

The product was isolated by chromatography on silica gel eluting with 2.5% MeOH in 2 N ammonia/dichloromethane to give a crude solid. Trituration with EtOAc afforded a solid. m.p. 181-3°C. ^1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.6 (dd, 1H), 8.4 (dd, 1H), 7.9 (m, br, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.5 (m, br, 1H), 7.0 (m, br, 2H), 6.8 (m, 2H), 4.6 (m, br, 2H), 3.7 (m, 6H), 3.4 (m, 2H), 2.7 (m, br, 2H), 1.9 (m, br, 2H). MS (m/z , %) 472 (M^+ , 100).

Example 27

N^3 -3-(Benzothiazol-6-yl-propyl)- N^4 -(3,4-dimethoxy-benzyl)-oxido[2,3-dipyrimidine-2,4-diamine

23

The product was isolated by chromatography on silica gel eluting with 2.5% MeOH in 2 N ammonia/dichloromethane to give a solid mp 191-3°C MS (m/z, %): 487 (M⁺, 100). Anal Calcd for C₂₈H₂₉N₃O₂S. C, 64.2; H, 5.4, N, 17.3 Found C, 64.5, H, 5.5, N, 16.8.

5 **Example 28**

N⁴-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N⁴-(3-(3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-phenyl)-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.6 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.2 (m, br, 3H), 7.0 (m, br, 3H), 6.9 (m, br, 2H), 4.6 (m, br, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.7 (m, br, 8H), 2.6 (m, br, 2H), 1.6 (m, br, 2H) 1.5 (s, 3H). MS (m/z, %): 516 (M⁺+1, 100)

Example 29

2-(3-(3-(4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-propyl)-phenyl)-propan-2-ol

m.p. 204-5°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.6 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.3 (m, br, 1H), 7.2 (m, br, 1H), 7.1 (m, br, 1H), 7.0 (m, br, 3H), 6.8 (s, br, 2H), 4.6 (s, br, 2H), 3.7 (m, br, 6H), 3.3 (m, br, 2H), 2.6 (m, br, 2H), 1.6 (m, br, 2H), 1.4 (s, 6H) MS (m/z, %): 488 (M⁺+1, 100)

Example 30

4-(3-(4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-propyl)-benzonitrile

m.p. 220-2°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.6 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.7 (m, br, 2H), 7.4 (m, br, 2H), 7.0 (m, br, 2H), 6.8 (s, br, 2H), 4.6 (s, br, 2H), 3.7 (m, br, 6H), 3.3 (m, br, 2H), 2.7 (m, br, 2H), 1.8 (m, br, 2H) MS (m/z, %) 455 (M⁺+1, 100).

Example 31

25 N⁴-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-N⁴-(3-pyridin-4-yl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 9.1 (d, 1H), 8.9 (m, br, 1H), 8.4 (m, br, 3H), 7.2 (m, br, 2H), 7.1 (m, br, 1H), 7.0 (s, br, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.0 (m, 2H) MS (m/z, %): 432 (M⁺+1, 20), 256 (15), 237 (30), 216 (100).

The compounds of Examples 32-35 were prepared according to the following generalized procedure. Specific exceptions to the reaction and/or purification conditions employed are noted.

To a stirred solution of 2,4-dichloro-pyrido[2,3-d]pyrimidine (0.75 mmol) and DIPEA (1.5 mmol) in 3 mL DMSO was added 0.75 mmol of an amine corresponding to formula (V), Scheme 1, STEP 1, at RT. The mixture was stirred at RT for one hr, then 2.25 mmol of an amine corresponding to formula (VII), Scheme 1, STEP 2, and additional DIPEA (2.25 mmol) were added, and the mixture heated at 90°C for two hr.

Example 32

*N*¹-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-*N*²-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

The compound was isolated and purified from the crude reaction mixture by direct injection onto a reversed-phase preparative HPLC using a step gradient of acetonitrile/water containing 0.1% ammonium hydroxide as an eluant. Fractions containing the compound were combined and concentrated to give a solid. m.p. 190-2°C. ¹H-NMR (d₆-DMSO): 8.86 (dd, 1H), 8.4 (dd, 1H), 7.2 (m, br, 3H), 7.1 (m, br, 2H), 7.0 (m, br, 2H), 6.8 (m, br, 2H), 4.6 (m, br, 2H), 3.7 (d, br, 6H), 3.3 (m, br, 2H), 2.6 (m, br, 2H), 1.8 (m, 2H). MS (m/e, %): 431 (M⁺+1, 50), 430 (M⁺, 100).

Example 33

*N*¹-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-*N*²-(3-phenoxystyryl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

The compound was isolated and purified from the crude reaction mixture by direct injection onto a reversed-phase preparative HPLC using a step gradient of acetonitrile/water containing 0.1% ammonium hydroxide as an eluant. Fractions containing the compound were combined, concentrated, and the residue recrystallized from IPA/water. m.p. 165-7°C. ¹H-NMR (d₆-DMSO): 8.8 (dd, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.2 (m, br, 3H), 7.1 (m, br, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (m, br, 2H), 6.8 (m, br, 1H), 6.5 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.6 (m, br, 2H), 4.0 (m, br, 2H), 3.7 (m, br, 6H). MS (m/e, %): 433 (M⁺+1, 50), 432 (M⁺, 100).

Example 34

*N*¹-(3-Ethoxy-4-methoxy-benzyl)-*N*²-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

The compound was isolated and purified from the crude reaction mixture by direct injection onto a reverse phase preparative HPLC using a step gradient of acetonitrile/water containing 0.1% ammonium hydroxide as an eluant. Fractions containing the compound were combined, concentrated, and recrystallized from

34

acetonitrile/water m.p. 181-2°C Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}N_5O_2$ C, 70.4, H, 6.6, N, 15.8. Found C, 70.7; H, 6.9; N, 15.9

Example 35

2-(4-(3-(4-(3-Ethoxy-4-methoxy-benzylamino)-pyridin-2-ylamino)-propyl)-phenyl)-propan-2-ol

5

The compound was isolated and purified from the crude reaction mixture by direct injection onto a reverse phase preparative HPLC using a step gradient of acetonitrile/water containing 0.1% ammonium hydroxide as an eluent. Fractions containing the desired compound were combined, concentrated, and recrystallized from acetonitrile/water m.p. 150-2°C. Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}N_5O_2$ C, 69.4, H, 7.0; N, 13.7. Found C, 69.1, H, 6.9; N, 13.7

10

Example 36

1-(4-(3-(4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-pyridin-2-ylamino)-propyl)-phenyl)-2,2,2-trifluoro-ethanone

15

To a stirred solution of the title compound of Example 25 (150 mg, 0.28 mmol) in 15 mL dichloromethane at RT was added 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3(1H)-one (180 mg, 0.43 mmol). The mixture was stirred at RT for six hr, then an additional portion of 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3(1H)-one (180 mg, 0.43 mmol) was added and the mixture stirred at RT overnight. The mixture was diluted with chloroform, washed with water, dried over $MgSO_4$, and concentrated to give an oil. Chromatography on silica gel eluting with 5% MeOH 2N in ammoniac/dichloromethane afforded an oil. Trifluorination with EtOAc yielded 45 mg of a solid m.p. 198-200°C ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ 8.6 (dd, 1H), 8.4 (dd, 1H), 7.9 (m, br, 2H), 7.5 (m, br, 2H), 7.0 (m, br, 2H), 6.8 (m, br, 2H), 4.6 (m, 2H), 3.7 (m, 6H), 3.3 (m, 2H), 2.7 (m, br 2H), 1.9 (m, br, 2H) MS (m/z, %) 526 (M^+ , 100).

20

25

Example 37

1-(3-(3-(4-(3,4-Dimethoxy-benzylamino)-pyridin-2-ylamino)-propyl)-phenyl)-ethanone

A mixture of the title compound of Preparation 27 (419 mg, 0.81 mmol) in 8 mL of THF containing 10 mL of 6 N hydrochloric acid was stirred at RT for six hr. The reaction mixture was extracted with EtOAc, the organic extract was washed with 5% sodium bicarbonate solution, and then concentrated to give a solid m.p. 152-5°C. ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ 8.8 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.0 (s, 1H), 6.8

30

(m, 2H), 4.6 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.9 (m, 2H) MS (m/e, %): 471 (M⁺, 30), 470 (100).

BIOLOGICAL METHODOLOGIES

6 PDE 2 Enzyme Isolation

PDE 2 enzyme was isolated from human platelets with approximately 1.4 L of blood from multiple donors used to make the platelet pellets. Platelets were resuspended in approximately 75 mL of lysis buffer [20 mM Tris pH 7.2, 5 mM MgCl₂, 250 mM Sucrose, 1 mM DTT, 1 μ L/2 mL Sigma Protease Inhibitor #8340; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO] and lysed by sonication at 4°C, with 3 rounds of 1 min bursts then spun at 4°C overnight at 100,000x g. Cleared lysates were loaded to AKTA Explorer FPLC (Amersham Biosciences; Piscataway, NJ) in a series of three chromatographic separations, with an average load volume of 25 mL. A 5 mL HiTrap Q anion exchange column (Amersham Biosciences) was used. A buffer [20 mM Tris pH 7.2, 5 mM MgCl₂, 1 μ L/2 mL Sigma Protease Inhibitor #8340] was mixed with a gradient of B Buffer [20 mM Tris pH 7.2, 500 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 μ L/2 mL Sigma Protease Inhibitor #8340] over 20 column volumes from an initial B Buffer concentration of 0% to a final concentration of 100%. cGMP-hydrolyzing peaks were noted with average resolution at low salt- 125 mM NaCl (PDE 5) and high salt- 325 mM NaCl (PDE 2). Two major cGMP activity fractions (PDE 5 and PDE 2) were isolated and pooled separately. The PDE 2-pooled fraction total was approximately 40 mL which was dispensed in cryovials of 200 μ L/vial and placed in storage at -80°C.

PDE 2 Enzyme Binding Assay

The inhibitory activity of the compounds of formula (I) on recombinant or isolated PDE 2, and other PDE's, was determined using the [³H]cAMP scintillation proximity assay (SPA) kits from Amersham International (Little Chalfont, England). The SPA assays were performed using 96 well plates. The PDE SPA yttrium silicate beads (Amersham Biosciences) bind preferentially to the linear nucleotide, GMP, compared to the cyclic nucleotide, cGMP. [³H]-cGMP was added to the reaction and when the product, [³H]-GMP, was in close proximity to the beads, the scintillant within the bead was excited, which was detected using a Packard scintillation counter (Perkin-Elmer Life Sciences, Boston, MA). The enzyme concentration used was in the linear range and the K_m of the enzyme was determined (15 μ M). The final substrate concentration was <1/3 of K_m (1 μ M) so that IC₅₀ values would approximate

39

the K_i values. The assay was validated using literature compounds as controls before testing compounds. Then, PDE catalytic activity measurements obtained in the presence of the test compound, and those obtained in the absence of the test compound, were compared and the IC_{50} value is determined.

5 The radioactive substrates and the products of the PDE reaction were determined quantitatively using a RACK-BETA 1210 liquid scintillation counter (LKB Wallac, Freiburg, FRG). The IC_{50} values (concentrations with 50% inhibition) were determined with $1\mu\text{M}$ cAMP or cGMP using the peak fractions. The data were fitted with four parameters with the aid of the sigmoidal logistic function.

10 Using the previously described PDE 2 enzyme isolated from human platelets and the method for assaying test compounds for inhibition of the enzyme, an IC_{50} of $17\mu\text{M}$ was determined for EHNA. In addition, an IC_{50} of 3 nM for 9-(1-acetyl-4-phenyl-butyl)-2-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1,9-dihydropurin-6-one was also determined using the aforementioned method.

15 The compounds of formula (I) generally exhibit inhibitory activity, expressed as IC_{50} 's against PDE 2, that are $<1,000\text{ nM}$. Ranges of PDE 2 inhibitory activity for the compounds of formula (I) in Examples 1-37 are set forth in Table 1

Table 1

Example	PDE 2 Inhibition	Example	PDE 2 Inhibition
1	++	22	++
2	++	23	+
3	+	24	+
4	+	25	++
5	+++	26	+
6	+	27	+
7	++	28	+
8	+	29	+
9	+	30	+
10	+++	31	+
11	+	32	+
12	++	33	++
13	++	34	+
14	++	35	+

15	++	36	+
16	+++	37	+
17	+++		
18	++		
19	++		
20	+		
21	+		

PDE 2 inhibition. +++ (IC₅₀ <50 nM), ++ (IC₅₀ 50-250 nM), + (IC₅₀ 250-1,000 nM)

The ability of PDE 2 inhibitors, including the compounds of formula (I), to treat bone fracture and/or defect, or promote bone in-growth, may be demonstrated according to the following protocols.

5 Rat Transverse Femoral Fracture Model

Male Sprague-Dawley rats at 3 to 4 months of age were used. The animals were anesthetized with ketamine and xylazine at doses of 100 and 10 mg/kg, respectively. The right hindlimb of each rat was shaved and cleaned. A 1 cm incision was made just lateral to the patella and the femoral condyle was exposed. A Kirschner wire (0.045" in diameter) was introduced into the intramedullary canal through the intercondylar portion to serve as an internal stabilization. The muscle incision was closed with vicryl and the skin incision was closed with stainless steel wound clips. The mid-diaphysis of the pinned femur was fractured by means of a three-point bending device driven by a dropped weight. The rats were permitted full weight-bearing and unrestricted activity after awakening from anesthesia. The test compounds were administered on various days after surgery by percutaneous injection onto the fracture site. The animals were sacrificed after treatment and the femurs were collected for analysis. Fracture healing was evaluated by using radiography, histological, and biomechanical test (F. Bonnarrens, et al., Journal of Orthopaedic Research, 2, 97-101 (1984)).

Study Protocol and Results in the Rat Transverse Femoral Fracture Model

Three month-old male rats were subjected to transverse fracture of their right femurs under general anesthesia. A single dose (5 mg) of N⁴-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N²-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine was percutaneously injected into the fracture sites at the completion of fracture generation. Three weeks after the injections, the rats were sacrificed and the right femurs were harvested and analyzed. Force-to-failure and stiffness (indices of bone strength) were increased by 19% and

62%, respectively, in the femurs treated with *N*⁶-(3,4-dimethoxy-benzyl)-*N*⁸-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine, compared to those of the femurs treated with placebo

Rat Periosteal Injection Model

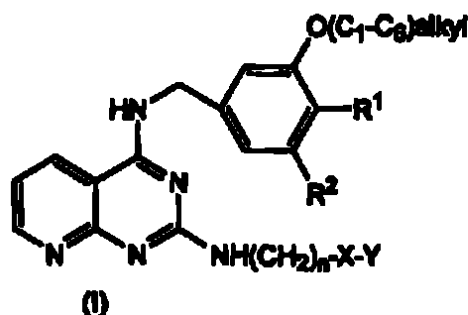
- 5 Rats were anesthetized with isoflurane (2-3 min) in a conduction chamber located in a fume hood. The right hindlimb of each rat was shaved and cleaned. A 25 gauge needle attached to a syringe was pre-filled with a formulation of the test compound for local injection. The formulation was injected onto the subperiosteum of femur in a volume of 5-15 μ L for 14 days. The rats were sacrificed after dosing, the
- 10 femurs were collected, and then analyzed by radiography and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA).

Study Protocol and Results in the Rat Periosteal Injection Model

- The right femur of three-week old male Sprague-Dawley rats received a daily injection of vehicle or test compound five times per week for two weeks. On Day 15,
- 15 all rats were sacrificed and the right femurs were collected for analysis. Periosteal bone induction was assessed using radiography and DEXA. Radiography showed new bone formation located on the injection site of all femurs treated with test compound. The bone mineral content (BMC) of the injected region of the femur (area between lesser trochanter and mid-shaft of the femur) was assessed by DEXA
- 20 comparing rats treated with test compound with those treated only with vehicle. In this model, *N*⁶-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*⁸-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine, 2-(3-{3-[4-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino]-propyl}-phenyl)-propan-2-ol, and *N*⁶-(3,4-dimethoxy-benzyl)-*N*⁸-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diamine increased BMC by 34%, 48%, and 33%
- 25 respectively. Additionally, 9-(1-acetyl-4-phenyl-butyl)-2-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1,9-dihydropurin-6-one increased BMC by 20% in the aforementioned model.

CLAIMS

1 A compound of formula (I)



the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds or prodrugs, wherein.

R^1 and R^2 are hydrogen or methoxy, provided R^1 and R^2 are not both hydrogen or both methoxy;

n is 1, 2, 3, or 4,

X is a bond, O, S, C=O, -N(R)-, wherein R is hydrogen or -(C₁-C₄)alkyl; -C(OH)-, or -SO₂, and

Y is benzoxazolyl; benzothiazolyl; benzofurazanyl; benzofuranyl; benzothiadiazolyl; benzisoxazolyl; benzisothiazolyl; benzimidazolyl; pyridyl; isatinyl, oxindolyl; indazolyl; indolyl; phenyl; thienyl; or furanyl; wherein Y is optionally substituted independently with from one to three halogen, trifluoromethyl, methoxy; -C(=O)CH₃, cyano; -C(CH₃)₂OH; -CH(CH₃)OH; -CH(CF₃)OH, -C(C=O)CF₃, -SO₂NH₂, -C(=O)OCH₃, -CH₂COOH; , thiazolyl; or oxadiazolyl.

2. A compound of claim 1, wherein X is a bond, and Y is benzofurazanyl, thienyl, pyridyl, or phenyl, wherein phenyl is optionally substituted independently with one or two halogen; trifluoromethyl; methoxy; -C(=O)CH₃, cyano; -C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CF₃)OH, -C(C=O)CF₃, -SO₂NH₂, -C(=O)OCH₃, -CH₂COOH, thiazolyl; or oxadiazolyl.

3. A compound of claim 1 or 2, wherein X is a bond, n is 2 or 3, and Y is thienyl; pyridyl; or phenyl, wherein phenyl is optionally substituted independently with one or two methoxy; halogen, -C(CH₃)₂OH; CH(CF₃)OH, or -C(C=O)CF₃.

37

- 4 *N*²,*N*⁶-bis-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine;
*N*⁶-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*²-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-
2,4-diamine;
- 5 *N*⁶-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*²-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-
2,4-diamine,
*N*⁶-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*²-2-phenethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-
diamine;
- 10 *N*⁶-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*²-[2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-pyrido[2,3-
d]pyrimidine-2,4-diamine,
2-(3-{3-[4-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]-
propyl}-phenyl)-propan-2-ol;
- N*⁶-(3,4-dimethoxy-benzyl)-*N*²-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-pyrido[2,3-
d]pyrimidine-2,4-diamine,
- 15 *N*⁶-(3,4-dimethoxy-benzyl)-*N*²-phenethyl-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine,
or
*N*⁶-(3,4-dimethoxy-benzyl)-*N*²-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-
diamine, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound
or prodrug
- 20
- 5 A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) of any of
claims 1-4, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said
compound or prodrug, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier, or diluent.
- 25
- 6 A method of treating a PDE 2-mediated condition, disease, or symptom in a
mammal in need of such treatment which method comprises administering to said
mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) of any of
claims 1-4, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said
compound or prodrug; or a pharmaceutical composition comprising said compound of
30 formula (I) said prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said
compound or prodrug, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier, or diluent.
- 7 A method of claim 6, wherein said condition, disease, or symptom is osteoporosis,
pulmonary hypertension, female sexual arousal disorder, diminished memory or

cognition, platelet aggregation, vascular angiogenesis, dementia, cancer, arrhythmia, thrombosis, bone fracture and/or defect, delayed or non-union fracture, spinal fusion, bone in-growth, cranial facial reconstruction, or hypoxia which method comprises administering to mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) of claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a pharmaceutical composition comprising said compound, said prodrug thereof, or said pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

8 A method of claim 6, wherein said condition is bone fracture and/or defect.

9 A pharmaceutical composition comprising a PDE 2 inhibitor, an EP₂ selective receptor agonist, and a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier, or diluent.

10 A composition of claim 9, wherein said PDE 2 inhibitor is *N*⁴-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*²-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamine, 2-(3-(3-(4-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-propyl)-phenyl)-propan-2-ol; *N*⁴-(3,4-dimethoxy-benzyl)-*N*²-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

11 A composition of claim 9 or 10, wherein said EP₂ selective receptor agonist is (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

12. A method of any of claims 6-8, further comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of an EP₂ selective receptor agonist; or a pharmaceutical composition comprising a combination of said compound of formula (I) of claim 1 and said EP₂ selective receptor agonist.

13. A method of claim 12, wherein said PDE 2 inhibitor is *N*⁴-(3,5-dimethoxy-benzyl)-*N*²-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamine, 2-(3-(3-(4-(3,4-dimethoxy-benzylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-propyl)-phenyl)-propan-2-ol; *N*⁴-(3,4-

38

dimethoxy-benzyl)-N²-(3-phenyl-propyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine, a
prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

14 A method of claim 12 or 13, wherein said EP₂ selective receptor agonist is 3-(((4-
5 tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, a prodrug
thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

15 A method of treating bone fracture and/or defect in a mammal in need of such
treatment which method comprises administering to said mammal a therapeutically
10 effective amount of a PDE 2 inhibitor, a prodrug thereof, or a pharmaceutically
acceptable salt of said inhibitor or prodrug.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Number of Application No
PCT/IB2004/004013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/519 A61P15/00 A61P19/10 A61P9/06
A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/102315 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, PITTS, WILLIAM, J. BARBOSA, JOSEPH) 27 December 2002 (2002-12-27) examples	1-15
A	US 5 547 954 A (HENRIE, II ET AL) 20 August 1996 (1996-08-20) cited in the application examples	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

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

B* earlier document not published on or after the international filing date

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

D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2005

Date of mailing of the international search report

20/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patenkamp 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2340, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3076

Authorized officer

Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/IB2004/004013

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

- 1 ☒ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Although claims 6-8 and 12-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2004/004013

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02102315	A	27-12-2002	CA 2443835 A1	07-11-2002
			CA 2444436 A1	07-11-2002
			CA 2450724 A1	27-12-2002
			CA 2450934 A1	27-12-2002
			CA 2450936 A1	27-12-2002
			EP 1383743 A2	28-01-2004
			EP 1383506 A2	28-01-2004
			EP 1423390 A2	02-06-2004
			EP 1404337 A2	07-04-2004
			EP 1397142 A2	17-03-2004
			HU 0400718 A2	28-07-2004
			HU 0400828 A2	28-07-2004
			HU 0402352 A2	28-02-2005
			JP 2004532233 T	21-10-2004
			JP 2005500294 T	06-01-2005
			JP 2005500295 T	06-01-2005
			WO 02088079 A2	07-11-2002
			WO 02088080 A2	07-11-2002
			WO 02087513 A2	07-11-2002
			WO 02102313 A2	27-12-2002
			WO 02102314 A2	27-12-2002
			WO 02102315 A2	27-12-2002
			US 2003104974 A1	05-06-2003
			US 2003092908 A1	15-05-2003
			US 2003092721 A1	15-05-2003
			US 2003162802 A1	28-08-2003
			US 2003100571 A1	29-05-2003
			US 2003191143 A1	09-10-2003
US 5547954	A	20-08-1996	US 5532370 A	02-07-1996
			US 5710157 A	20-01-1998
			US 5593998 A	14-01-1997

110

**PIRIDO[2,3-d]PYRIMIDINA-2,4-DIAMINAS
COMO INHIBIDORES DE PDE 2**

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a ciertas pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diaminas
5 útiles como inhibidores de la PDE 2; las formulaciones de las mismas, las
combinaciones de las mismas, y los usos de las mismas

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La familia de enzimas de las fosfodiesterasas (PDE) regula los niveles
intracelulares de los mensajeros secundarios cAMP o cGMP mediante control
10 hidrolítico. La fosfodiesterasa de tipo II (PDE 2) posee un dominio catalítico de
baja afinidad y un dominio alostérico específico del cGMP. El sitio catalítico de
baja afinidad puede hidrolizar tanto el cAMP como el cGMP con un valor de K_M
aparente menor para el cGMP sobre el cAMP. Sin embargo, cuando el cGMP
se une al sitio alostérico el sitio catalítico experimenta un cambio adaptativo
15 que muestra alta afinidad para el cAMP. La PDE 2 muestra la mas alta
expresión en el cerebro, pero se encuentra en otros muchos tejidos también y,
por lo tanto, tiene una amplia utilidad terapéutica funcional y potencial (J. A.
Beavo, y col., Rev Physio Biochem Pharm., 135, 67 (1989)). Los ejemplos del
potencial funcional y terapéutico de la PDE 2 están en el desarrollo neuronal,
20 aprendizaje y memoria (W. C. G. van Staveren, y col., Brain Res. 888, 275
(2001) y J. O'Donnell, y col., J. Pharm Exp Ther., 302, 249 (2002)), secreción
de prolactina y aldosterona (M. O. Velardez, y col., Eur J. Endo., 143, 279
(2000) y N. Gallo - Payet, y col., Endo. 140, 3594 (1999)), diferenciación
celular ósea, crecimiento, y resorción ósea (C. Allardt - Lamberg, y col.,
25 Biochem Pharm., 59, 1133 (2000) y S. Wakabayashi, y col. J. Bone Miner

21

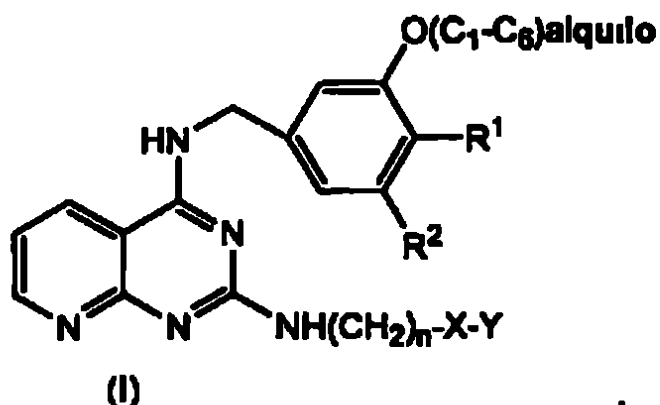
Res , 17, 249 (2002)), respuesta inmunológica (M D Houslay, y col , Cell Signal , 8, 97 (1996), angiogénesis vascular (T Keravis, y col , J Vasc Res , 37, 235 (2000), tránsito celular inflamatorio (S L Wolda, y col , J Histochem Cytochem , 47, 895 (1999), contracción cardíaca (R Fischmeister, y col , J Clin Invest., 99, 2710 (1997), P Donzeau - Gouge, y col , J Physiol , 533, 329 (2001), y D J Paterson, y col , Card Res , 52, 448, (2001)), agregación d
 5 plaquetas (R J Haslam, y col , Biochem J , 323, 371 (1997), trastorno de excitación sexual femenino (FSAD) (C P Wayman, y col , publicación de la solicitud de patente europea numeros EP 1 097 7707 y 1 0977 06), y
 10 vasoconstricción pulmonar hipóxica (J Haynes, y col , J Pharm Exp Ther , 276, 752 (1998)) Se ha mostrado que la EHNA (entio-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), un inhibidor potente de la amina desaminasa, inhibe selectivamente la PDE 2, sin embargo, el uso de la EHNA como agente terapéutico basado en la PDE 2 está limitado debido de la baja eficacia en la
 15 inhibición de la PDE 2, y alta eficacia en la inhibición de la adenosina desaminasa (R Fischmeister, y col , Mol Pharm , 48, 121 (1995))

Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de pindo-[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina de la fórmula (I) más adelante en esta memoria descriptiva inhiben la PDE 2 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de trastornos fisiológicos
 20 mediados mediante la ruta de señalización celular del cAMP o del cGMP

Las patentes de Estados Unidos numeros 5 547 954 y 5 710 157 describe ciertas 2,4-diamino-5,6-disustituida- y 5,6,7-trisustituida-5-deazapteridinas, las composiciones de las mismas, y los usos de las mismas en el control de los insectos en cultivos agrícolas

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de fórmula (I)

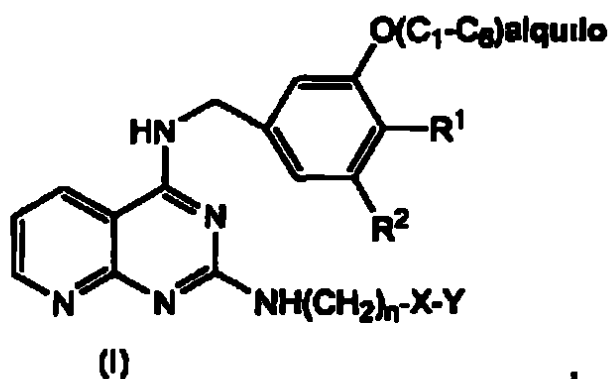


los profármacos de los mismos, y las de los compuestos o profármacos
 5 sales farmacéuticamente aceptables, en la que n, X, e Y son como se definen
 en esta memoria descriptiva más adelante, las composiciones farmacéuticas de
 los mismos, las combinaciones de los mismos, y los uso de los mismos

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)

10



los profármacos de los mismos, y las sales de los compuestos o

profármacos farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 y R^2 son hidrógeno o metoxi, con tal que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno o ambos metoxi,

n es 1, 2, 3, ó 4,

5 X es un enlace, O, S, C=O, -N(R)-, donde R es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_3), -C(OH)-, o -SO₂, e

Y es benzoxazolilo, benzotiazolilo; benzofurazanilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo; piridilo, isatrillo, oxindolilo, indazolilo, indolilo; fenilo, tienilo, o furanilo, donde Y está
10 opcionalmente sustituido independientemente con entre uno y tres halógeno, trifluorometilo; metoxi, -C(=O)CH₃, ciano, -C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CF₃)OH, -C(C=O)CF₃, -SO₂NH₂, -C(=O)OCH₃, -CH₂COOH, , triazolilo, u oxadiazolilo

Un subgrupo generalmente preferido de los compuestos de fórmula (I)
15 comprende los compuestos en los que X es un enlace e Y es benzofurazanilo, tienilo, piridilo, o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos halógeno, trifluorometilo, metoxi, -C(=O)CH₃, ciano, -C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CF₃)OH, -C(C=O)CF₃, -SO₂NH₂, -C(=O)OCH₃, -CH₂COOH, triazolilo, u oxadiazolilo

20 Un subgrupo especialmente preferido de los compuestos de fórmula (I) comprende los compuestos en los que X es un enlace, n es 2 o 3, e Y es tienilo, piridilo o fenilo, donde fenilo está sustituido independientemente con uno o dos metoxi, halógeno, -C(CH₃)₂OH, -CH(CF₃)OH o -C(C=O)CF₃

Un grupo cíclico puede estar unido a otro grupo en mas de una forma. Si
25 no se especifica ninguna disposición de union particular, entonces se proponen

JH

todas las disposiciones posibles. Por ejemplo, el término "pindilo" incluye 2-, 3-, ó 4-pindilo, y el término "tenilo" incluye 2- ó 3tenilo

Los compuestos e intermedios de la presente invención se pueden denominar de acuerdo a los sistemas de nomenclatura de bien la IUPAC
5 (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) o CAS (Servicio de resúmenes Químicos, Columbus, OH)

El contenido en átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburos se pueden indicar mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo "alquilo
10 ($C_a - C_b$)" indica un resto alquilo del número entero "a" a "b" de átomos de carbono, inclusive

El término "alquilo" significa cadenas lineales o ramificadas, monovalentes de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y similares

15 El término "halógeno" representa cloro, fluoro, bromo, y yodo

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor de fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* mediante un proceso químico o biológico (por ejemplo, tras llevarse a un pH fisiológico o mediante actividad enzimática). Una descripción de la preparación
20 y uso de profármacos se proporciona en el documento de T Higuchi y W Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol 14 de la serie ACS Symposium, y en "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed Edward B Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)

El término "mamífero" significa animales incluyendo, por ejemplo, perros,
25 gatos, vacas, ovejas, caballos, y seres humanos. Los mamíferos prefandos

incluyen seres humanos de cualquier género

El término "sales" se refiere a las sales orgánicas e inorgánicas de un compuesto de fórmula (I), o un profármaco del mismo. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o
5 haciendo reaccionar separadamente un compuesto de fórmula (I), o un profármaco del mismo, con un ácido o base orgánica o inorgánica adecuada y el aislamiento de la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, besilato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato,
10 tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftolato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y launilsulfonato, y las similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como los cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos incluyendo, pero sin limitación,
15 amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Para los ejemplos adicionales véase por ejemplo, Berge y col., J. Pharm. Sci., 66, 1 - 19 (1977).

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno sobre una molécula se ha reemplazado con un átomo o molécula diferente. El átomo o
20 molécula que reemplaza el átomo de hidrógeno se denomina "sustituyente".

Como se usa en esta memoria descriptiva, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que es capaz de tratar una afección patológica descrita.

Los términos "tratar", "tratamiento", y "tratando" incluyen tratamiento
25 preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo (por ejemplo, curación o

Hb

curativo), o el acto de proporcionar tratamiento preventivo o paliativo

Los compuestos de fórmula (I) puede contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se propone que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos y profármacos de fórmula (I) así como las mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo si un compuesto o profármaco de fórmula (I) incorpora un (os) doble (s) enlace (s), tanto las formas *cis*- como las *trans*-, así como las mezclas de las mismas, están abarcadas dentro del alcance de la invención

Las mezclas diastereoisoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los ordinariamente expertos en la técnica, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto apropiado ópticamente activo (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes.

Los compuestos y profármacos de los compuestos de fórmula I) pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se propone que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas

También es posible que los compuestos y profármacos de fórmula (I)

27

puedan existir en forma de isómeros tautómeros en equilibrio, y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención

La presente invención también abarca compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), que son idénticos a los descritos en esta memoria
5 descriptiva, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno,
10 fósforo, fluor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de fórmula (I), los profármacos de los mismos, y las sales de los compuestos y profármacos farmacéuticamente aceptables, que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de los otros átomos se proponen que estén dentro del alcance de la
15 presente invención

Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los compuestos en los que los isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C están incorporados, son útiles en los ensayos de distribución de compuestos y/o tejidos de sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y con ^{14}C son
20 particularmente preferidos por su relativa facilidad de preparación y fácil detección. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo*, o reducción de los requerimientos de dosificación, por lo tanto, se puede preferir
25 en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula

JCB

(I) puedan en general prepararse llevando a cabo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o ejemplos expuestos en esta memoria descriptiva más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado por isótopos

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos de tratamiento de afecciones, enfermedades, o síntomas mediados por la PDE 2 en un mamífero en necesidad de tal tratamiento dicho procedimiento comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal del compuesto o
- 10 profármaco farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal del compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable, y un portador, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable

- Las afecciones, enfermedades, o síntomas preferidos que se pueden
- 15 tratar según los procedimientos presentes incluyen osteoporosis, hipertensión pulmonar, trastorno de excitación sexual femenina, memoria o cognición disminuida, agregación de plaquetas, angiogénesis vascular, demencia, cáncer, arritmia, trombosis, fractura y/o defecto óseo, fractura retardada o de no unión, fusión de la columna vertebral, crecimiento hacia dentro óseo,
- 20 reconstrucción facial craneal, o hipoxia Una afección especialmente preferida es fractura y/o defecto óseo

- En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de la PDE 2 en un mamífero en necesidad de tal inhibición dichos procedimientos comprenden la administración al mamífero de una cantidad
- 25 inhibidora de la PDE 2 de un compuesto de fórmula (I), un profármaco del

JCC

mismo, o una sal del compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo, o una sal del compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable, y un portador, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable

Los compuestos de fórmula (I), los profármacos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y profármacos, se pueden administrar a un mamífero a niveles de dosificación en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 200 mg al día. Para un adulto humano normal que tiene una masa corporal de aproximadamente 70 kg, se prefiere típicamente una dosificación en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg por kg de masa corporal, sin embargo, se puede requerir alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y masa del sujeto que se está tratando, la vía propuesta de administración, el compuesto particular que se está administrando, y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y dosificaciones óptimas para un sujeto mamífero particular está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica que tienen el beneficio de la descripción presente

Todavía en otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un inhibidor de la PDE 2, un agonista selectivo EP₂, y un portador, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable, y los procedimientos de tratamiento de osteoporosis, hipertensión pulmonar, trastorno de excitación sexual femenina, memoria o cognición disminuida, agregación de plaquetas, angiogénesis

vascular, demencia, cáncer, arritmia, trombosis, fractura y/o defecto óseo, fractura retardada o de no unión, fusión de la columna vertebral, crecimiento hacia dentro óseo, reconstrucción facial craneal, o hipoxia que usa tales composiciones. Una afección especialmente preferida es fractura y/o defecto

5 óseo

Todavía en otro aspecto, la invención proporciona procedimientos de tratamiento de fractura y/o defecto óseo en un mamífero en necesidad de tal tratamiento dichos procedimientos comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la PDE 2, un

10 profármaco del mismo, una sal de dicho inhibidor o profármaco farmacéuticamente aceptable

Cualquier inhibidor de la PDE 2, que incluye los compuestos de fórmula (I) en esta memoria descriptiva, se puede emplear en los procedimientos y combinaciones de la invención. Los ejemplos de inhibidores de la PDE 2

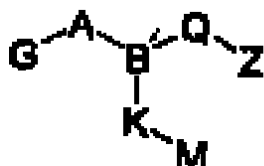
15 comprenden EHNA, 6-(3,4-dimetoxibencil)-1-([(1-hidroxietil)-4-fenilbutil]-3-metil-1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (BAY-60-7550, patente de Estados Unidos N° 6 174 884), y 9-(1-acetil-4-fenilbutil)-2-(3,4-dimetoxibencil)-1,9-dihidropurin-6-ona (patente de Estados Unidos N° 5 861 396). Los ejemplos adicionales de los inhibidores de la PDE 2 se describen en las patentes de

20 Estados Unidos números 5 861 396, 5 401 774, 6 458 796, y 6 555 547, y en la publicación de la solicitud internacional PCT N° 98/32755

Cualquier agonista del receptor selectivo EP₂ se puede emplear en los aspectos de combinación de la presente invención, sin embargo, una clase generalmente preferida de los agonistas del receptor selectivo EP₂, descrita en

25 la patente de Estados Unidos de cesión común con la presente N° 6 498.172,

comprende los compuestos de fórmula AA



Fórmula AA

- 5 los profarmacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que G, A, B, K, M, Q, y Z son como se definen en ese documento.

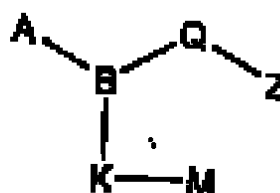
- Los compuestos generalmente preferidos de fórmula AA son ácido (3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-5-ilbencil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-(((5-fenilfuran-2-ilmetil)-(pindin-3-sulfonil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-2-ilbencil)amino)metil)fenil)acético; ácido (3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-ilbencil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-(((4-pirazin-2-ilbencil)-(pindin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, ácido (3-(((4-ciclohexilbencil)-(pindin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, ácido (3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-pindin-2-ilbencil)amino)metil)fenoxi)acético; ácido (3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-pindin-3-ilbencil)amino)metil)fenoxi)acético; ácido (3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-pindin-4-ilbencil)amino)metil)fenoxi)acético, ácido (3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-ilbencil)amino)metil)fenoxi)acético; ácido 5-(3-(((pindin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-ilbencil)amino)propil)tiófeno-2-carboxílico; ácido (3-(((2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-(pindin-3-sulfonil)amino)metil)fenil)acético, y ácido (3-(((benzofuran-2-ilmetil)-(pindin-3-sulfonil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-(((4-butilfenil)-(pindin-3-sulfonil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-(((bencenosulfonil)-(4-butilbencil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-(((4-
- 10
- 15
- 20

butilfenil)-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)amino)metil)fenil)acético, y ácido (3-
 (((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-
 (((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, y ácido (3-
 (((4-*tert*-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, ácido *trans*-(3-
 5 (((3-(3,5-diclorofenil)alil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenil)acético, ácido (3-
 (((2-(3,5-diclorofenoxi)etil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético; los
 profármacos de los mismos, y las sales de los compuestos y los profármacos
 farmacéuticamente aceptables

Un compuesto especialmente preferido de fórmula AA es el ácido (3-(((4-
 10 *tert*-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, un profármaco del
 mismo o una sal del compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable

Una sal particularmente preferida es la sal sodica

Otra clase generalmente preferida de los agonistas del receptor selectivo
 E₂ útil en los aspectos de combinación de la invención comprende los
 15 compuestos, profármacos, y las sales farmacéuticamente aceptables de
 fórmula BB más adelante, que se describen en la patente de Estados Unidos
 de cesión común con la presente N° 6 286 120



Formula BB

en la que A, B, K, M, Q, y Z son como se definen en ese documento.

Los compuestos generalmente preferidos de fórmula BB son ácido 7-(2'-

- hidroximetilbifenil-4-ilmetil)metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 7-[[4-(3-hidroximetilbifen-2-il)bencil]metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 7-[(2'-clorobifenil-4-ilmetil)metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 7-[[4-(1-hidroxihexil)bencil]metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 7-[[4-butilbencil]metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 7-[[5-(1-hidroxihexil)tiolen-2-ilmetil]metanosulfonilamino]heptanoico; ácido 3-[[4-butilbencil]metanosulfonilamino]metil]fenil]acético, ácido 7-[[3-(3-clorofenil)propil]metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 7-[[3-(3,5-diclorofenil)propil]metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 5-(3-[[3-(3-clorofenil)propil]metanosulfonilamino]propil]tiófeno-2-carboxílico, ácido 7-[(2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino]heptanoico, ácido 5-[[3-(2-(3,5-diclorofenoxi)etil]metanosulfonilamino)propil]tiófeno-2-carboxílico, N-[2-(3,5-diclorofenoxi)etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)hexil]metanosulfonamida, ácido *trans*-(4-[[3-(3,5-diclorofenil)alil]metanosulfonilamino]butoxi)acético, *trans*-N-[3-(3,5-diclorofenil)alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)hexil]metanosulfonamida, ácido *trans*-(5-(3-[[3-(3,5-diclorofenil)alil]metanosulfonilamino]propil]tiófeno-2-carboxílico, ácido *trans*-(3-[[3-(3,5-diclorofenil)alil]metanosulfonilamino]metil]fenil]acético; los profármacos de los mismos y las sales de los compuestos y los profármacos farmacéuticamente aceptables.

- 20 Un compuesto especialmente preferido de fórmula BB es ácido 7-[(4-butilbencil)metanosulfonilamino]heptanoico, un profármaco del mismo, o una sal del compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable. Una sal preferida es la sal monosódica.

- Otros agonistas del receptor selectivo E₂ útiles en los aspectos de
25 combinación de la presente invención comprende los agonistas de los

receptores de prostaglandinas descritos en las patentes de Estados Unidos números 6.531.485; 6.376.533; 6.214.314; 5.877.211; 5.716.835; 5.698.598; y 5.462.986; la solicitud de patente publicada de Estados Unidos N° 2002/187961; N. Duckworth, y col Journal of Endocrinology, 172 (2), 263 - 269 (2002); K. Tani, y col., Synlett 2, 239 - 242 (2002); K. Tani, y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (4), 1107 - 1114 (2002); K. Tani, y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10 (4), 1093 - 1106 (2002); J. Michelet, y col., EP 1 175 891 A1; K. Tani, y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11 (15), 2025 - 2028 (2001); J. Y. Crider, y col., International Journal of Environmental Studies, 58 (1), 35 - 46 (2000); J. Y. Crider, y col., Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 17, (1), 35 - 46 (2001); D. F. Woodward, y col., Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 11, (3), 447 - 54 (1995); A. T. Nials, y col., Cardiovascular Drug Reviews, 11 (2), 165 - 79 (1993); y D. F. Woodward, y col., Prostaglandins, 46 (4), 371 - 83 (1993).

En los aspectos de combinación de la invención, los agonistas del receptor selectivo E₂ se puede administrar a mamíferos a niveles de dosificación que varían entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de masa corporal al día. Para un ser humano adulto normal de una masa corporal de aproximadamente 70 kg, se prefiere típicamente una dosificación en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de masa corporal, sin embargo, se puede requerir alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y la masa del sujeto que se está tratando, la vía propuesta de administración, el compuesto particular que se está administrando, y los similares. La determinación de los intervalos de dosificación de combinación y

dosificaciones óptimas para un sujeto mamífero particular está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica que tienen beneficio de la presente descripción

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones, o emulsiones, acuosas y no acuosas estériles, y polvos estériles farmacéuticamente aceptables, para reconstitución extemporánea en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, portadores, y diluyentes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, políoles (tales como propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), las mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden además comprender adyuvantes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las presentes composiciones se puede llevar a cabo con varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de las composiciones farmacéuticas se puede efectuar mediante el uso de agentes capaces de retardar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) farmacéutico convencional inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, o

5 (a) cargas o extensores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol, y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar - agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de

10 tapioca, silicatos complejos de ciertos ácidos algínicos, y carbonato sódico, (e) retardadores de solución, como por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerilo, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y/o (i) lubricantes, como

15 por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, o las mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden además comprender agentes de tamponación.

Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden también emplear

20 como cargas en cápsulas de gelatina dura y blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas, y gránulos, se pueden preparar con revestimientos tales como

25 caparazones, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos por los

57

expertos en la técnica. También pueden comprender agentes de opacidad, y también pueden ser de composiciones tales que liberan el (los) compuesto (s) activo (s) de una manera retardada, mantenida, o controlada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear son sustancias poliméricas y ceras. El (los) compuesto (s) activo (s) también puede estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Además, de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tal como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, y aceite de semillas de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o las mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición farmacéutica también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además del (de los) compuesto (s) activo (s), pueden adicionalmente comprender agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes

isostearílicos etoxilados, ésteres de polioxetilsorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar - agar, y tragacanto, o las mezclas de las sustancias anteriormente mencionadas, y similares

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente comprenden supositorios, que se pueden preparar mezclando un (os) compuesto (s) activo (s) con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente ordinariamente, pero líquidos a temperatura ambiente, y por lo tanto, se funden en el recto o cavidad vaginal liberando por lo tanto el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica pueden comprender pomadas, polvos, pulverizaciones e inhalaciones. El (los) compuesto (s) activo (s) mezclado (s) en condición estéril con un vehículo, portador, o diluyente farmacéuticamente aceptable, y cualquiera de los conservantes, tampones, o propulsores que se puedan requerir

Una composición generalmente preferida para administrar los inhibidores de la PDE 2, que incluyen los compuestos de fórmula (I), así como las combinaciones que comprenden los inhibidores de la PDE 2 y los agonistas selectivos del receptor E_2 en el tratamiento de fracturas óseas, comprende una composición inyectable, fluible que proporciona liberación sostenida en un sitio local de inyección mediante la formación de un sólido biodegradable o depósito de gel, matriz, o implante. Un ejemplo de tal sistema de administración comprende un sistema de distribución basado en polímeros de liberación lenta, biodegradable Véase por ejemplo, la solicitud de patente publicada de Estados Unidos N° 2003 - 0104031 A1

Tal sistema de distribución basado en polímeros generalmente comprende un (os) agente (s) terapéuticamente útil (es), disuelto (s) o dispersado (s) en una solución o dispersión polimérica fluible, biodegradable, termoplástico en un disolvente orgánico. Tras la inyección de la composición, el disolvente orgánico se difunde hacia fuera del sitio de inyección, produciendo que el polímero precipite o se gelifique, por lo tanto atrapando el (los) agente (s) en depósito de liberación sostenida. El (los) agente (s) posteriormente se libera (n) mediante difusión de, y erosión de, la matriz polimérica. La matriz lentamente se erosiona mediante hidrólisis y eventualmente desaparece del sitio de administración. El peso molecular y concentración del polímero puede controlar la liberación *in vivo* del (de los) agente (s) así como la velocidad de degradación de la matriz.

El sistema de distribución basado en polímeros proporciona liberación sostenida de un (os) agente (s) activo (s) *in vivo* durante un período de tiempo sostenido con impulso mínimo o reducido en un paciente en necesidad del mismo. Un gran impulso de agente (s) daría como resultado escasa tolerancia local debido a los efectos locales (por ejemplo, irritación) y minimizaría la cantidad de agente (s) disponible (s) para eficacia. La ventaja que este procedimiento de administración ofrece es que minimiza o reduce el impulso inicial, pero todavía libera el (los) agente (s) a niveles eficaces durante períodos sostenidos de tiempo tras una única inyección local.

El sistema polimérico se prepara poniendo en contacto la composición fluible con un medio de gelificación para coagular o gelificar la composición en un sólido, matriz polimérica microporosa, o una matriz polimérica de gel. La composición fluible contiene un polímero o copolímero termoplástico junto con un disolvente adecuado. Los polímeros o copolímeros, que forman el cuerpo de la

matriz, son sustancialmente insolubles, preferiblemente esencialmente y completamente insoluble, en agua y fluidos corporales. La insolubilidad del cuerpo de la matriz le permite que funcione como un sitio individual para la liberación controlada del (de los) agente (s). Los polímeros o copolímeros
5 también son biocompatibles y biodegradables y/o bioresorbables dentro del cuerpo de un animal, por ejemplo, mamífero. La biodegradación permite que el paciente metabolice y excrete la matriz polimérica de manera que no exista necesidad de extirpación quirúrgica. Debido a que la composición fluida y sistema polimérico son biocompatibles, el procedimiento de inserción y la
10 presencia del sistema polimérico dentro del cuerpo no producen irritación sustancial de tejidos o necrosis en el sistema de implante. La composición de la presente invención se administra en forma de una composición fluida directamente en tejidos corporales.

Los polímeros termoplásticos adecuados para incorporación en la matriz
15 sólida del sistema de liberación controlada son sólidos, farmacéuticamente compatibles y biodegradables mediante acción celular y/o mediante la acción de fluidos corporales. Los ejemplos de los polímeros termoplásticos apropiados incluyen polímeros de dioles y ácidos carboxílicos o de ácidos hidroxicarboxílicos, tales como polilactidas, poliglicolidas, y los copolímeros de
20 los mismos. Más preferiblemente el polímero comprende el copolímero, ácido poliláctico-glicólico (abreviadamente PLGH) que, tras hidrólisis, produce ácido láctico y glicólico. El impulso de liberación de este copolímero se puede minimizar además mediante la adición de polietilenglicol (PEG) para formar el PLGH bloqueado en el extremo con PEG.

25 Los materiales preferidos comprenden polilactidas, poliglicolidas, y los

copolímeros de los mismos. Estos polímeros se pueden usar para tomar ventaja en el sistema polimérico en parte debido a que muestran excelente biocompatibilidad. Provocan poca, si la hay, irritación de tejidos, inflamación, necrosis, o toxicidad. En presencia de agua, los polímeros producen ácido láctico y ácido glicólico, respectivamente, que se metabolizan fácilmente. Las polilactidas también pueden incorporar monómero de glicólico para potenciar la degradación polimérica resultante. Estos polímeros también se prefieren debido a que controlan eficazmente la velocidad de liberación del (de los) agente (s) del sistema polimérico, y porque dan como resultado la retención local del (de los) agente (s) en el sitio de administración.

La solubilidad o miscibilidad de un polímero termoplástico en el disolvente orgánico de la composición variará según los factores tales como cristalinidad, hidrofilicidad, capacidad de unirse a hidrógeno, y el peso molecular del polímero. Por consiguiente, el peso molecular y la concentración del polímero en el disolvente se ajustan para lograr la miscibilidad deseada, así como una velocidad de liberación deseada para el (los) agente (s) incorporado (s).

La composición fluible del polímero termoplástico, disolvente y el (los) agente (s) comprende una sustancia fluible estable. Preferiblemente se produce una solución homogénea del (de los) agente (s) en un disolvente orgánico. El polímero termoplástico es sustancialmente soluble en el disolvente orgánico. Tras la colocación de la composición fluible en el cuerpo, el disolvente se disipa y el polímero se solidifica o gelifica para formar el sistema polimérico que tiene el (los) agente (s) dentro de una matriz polimérica sólida o de gel.

Para ciertos polímeros preferidos, el peso molecular del polímero o copolímero se ajusta para que esté dentro de un intervalo de aproximadamente

- 0,2 a aproximadamente 0,4 de viscosidad inherente (V I en decilitros/g) para la liberación sostenida eficaz del compuesto promotor de crecimiento óseo. La velocidad típica de liberación del (de los) agente (s) incorporado (s) se produce a una V I de aproximadamente 0,2 (aproximadamente 8 000 a aproximadamente 16 000 de peso molecular) o aproximadamente 0,3 (aproximadamente 23.000 a aproximadamente 45 000 de peso molecular), pero puede variar dependiendo de los componentes particulares de la composición. Para la mayoría de los sistemas, se prefiere ajustar el peso molecular del polímero a aproximadamente 0,2 de V I para una liberación eficaz del (de los) agente (s).
- 10 Para una poli(DL-lactida) o un sistema polimérico de lactida-co-glicolido, el intervalo de peso molecular deseado está entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,4 de V I, prefinéndose un valor de V I de aproximadamente 0,2. El peso molecular de un polímero se puede modificar mediante procedimientos convencionales.
- 15 Los polímeros termoplásticos comercialmente disponibles, especialmente prefendos comprenden los siguientes. copolímero de PLGH con una relación 1 1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,2 dl/g (comercialmente disponible de Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 502 H) (aproximadamente 12 000 de peso molecular), el
- 20 copolímero de PLGH con una relación 1 1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,3 dl/g (comercialmente disponible de Boehringer Ingelheim como copolímero RESOMER® RG 503 H) (aproximadamente 37 000 de peso molecular), el copolímero de PLGH con una relación 1 1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de
- 25 aproximadamente 0,4 dl/g (comercialmente disponible de Boehringer Ingelheim

como copolímero RESOMER® RG 504 H) (aproximadamente 47 000 de peso molecular), y copolímero de PLGH bloqueado en el extremo con polietilenglicol (PEG) con una relación 1:1 de ácido láctico y glicólico con una viscosidad inherente de aproximadamente 0,79 dI/g (comercialmente disponible de
5 Boehringer Ingelheim como PLG - PEG) (aproximadamente 52 000 de peso molecular)

Los disolventes empleados en las composiciones termoplásticas son preferiblemente farmacéuticamente aceptables, biocompatibles, y se disiparán en el fluido corporal *in situ* de manera que se puedan clasificar por tener una
10 solubilidad en agua que varía entre altamente soluble e insoluble. Preferiblemente, producen relativamente poca, si la hay, irritación de tejidos o necrosis en el sitio de inyección e implantación. Preferiblemente, el disolvente tendrá al menos un grado mínimo de solubilidad en agua. Cuando el disolvente orgánico es soluble en agua o es mínimamente soluble en agua, el disolvente se
15 dispersará lentamente con la composición polimérica fluida. El resultado será un implante, durante el curso de su vida, puede contener cantidades variables de disolvente residual. Preferiblemente, el disolvente orgánico tiene un moderado alto grado de solubilidad en agua de manera que se dispersará fácilmente con la composición polimérica en los fluidos corporales. Más preferiblemente, el
20 disolvente se dispersa rápidamente con la composición polimérica de manera que rápidamente se forma un implante sólido. Simultáneo con la dispersión del disolvente, el polímero termoplástico se coagula o se gelifica en el sistema polimérico sólido. Preferiblemente, a medida que el polímero termoplástico se coagula, la dispersión del disolvente produce formación de poros con el sistema
25 polimérico. Como resultado, la composición fluida que contiene el polímero

termoplástico, disolvente, y agente (s) formará un sistema polimérico sólido poroso. También, cuando el disolvente es ligeramente soluble en agua, o es insoluble en agua, la dispersión del disolvente puede dar como resultado la formación de un implante sólido poroso, o si queda algo de disolvente con el implante, el resultado puede ser la formación de un implante de gel que tiene pocos o ningún poro.

Los disolventes adecuados incluyen los compuestos orgánicos líquidos que reúnen los criterios anteriores. Un disolvente generalmente preferido comprende N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Los disolventes para las composiciones fluidas poliméricas termoplásticas se eligen para compatibilidad y solubilidad apropiadas del polímero y disolvente. Los polímeros termoplásticos de peso molecular más bajo normalmente se disolverán más fácilmente en los disolventes que los polímeros de alto peso molecular. Como resultado, la concentración de polímero termoplástico disuelto en los diversos disolventes difiere dependiendo del tipo de polímero y de su peso molecular. Contrariamente, los polímeros termoplásticos de peso molecular más alto tenderán a coagularse, gelificarse o solidificarse más rápidamente que los polímeros termoplásticos de peso molecular muy bajo. Además, los polímeros de bajo peso molecular tienden a proporcionar viscosidades de solución más altas que los materiales de bajo peso molecular. Así pues, para una eficacia de inyección ventajosa, además de la velocidad de liberación ventajosa, se controlan el peso molecular y la concentración del polímero en el disolvente.

Tras la formación del sistema polimérico a partir de la composición fluida, el (los) agente (s) se llega (n) a incorporar en la matriz polimérica. Después de la inserción de la composición fluida para formar el sistema polimérico, el (los)

agente (s) se libera (n) de la matriz en los tejidos o fluidos adyacentes mediante mecanismos de difusión y degradación. La manipulación de estos mecanismos también puede influenciar la liberación del (de los) agente (s) en los alrededores a una velocidad controlada. Por ejemplo, la matriz polimérica se puede formular para degradarse después de que una cantidad eficaz y/o sustancial del (de los) agente (s) se libere (n) de la matriz. Así pues, la liberación del (de los) agente (s) de la matriz se puede variar, por ejemplo, la solubilidad del (de los) agente (s) en agua, la distribución del compuesto promotor de crecimiento óseo con la matriz, o el tamaño, forma, porosidad, solubilidad, y biodegradabilidad de la matriz polimérica, entre otros factores. La liberación del (de los) agente (s) de la matriz se controla con relación a su velocidad inherente variando el peso molecular polimérico para proporcionar una duración y velocidad deseada de liberación.

Por ejemplo, una forma de dosificación prefenda del (de los) agente (s) comprende un liofilo a reconstituir con una solución de PLGH en NMP antes de la administración. La forma de dosificación, constituida por el compuesto liofilizado en una jeringa (jeringa A) y una solución de PLGH en NMP es una segunda jeringa (jeringa B), se conoce como el sistema de reconstitución A/B. Los contenidos de ambas jeringas se mezclan juntos inmediatamente antes de distribuir la dosis en o un sitio cercano. Después de la reconstitución, los contenidos se transfieren a una jeringa de dosificación graduada para distribución. Las formas de dosificación administradas serán una solución y darán como resultado la dispersión del compuesto con PLGH en NMP a las fortalezas deseadas de, por ejemplo, 5 y 50 mgA/ml (mgA/ml se refiere al equivalente de ácido libre de la forma de sal sódica del (de los) agente (s)). La forma de dosificación es una inyección de liberación sostenida parenteral (por ejemplo,

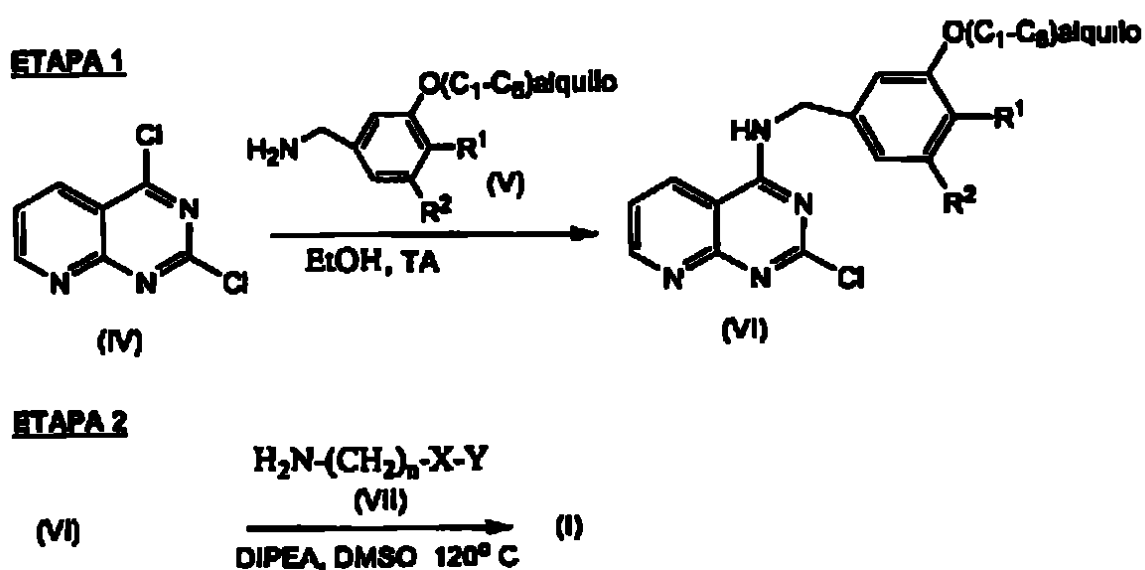
subcutánea, intramuscular, o intramedular) para administración local. Este compuesto en una matriz polimérica de liberación lenta (inyección de liberación prolongada) se diseña para la administración en o cerca de un sitio, y no se propone para administración intravenosa. Para proporcionar una estabilidad adecuada de vida útil para la forma de dosificación, se puede usar un sistema de dos jeringas (A/B), como se ha descrito anteriormente, preferiblemente con la forma de sal sódica del compuesto. Una formulación unifase, preferiblemente con la forma de ácido libre del compuesto, es una formulación alternativa preferida. Basándose en el (los) agente (s) y estabilidad polimérica, la filtración del (de los) agente (s) e irradiación de la solución polimérica se puede preferir para fabricación de un producto estéril estable. En una realización, la forma de dosificación se puede fabricar y transportar en forma de bolsas de aluminio separadas que contienen jeringas llenas con la forma liofílica del (de los) agente (s) en una bolsa y la solución polimérica en la otra bolsa. Los recipientes, sistemas, y procedimientos de distribución para la liofilización de los compuestos promotores de crecimiento óseo se describen en la publicación de solicitud de patente internacional PCT publicada N° WO 01/73363. Otros procedimientos de administración incluyen administración local mediante inyección a un sitio particular o distribución mediante un catéter a un sitio. Los ejemplos adicionales se pueden encontrar en la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/335 156, presentada el 30 de noviembre de 2001.

Las enseñanzas de de todas las patentes de Estados Unidos descritas en esta memoria descriptiva se incorporan como referencia en su totalidad.

Los compuestos de fórmula (I), los profármacos de los mismos, y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, se pueden

preparar según las vías sintéticas ejemplares descritas en los esquemas y ejemplos en esta memoria descriptiva más adelante, así como mediante otros procedimientos preparativos orgánicos convencionales conocidos, o aparentes a la luz de la descripción presente, para los expertos en la técnica relevante. Los procedimientos descritos en los presentes esquemas se proponen para propósitos de ejemplificación de la presente invención y no se construyen de ninguna manera como limitaciones de los mismos.

Esquema 1



10

En el esquema 1, etapa la 1, 2,4-dicloropindo[2,3-d]pirimidina (IV) se hace reaccionar con una bencilamina apropiadamente sustituida (V) en presencia de una base amina trisustituida, tal como trietilamina (TEA) o diisopropietilamina (DIPEA), o una base aromática, tal como piridina. La reacción se efectúa típicamente en un disolvente alcohólico polar, tal como metanol (MeOH), etanol (EtOH), o isopropanol (IPA), a una temperatura que varía entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. Preferiblemente, la reacción se efectúa en

presencia de DIPEA en etanol a aproximadamente temperatura ambiente (TA)
En la etapa 2, el producto de condensación resultante (VI) después se hace
reaccionar con una amina apropiadamente sustituida (VII) en presencia de una
base de amina trisustituida, tal como TEA o DIPEA, o una base aromática, tal
5 como pindina, para producir el compuesto (I) Típicamente la reacción se efectúa
en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida (DMF),
dimetilsulfóxido (DMSO), N metilpirrolidinona, o sulfolano, a una temperatura
elevada que varía entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 250°C
Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de DIPEA en DMSO a entre
10 aproximadamente 90°C y aproximadamente 120°C

Aunque el esquema 1 se ha mostrado como un procedimiento discreto, de
dos etapas en la que el intermedio (VI) se aísla y después se hace reaccionar con
amina (VII), también se ha encontrado conveniente preparar y hacer reaccionar
(IV) *in situ* con la amina (VII) en una sola etapa En tal procedimiento, se emplea
15 un disolvente aprótico, preferiblemente DMSO Esta reacción también se efectúa
en presencia de DIPEA en DMSO a una temperatura de entre aproximadamente
90°C y aproximadamente 120°C

SECCIÓN EXPERIMENTAL PREPARATIVA

20 Salvo que se indique otra cosa, todos los reactivos empleados se
obtuvieron comercialmente. Salvo que se indique otra cosa, las siguientes
abreviaturas experimentales tienen los significados indicados

AcOH - ácido acético

desc - descomposición

25 DMPA - 4-dimetilaminopiridina

EtOAc - acetato de etilo

hr - hora (s)

LAH - hidruro de litio y aluminio

min - minutos (s)

5 EM - Espectrometría de masas

RMN - resonancia magnética nuclear

THF - tetrahidrofurano

p-TsOH - ácido *p*-toluenosulfónico

10 Preparación 1

(2-Cloropirido[2,3-*b*]pirimidin-4-*il*)-(3,5-dimetoxibencil)amina

A una solución agitada de 2,4-dicloropirido[2,3-*b*]pirimidina (1,3 g, 6,7 mmoles) y 3,5-dimetoxibencilamina (1,1 g, 6,7 mmoles) en 30 ml de EtOH a TA se añadió TEA (4 ml, 28,7 mmoles). Se formó un precipitado que se retiró por
15 filtración y se lavó con EtOH frío seguido de hexanos para proporcionar 1,8 g del compuesto del título (82%) en forma de un sólido *p* de *f* 185°C (des). ¹H - RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,5 (t, 1H), 8,9 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H), 7,5 (m, 1H), 6,5 (d, 2H), 6,4 (t, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,7 (s, 6H). EM (*m/z*, %) 331 (100)

Preparación 2

20 (2-Cloropirido[2,3-*b*]pirimidin-4-*il*)-(3,4-dimetoxibencil)amina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la descrita en la preparación 1 usando los materiales de partida apropiados. ¹H - RMN (DMSO-*d*₆) δ. 9,5 (t, 1H), 8,9 (dd, 1H), 8,7 (dd, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (d, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,7 (s, 3H) 3,7 (s, 3H). EM (*m/z*, %) 331 (100)

25 Preparación 3

90

2-(4-Aminometilfenil)propan-2-ol

A una solución agitada de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)benzonitrilo (2,0 g, 12,4 mmoles) en 30 ml de THF a 0°C se añadió gota a gota LAH 1,0 N en THF (26 ml, 26,1 mmoles). La mezcla se deja calentar hasta TA, y después se calienta a reflujo durante 20 minutos. Después la mezcla se enfrió hasta 0°C y se inactivó con MeOH 5 ml añadido gota a gota. La mezcla se diluyó con 300 ml de cloroformo y se lavó con agua (1 x 80 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para proporcionar 1,9 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido. ¹H - RMN (CDCl₃) δ 7,45 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,57 (s, 6H). CG - EM (m/e, %) 164 (M⁺, 15), 150 (80), 132 (75), 106 (100).

Preparación 43-(4-Acetilfenil)propionitrilo

Una mezcla de 4-(2-bromoetil)acetofenona (2,0 g, 8,8 mmoles) y KCN (0,6 g, 8,8 mmoles) en 30 ml de DMSO se calentó a 75°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos proporcionó 0,8 g de un aceite. ¹H - RMN (CD₃OD) δ 7,9 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 3,3 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,6 (s, 3H). CG - EM (m/e, %) 173 (M⁺, 20), 158 (100).

Preparación 53-[4-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]propionitrilo

A una solución agitada de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (3,3 ml, 9,8 mmoles), se diluyó postenormente con 10 ml de THF, se añadió gota a gota una solución de 3-(4-acetilfenil)propionitrilo (0,7 g, 3,9 mmoles) en 10 ml de THF

a -40°C La mezcla de reacción se dejó que calentara lentamente hasta TA durante toda una noche, se enfrió hasta 0°C, después se inactivó con AcOH añadido gota a gota. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar 0,8 g de un aceite ¹H - RMN (CD₃OD) δ 7,4 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 1,5 (s, 6H) CG - EM (m/e, %) 189 (M⁺, 5), 174 (100)

Preparación 6

2-[4-(3-Aminopropil)fenil]propan-2-ol

10 A una solución agitada de LAH 1 M en THF, diluida posteriormente con 20 ml de THF, a 0°C se añadió gota a gota una solución de 3-(4-(1-hidroxi-1-metiletí)fenil)propionitrilo (0,8 g, 4,0 mmoles) en 10 ml de THF. La reacción se dejó calentar lentamente hasta TA después se calentó a reflujo durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con MeOH
15 añadido gota a gota lentamente. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. El extracto orgánico se filtró a través de tierra de diatomeas, el filtrado concentrado después se diluyó con acetato de etilo, se secó, y se concentró para proporcionar 0,5 g de un aceite ¹H - RMN (CD₃OD) δ 7,4 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 2,8 (m, 4H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (s, 6H) EM (m/e, %) 194 (M⁺ + 1, 100), 176 (90)

20 Preparación 7

3-[4-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]propionitrilo

Una mezcla de 3-(4-acetilfenil)propionitrilo (2,2 g, 13 mmoles), etilenglicol (2,8 ml, 51 mmoles), y una cantidad catalítica de p-TsOH (aproximadamente 200 mg) en 100 ml de tolueno se calentó a reflujo en una trampa Dean Stark durante
25 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución

72

de bicarbonato sódico al 5%, agua y salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró para proporcionar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con solución de EtOAc/hexano proporcionó 2,5 g de un aceite. ^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,4 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,8 (t, 2H) 1,6 (s, 3H) EM (m/e, %) 216 (M^+ - 1, 1), 202 (100)

Preparación 8

3-[4-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenil]propilamina

A una solución agitada de 3-[4-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)fenil]propionitrilo (2,4 g, 11 mmoles) en 30 ml de THF se añadió gota a gota una solución de LAH 1 M en THF. La mezcla se dejó calentar hasta TA después se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 0°C después de inactivó con MeOH añadido gota a gota. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con agua. La suspensión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y se separaron las fases filtradas. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 2,4 g de un aceite. ^1H - RMN (CDCl_3) δ . 7,4 (m, 2H), 7,1 (d, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,6 (s, 3H) EM (m/e, %) 221 (M^+ , 10), 206 (60), 189 (100)

Preparación 9

2,2,2-Trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol

A una solución agitada de 4-yodobenzaldehído (2,0 g, 8,6 mmoles) en 20 ml de THF a TA se añadió una solución 0,5 M de trimetil(trifluorometil)silano en THF (19 ml, 9,5 mmoles) seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (112 mg, 0,4 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante toda una noche, se vertió en ácido clorhídrico 0,1 N, y se extrajo con EtOAc. A su vez el extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar 2,6 g de

23

un aceite ^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,7 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 5,0 (m, 1H), 2,7 (d, 1H)
EM (m/e, %) 302 (M^+ , 100), 233 (100)

Preparación 10

2-{3-[4-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxietil)fenil]prop-2-ynil}isondol-1,3-diona

5 A una suspensión agitada de 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol (2,6 g, 8,5 mmoles), N-propargiltalimida (1,6 g, 8,5 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (298 mg, 0,43 mmoles) y yoduro de cobre (I) (82 mg, 0,43 mmoles) en 20 ml de THF a TA se añadieron 5 ml de TEA. La mezcla se desaireó brevemente en una corriente de nitrógeno y después se calentó a
10 reflujo durante 6 horas. La mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró para proporcionar un sólido. El sólido se trituró con EtOAc para producir 2,2 g de un sólido. ^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,9 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,7 (s, 2H), EM (m/e, %) 359 (M^+ , 100)

15 Preparación 11

2-{3-[4-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxietil)fenil]propil}isondol-1,3-diona

Una mezcla de 2-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]prop-2-ynil}isondol-1,3-diona (2,2 g, 6,1 mmoles) y Pd al 10%/C (220 mg) en 150 ml de EtOH y 150 ml de THF se agitaron a 50 psi (344,83 kPa) de hidrógeno a TA en un aparato
20 Parr durante 2 horas. Se añadieron 220 mg adicionales de Pd al 10%/C y la mezcla se agitó a 50 psi (344,83 kPa) de hidrógeno a TA durante 2 horas adicionales. Después se añadieron 220 mg adicionales de Pd al 10%/C y la mezcla se agitó a 50 psi (344,83 kPa) de hidrógeno a TA durante toda una noche. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para
25 proporcionar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con

74

EtOAc/hexanos produjo 1,8 g de un aceite ^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 4,9 (m, 1H), 3,7 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,0 (m, 2H) EM (m/e, %) 363 (M^+ , 15), 345 (35), 325 (50), 161 (100)

Preparación 12

5

1-[4-(3-Aminopropil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanol

A una suspensión de 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]propil]isoindol-1,3-diona (1,8 g, 5,0 mmoles), en 50 ml de MeOH a TA se añadió hidrato de hidracina (0,46 ml, 15,0 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. El aceite se trituró con cloroformo, se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar 1,0 g de un aceite ^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,3 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 5,0 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), EM (m/e, %) 363 (M^+ , 10), 216 (100)

Preparación 13

15

Éster benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ílico del ácido trifluorometanosulfónico

A una solución agitada de 5-hidroxibenzofurazan (1,8 g, 13,0 mmoles), TEA (2,4 ml, 33,0 mmoles) y DMAP (79 mg, 7,0 mmoles) en 40 ml de diclorometano a -78°C se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,8 ml, 17,0 mmoles) en 10 ml de diclorometano. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA durante 3 horas, se diluyó con diclorometano, y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó y se concentró para proporcionar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano produjo 3,1 g de un aceite ^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,0 (dd, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,3 (dd, 1H) EM (m/e, %) 268 (M^+ , 60), 146 (60), 69 (100)

25

Preparación 14

26

2-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilprop-2-ynil)isindol-1,3-diona

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 10 usando materiales de partida apropiados. ^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,2 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,5 (dd, 2H), 4,7 (s, 2, 2H) EM (m/e, %) 303 (M⁺, 100)

Preparación 152-(3-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilpropil)isindol-1,3-dione

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 11 usando materiales de partida apropiados. ^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 3,8 (t, 3H), 2,8 (t, 2H), 2,1 (m, 2H) EM (m/e, %) 307 (M⁺, 40), 290 (30), 272 (20), 160 (100)

Preparación 163-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilpropilamina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 12 usando materiales de partida apropiados. ^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,9 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,7 (m, 2H) EM (m/e, %) 177 (M⁺, 40), 160 (100)

Preparación 17Éster benzotiazol-6-ilico del ácido trifluorometanosulfónico

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 13 usando materiales de partida apropiados. ^1H - RMN (CDCl_3) δ 9,1 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4 (dd, 1H) EM (m/e, %) 283 (M⁺, 80), 150 (100)

Preparación 182-(3-Benzotiazol-6-ilprop-2-ynil)isindol-1,3-diona

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación

10 sustituyendo 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol por el éster benzotiazol-6-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (preparación 17) ^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,4 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,9 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 4,6 (s, 2H) EM (m/e, %) 318 (M^+ , 100)

5 Preparación 19

2-(3-Benzotiazol-6-ilpropil)isoindol-1,3-diona

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 11 sustituyendo 2-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]prop-2-ynil}isoindol-1,3-diona (preparación 18) por la 2-(3-benzotiazol-6-ilprop-2-ynil)isoindol-1,3-diona (preparación 10) ^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,3 (dd, 1H), 3,8 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,1 (m, 2H) EM (m/e, %) 332 (M^+ , 80), 174 (40), 162 (100)

Preparación 20

3-Benzotiazol-6-ilpropiamina

15 Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 12 sustituyendo la 2-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]propil}isoindol-1,3-diona (preparación 11) por la 2-(3-benzotiazol-6-ilpropil)isoindol-1,3-diona (preparación 19) EM (m/e, %) 192 (M^+ , 20), 175 (100).

Preparación 21

20

2-(3-Yodofenil)-2-metil[1,3]dioxolano

Una mezcla de 3-yodoacetofenona (3,0 g, 12 mmoles), etilenglicol (2,7 ml, 48 mmoles), y ácido *p*-toluenosulfónico (30 mg) en 50 ml de tolueno se calentó a reflujo en una trampa Dean - Stark durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato sódico al 5%, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró para proporcionar un aceite. La

25



cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos proporcionó 3,1 g de un aceite ^1H - RMN (CDCl_3) δ : 7,8 (m, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 1,6 (s, 3H) EM (m/e, %) 290 (M^+ , 20), 275 (100)

Preparación 22

5

2-{3-[3-(2-Metil[1,3]dioxolan-2-il)fenil]prop-2-inil}isoindol-1,3-diona

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 10 sustituyendo la 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol por la 2-(3-yodofenil)-2-metil[1,3]dioxolano (preparación 21) ^1H - RMN (CDCl_3) δ : 7,9 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 4,7 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 1,8 (s, 6H) EM (m/e, %) 347 (M^+ , 15), 332 (100)

Preparación 23

2-{3-[3-(2-Metil[1,3]dioxolan-2-il)fenil]propil}isoindol-1,3-diona

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 11 sustituyendo la 2-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]prop-2-inil}isoindol-1,3-diona (preparación 10) por la 2-{3-[3-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)fenil]prop-2-inil}isoindol-1,3-diona (preparación 22) ^1H - RMN (CDCl_3) δ : 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,1 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,7 (m, 4H), 2,6 (t, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,6 (s, 3H) EM (m/e, %) 351 (M^+ , 5), 336 (100)

Preparación 24

20

3-[3-(2-Metil[1,3]dioxolan-2-il)fenil]propilamina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 12 sustituyendo la 2-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]propil}isoindol-1,3-diona por 2-{3-[3-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)fenil]propil}isoindol-1,3-diona (preparación 23) ^1H - RMN (CDCl_3) δ : 7,3 (m, 3H), 7,1 (dd, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (s, 3H) EM (m/e, %) 221 (M^+ ,

25

28

20), 208 (60), 189 (100)

Preparación 25

2-(3-Yodofenil)propan-2-ol

A una solución agitada de cloruro de metilmagnesio (65 mmoles) en 100
 5 ml de THF a 0°C se añadió gota a gota 3-yodoacetofenona (4,0 g, 16,3 mmoles)
 La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA después se enfrió hasta 0°C y
 se añadió un equivalente adicional de cloruro de metilmagnesio. La mezcla se
 dejó calentar hasta TA y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se
 inactivó con MeOH, se diluyó con agua, se acidificó con AcOH glacial y se extrajo
 10 con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con solución de bicarbonato
 sódico al 5% después se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice
 eluyendo con diclorometano proporcionó un aceite que se solidificó tras reposo.
 EM (m/e, %) 262 (M⁺, 80), 247 (100)

Preparación 26

2-{3-[3-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]prop-2-nil}isondol-1,3-diona

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación
 10 sustituyendo la 2,2,2-trifluoro-1-(4-yodofenil)etanol por 2-(3-yodofenil)propan-
 2-ol (preparación 25). EM (m/e, %) 319 (M⁺, 90), 301 (80), 160 (100)

Preparación 27

2-{3-[3-(1-Hidroxi-1-metiletil)fenil]propil}isondol-1,3-diona

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación
 11 sustituyendo la 2-{3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]prop-2-nil}isondol-1,3-
 diona (preparación 10) por la 2-{3-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]prop-2-nil}isondol-
 1,3-diona (preparación 26). EM (m/e, %) 305 (M⁺ -H₂O, 80), 145 (100)

Preparación 28

24

2-[3-(3-Aminopropil)fenil]propan-2-ol

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 12 sustituyendo la 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]propil]isondol-1,3-diona por la 2-[3-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]isondol-1,3-diona (preparación 23) EM (m/e, %) 193 (M⁺, 30), 162 (80), 145 (100)

Preparación 294-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisondol-2-il)prop-1-ynil]benzonitrilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 10 usando los materiales de partida apropiados ¹H - RMN (CDCl₃) δ 7,8 (m, 6H), 7,6 (d, 2H), 4,8 (s, 2H). EM (m/e, %): 286 (M⁺, 100).

Preparación 304-[3-[(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisondol-2-il)propil]benzonitrilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 11 sustituyendo la 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]prop-2-ynil]isondol-1,3-diona (preparación 10) por 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisondol-2-il)prop-1-ynil]benzonitrilo (preparación 29) ¹H - RMN (CDCl₃) δ 7,8 (dd, 2H), 7,7 (dd, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 3,7 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,0 (m, 2H) EM (m/e, %) 280 (M⁺, 60), 181 (100)

Preparación 314-(3-Aminopropil)benzonitrilo

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 12 sustituyendo la 2-[3-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxetil)fenil]propil]isondol-1,3-diona por la 4-[3-[(1,3-dioxo-1,3-dihidroisondol-2-il)propil]benzonitrilo (preparación 30) ¹H - RMN (CDCl₃) δ 7,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 2,7 (m, 4H), 1,8 (m, 2H). EM (m/e, %) 180 (M⁺, 20), 143 (100)

Preparación 322-Cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído oxima

Una mezcla de 2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído (1,5 g, 7,5 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (650 mg, 9,4 mmoles), y acetato de sodio (1,5 g, 18,8 mmoles) en 30 ml de MeOH y 15 ml de agua se calentó a 65°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró para proporcionar 1,7 g de un sólido ¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H) EM (m/e, %): 215 (M⁺, 40) 189 (100)

Preparación 332-Cloro-3,4-dimetoxibenzilamina

A una solución agitada del producto de la preparación 32 (1,7 g, 7,8 mmoles) en 40 ml de THF a 0°C se añadió lentamente gota a gota una solución 1 M de LAH en THF (17 ml, 17 mmoles). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y la reacción se inactivó con MeOH añadido lentamente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. La emulsión resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y se separaron las fases filtradas. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 1,1 g de un aceite. EM (m/e, %): 202 (M⁺, 100)

Preparación 343-Etoxi-4-metoxibenzaldehído oxima

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 32 usando los materiales de partida apropiados. ¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,1 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 1,5 (t, 3H) EM (m/e,

col

% 195 (M^+ , 100)

Preparación 35

3-Etoxi-4-metoxibencilamina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 33 usando los materiales de partida apropiados. ^1H - RMN ($CDCl_3$) δ : 6,9 (s, 1H), 6,8 (s, 2H), 4,1 (c, 2H), 3,8 (s, 2H), 1,5 (t, 3H) EM (m/e, %) 181 (M^+ , 100)

Preparación 36

2-(3-Piridin-4-ilpropil)isindol-1,3-diona

A una solución agitada del producto de 4-piridinapropanol (2,0 g, 14,6 mmoleles), ftalimida (2,1 g, 14,5 mmoleles), y trietilcarbodiimida (4,9 g, 15,2 mmoleles) en 50 ml de THF a 0°C se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,5 ml, 16,0 mmoleles). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA después se agitó durante toda una noche. La mezcla se diluyó con ácido clorhídrico 0,1 N y se lavó con éter dietílico. El extracto acuoso se basificó con hidróxido sódico 8 N y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con hidróxido sódico 1 N y agua, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para proporcionar 1,8 g de un sólido. ^1H - RMN ($CDCl_3$) δ : 8,5 (s, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,0 (m, 2H)

Preparación 37

3-Piridin-4-ilpropilamina

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la de la preparación 12 usando el compuesto del título de la preparación 36. ^1H - RMN ($CDCl_3$) δ : 8,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (t, 2H) EM (m/e, %) 138 (M^+ , 30), 119 (36), 107 (100)

Los compuestos de fórmula (I) se prepararon como se describe en los

siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

*N*⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-*N*²-(2-piridin-2-il-etil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

- 5 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 1 (174 mg, 0,5 mmol), 2-(2-aminoetil)-piridina (388 mg, 3,2 mmol), y DIPEA (0,2 ml, 1,1 mmol) en 1 ml de DMSO se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se trituró
- 10 con EtOAc para dar 83 mg (40%) del compuesto del título, p f 157-8°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,6 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,4 (dd, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,6 (m, 2H), 6,3 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 3,7 (s, 6H), 3,6 (m, 2H), 3,0 (m, 2H). EM (m/z, %) 417 (100). Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₆O₂: C, 66,3, H, 5,8, N, 20,2. Encontrado: C, 65,3, H, 6,3, N, 18,3. Los compuestos de
- 15 los ejemplos 2 a 5 se prepararon de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 2

*N*⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-*N*²-(2-piridin-3-il-etil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

- 20 p f 185-6°C. Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₆O₂: C, 66,3; H, 5,8, N, 20,2. Encontrado: C, 64,5, H, 5,8, N, 19,6.

Ejemplo 3

*N*⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-*N*²-(2-piridin-4-il-etil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 234-5°C Análisis calculado para $C_{23}H_{24}N_6O_2$ C, 66,3, H, 5,8, N, 20,2 Encontrado C, 66,0, H, 5,8, N, 20,0

Ejemplo 4

N^1 -(3,5-Dimetoxibencil)- N^2 -2-piridin-3-ilmetilpindo[2,3-d]pirimidin-2,4-

5 diamina

p f 222-3°C Análisis calculado para $C_{22}H_{22}N_6O_2$ C, 65,7, H, 5,5, N, 20,9 Encontrado C, 65,5, H, 5,5, N, 20,8.

Ejemplo 5

N^2 - N^4 -Bis-(3,5-dimetoxibencil)pindo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

10 p f 159-160°C Análisis calculado para $C_{25}H_{27}N_6O_4$ C, 65,1, H, 5,9, N, 15,2 Encontrado C, 65,3, H, 5,9, N, 15,1

Ejemplo 6

N^1 -(3,5-Dimetoxibencil)- N^2 -(2-(4-metoxifenil)etil)pindo[2,3-d]pirimidin-2,4-

diamina

15 Una mezcla del compuesto del título de la preparación 1 (100 mg, 0,6 mmol), *p*-metoxifenetildiamina (89 μ l 0,61 mmol), y DIPEA (1,05 μ l, 0,61 mmol) en 0,8 ml de DMSO se calentó a 90°C durante 18 horas. El compuesto se aisló y se purificó de la mezcla de reacción bruta mediante inyección directa en HPLC preparativa de fase inversa (Shimadzu Corp., Kyoto, Japón) usando un
20 gradiente en etapas de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1% como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado, se concentraron y el residuo recristalizó en IPA para dar 80 mg (60%) del compuesto del título, p f 88-9°C Análisis calculado para $C_{26}H_{27}N_6O_3$ C, 67,4, H, 6,1, N, 15,7 Encontrado C, 67,0, H, 6,3, N, 15,2

64

Los compuestos de los ejemplos 7 a 31 se prepararon de manera analoga a la descrita en el ejemplo 6 usando los materiales de partida apropiados. Se especifican las excepciones específicas de las condiciones de reaccion y/o purificación empleadas

5 Ejemplo 7

N^4 -(3,5-Dimetoxibencil)- N^2 -(3-fenilpropil)pindo[2,3-diprimidin-2,4-diamina

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 8,8 (dd, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,2 (m, ancho, 3H), 7,1 (m, ancho, 2H), 7,0 (m, ancho, 1H), 6,5 (s, ancho, 2H), 6,3 (s, ancho, 1H), 4,6 (m, ancho, 2H), 3,7 (s, ancho 6H), 2,6 (m, ancho, 2H), 1,8 (m, ancho 2H), 1,7 (m, ancho, 2H) EM (m/z, %) 417 (100) EM (m/z, %) 430 (100)

Ejemplo 8

N^2 -(2-(4-Clorofenil)etil)- N^4 -(3,5-dimetoxibencil)pindo[2,3-diprimidin-2,4-diamina

p f 85-90°C. Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$ C, 64,1, H, 5,4, N, 15,6. Encontrado C, 63,8, H, 5,7, N, 15,3

Ejemplo 9

N^4 -Bencil- N^4 -(3,5-dimetoxibencil)pindo[2,3-diprimidin-2,4-diamina

p f 84-86°C Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ C, 68,8, H, 5,8, N, 17,4 Encontrado C, 68,5, H, 6,0, N, 17,4

20 Ejemplo 10

N^4 -(3,5-Dimetoxibencil)- N^2 -(2-tiofen-2-il-etil)pindo[2,3-diprimidin-2,4-diamina

p f 120-1°C Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ C, 62,7, H, 5,5, N, 16,6 Encontrado C, 62,2, H, 6,0, N, 15,6

25 Ejemplo 11

fs

2-(4-([4-(3,5-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-amino)metil-fenil)propan-2-ol

p f 105-9°C Análisis calculado para $C_{26}H_{26}N_5O_3$ C, 68,0, H, 6,4, N, 16,2 Encontrado C, 67,7, H, 6,6, N 14,4

5 Ejemplo 12

N¹-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-2-fenilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 112-4°C Análisis calculado para $C_{24}H_{20}N_5O_2$ C, 69,4, H, 5,1, N, 16,9 Encontrado C, 68,5, H, 6,9, N, 16,3

Ejemplo 13

10 N¹-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 95-100°C Análisis calculado para $C_{28}H_{28}N_5O_4$ C, 65,7, H, 6,2, N, 14,7 Encontrado C, 65,5, H, 6,8, N, 14,5

Ejemplo 14

15 N¹-(3,4-Dimetoxibencil)-N²-[2-(3-fluorofenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 227-8°C Análisis calculado para $C_{24}H_{24}N_5O_2F$ C, 66,5, H, 5,6, N, 16,2 Encontrado C, 66,6, H, 5,6, N, 16,2

Ejemplo 15

20 N¹-(3,4-Dimetoxibencil)-N²-[2-(2-fluorofenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 220-2°C Análisis calculado para $C_{24}H_{24}N_5O_2F$ C, 66,5, H, 5,6, N, 16,2 Encontrado C, 66,4, H, 5,5, N, 16,1

Ejemplo 16

N^4 -(3,4-Dimetoxibencil)- N^2 -(2-(4-fluorofenil)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 225-5°C Análisis calculado para $C_{24}H_{24}N_5O_2F$ C, 66,5, H, 5,6, N, 16,2. Encontrado C, 66,4, H, 5,6, N, 16,2

5 Ejemplo 17

N^4 -(3,4-Dimetoxibencil)- N^2 -fenetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 217-8°C Análisis calculado para $C_{24}H_{25}N_5O_2$ C, 69,4, H, 6,1, N, 16,9. Encontrado C, 69,4, H 6,0, N, 16,8

Ejemplo 18

10 N^4 -(3,4-Dimetoxibencil)- N^2 -(4-fenilbutil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

p f 194-5°C Análisis calculado para $C_{28}H_{29}N_5O_2$ C, 70,4, H, 6,6, N, 15,8. Encontrado C, 70,6; H, 6,6, N, 15,9

Ejemplo 19

N^4 -(3,4-Dimetoxibencil)- N^2 -(2-fenoxietil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

15 p f 227-8°C Análisis calculado para $C_{24}H_{25}N_5O_3$ C, 66,8, H, 5,8, N, 16,2. Encontrado: C, 66,7, H, 5,7, N, 16,2

Ejemplo 20

N^4 -(3,4-Dimetoxibencil)- N^2 -(2-trifluorometilbencil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

20 p f 227-8°C Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_5O_2F_3$ C, 61,4, H, 4,7, N, 14,9. Encontrado C, 60,8; H, 4,9, N, 14,8

Ejemplo 21

2-(4-[3-[4-(3,4-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]propil]fenil]propan-2-ol

Las fracciones de HPLC preparativa en fase inversa que contenían el producto deseado bruto se concentraron y el residuo se recrystalizó en EtOAc. p f 198-9°C Análisis calculado para $C_{22}H_{33}N_6O_3$ C, 69,0, H, 6,8, N, 14,4 Encontrado C, 68,7, H, 6,9, N 14,3

5 Ejemplo 22

2-(4-{3-[4-(3,5-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-propil}fenil)propan-2-ol

(sólido amorfo) p f 70-5°C ^1H -RMN ($DMFSO-d_6$) 8,6 (dd, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,3 (m, ancho, 2H), 7,1 (m, ancho, 2H) 7,0 (m, ancho, 2H), 6,5 (s, ancho, 2H), 6,3 (s, ancho, 1H), 4,6 (m, ancho, 2H), 3,7 (s, ancho, 6H), 2,6 (m, ancho, 2H), 1,8 (m, ancho, 2H), 1,7 (m, ancho, 2H), 1,4 (s 6H) EM (m/z, %) 490 (100) EM (m/z, %) 488 (M^++1 , 100), 470 (50) Análisis calculado para $C_{22}H_{33}N_6O_3$ C, 69,0, H, 6,8, N, 14,4 Encontrado. C, 67,1, H, 7,0, N, 12,1

Ejemplo 23

15 1-(4-{[4-(3,4-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]metil}fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol

Las fracciones de HPLC preparativa en fase inversa que contenían el producto deseado bruto se concentraron y el residuo se recrystalizó en acetonitrilo/agua p f 121-2°C Análisis calculado para $C_{25}H_{24}N_6O_3F_3$ C, 60,1, H 4,8 N 14,0 Encontrado C, 58,0; H, 5,0, N, 13,4

Ejemplo 24

1-(4-{3-[4-(3,4-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-propil}fenil)etanol

La mezcla de reacción que contenía el producto bruto se vertió en agua y el precipitado resultante se retiró por filtración. El residuo se disolvió en 30 ml

88

de MeOH y se añadió 10 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, se concentró, se neutralizó con una disolución de bicarbonato sódico al 5% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa como se describe en el ejemplo 8. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado, se concentraron y el residuo recristalizó en acetonitrilo/agua para proporcionar un sólido, p.f. 184-5°C. Análisis calculado para $C_{27}H_{29}N_5O_1$: C, 68,8, H, 6,2, N, 14,9. Encontrado C, 68,7, H, 6,0, N, 14,6.

Ejemplo 25

1-(4-(3-(4-(3,4-Dimetoxibencilamino)piridil-2,3-d)pirimidin-2-aminopropil)-fenil)-2,2,2-trifluoroetanol

p.f. 222-4°C ^1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 7,4 (m, ancho, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,0 (m, ancho, 2H), 6,8 (s, ancho, 2H), 6,7 (d, 1H), 5,0 (m, ancho, 1H), 4,6 (s, ancho, 2H), 3,7 (m, 6H), 3,3 (m, 2H), 2,6 (m, ancho, 2H), 1,8 (m, ancho, 2H). EM (m/z , %) 528 (M^+ , 100).

Ejemplo 26

N^2 -3-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-propil)- N^4 -(3,4-dimetoxibencil)piridil-2,3-d)pirimidin-2,4-diamina

El producto se aisló por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2,5% MeOH en amoníaco 2 N / diclorometano para dar un sólido bruto. La trituración con EtOAc proporcionó un sólido, p.f. 191-3°C ^1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 7,9 (m, ancho, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, ancho, 1H), 7,0 (m, ancho, 2H), 6,8 (m, 2H), 4,6 (m, ancho, 2H), 3,7 (m, 6H), 3,4 (m,

89

2H), 2,7 (m, ancho, 2H), 1,9 (m, ancho, 2H). EM (m/z, %): 472 (M^+ , 100).

Ejemplo 27

N^2 -(Benzotiazol-6-il-propil)- N^4 -(3,4-dimetoxibencil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

- 5 El producto se aisló por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2,5% MeOH en amoniaco 2 N / diclorometano para dar un sólido, p.f. 191-3°C. EM (m/z, %): 487 (M^+ , 100). Análisis calculado para $C_{28}H_{26}N_6O_2S$: C, 64,2; H, 5,4; N, 17,3. Encontrado: C, 64,5; H, 5,5; N, 16,8.

Ejemplo 28

- 10 N^4 -(3,4-Dimetoxibencil)- N^2 -[3-[3-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)fenil]propil]pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 8,6 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,2 (m, ancho, 3H), 7,0 (m, ancho, 3H), 6,9 (m, ancho, 2H), 4,6 (m, ancho, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (m, ancho, 8H), 2,6 (m, ancho, 2H), 1,8 (m, ancho, 2H), 1,5 (s, 3H).

- 15 EM (m/z, %): 516 ($M^+ + 1$, 100).

Ejemplo 29

2-[3-[4-(3,4-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]propil]fenil]propan-2-ol

- 20 p.f. 204-5°C. ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 8,6 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,3 (m, ancho, 1H), 7,2 (m, ancho, 1H), 7,1 (m, ancho, 1H), 7,0 (m, ancho, 3H), 6,8 (s, ancho, 2H), 4,6 (s, ancho, 2H), 3,7 (m, ancho, 6H), 3,3 (m, ancho, 2H), 2,6 (m, ancho, 2H), 1,8 (m, ancho, 2H), 1,4 (s, 6H). EM (m/z, %): 488 ($M^+ + 1$, 100).

Ejemplo 30

- 25 4-[3-[4-(3,4-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]propil]benzonitrilo

p.f. 220-2°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,6 (d, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,7 (m, ancho, 2H), 7,4 (m, ancho, 2H), 7,0 (m, ancho, 2H), 6,8 (s, ancho, 2H), 4,6 (s, ancho, 2H), 3,7 (m, ancho, 6H), 3,3 (m, ancho, 2H), 2,7 (m, ancho, 2H), 1,8 (m, ancho, 2H). EM (m/z, %): 455 (M⁺+1, 100).

5 Ejemplo 31

N⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-(3-piridin-4-il-propil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

¹H-RMN (CD₂Cl₂): δ 9,1 (d, 1H), 8,9 (m, ancho, 1H), 8,4 (m, ancho, 3H), 7,2 (m, ancho, 2H), 7,1 (m, ancho, 1H), 7,0 (s, ancho, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 4,8 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H). EM (m/z, %): 432 (M⁺+1, 20), 256 (15), 237 (30), 216 (100).

Los compuestos de los ejemplos 32-35 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento generalizado. Se especifican las excepciones a las condiciones empleadas de reacción y/o purificación.

15 A una disolución agitada de 2,4-dicloro-pirido[2,3-d]pirimidina (0,75 mmol) y DIPEA (1,5 mmol) en 3 ml DMSO se añadieron 0,75 mmol de una amina correspondiente a la fórmula (V), esquema 1, ETAPA 1, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se añadieron 2,25 mmol de una amina correspondiente a la fórmula
20 (VII), Esquema 1, ETAPA 2, y DIPEA adicional (2,25 mmol), y la mezcla se calentó a 90°C durante dos horas.

Ejemplo 32

N⁴-(3,4-Dimetoxibencil)-N²-(3-fenilpropil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto se aisló y se purificó a partir de la mezcla de reacción
25 bruta mediante inyección directa en una HPLC preparativa en fase inversa

Q1

usando un gradiente en etapas de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1% como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron y se concentraron para dar un sólido, p.f. 190-2°C. ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 8,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 7,2 (m, ancho, 3H), 7,1 (m, ancho, 2H), 7,0 (m, ancho, 2H), 6,8 (m, ancho, 2H), 4,6 (m, ancho, 2H), 3,7 (d, ancho, 6H), 3,3 (m, ancho, 2H), 2,6 (m, ancho, 2H), 1,8 (m, 2H). EM (m/e, %): 431 (M⁺+1, 50), 430 (M⁺, 100).

Ejemplo 33

N⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-(3-fenoxietil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto se aisló y se purificó a partir de la mezcla de reacción bruta mediante inyección directa en una HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente en etapas de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1% como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto se combinaron, se concentraron, y el residuo recrystalizó en IPA/agua. p.f. 165-7°C. ¹H-RMN (d₆-DMSO): 8,6 (dd, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,2 (m, ancho, 3H), 7,1 (m, ancho, 2H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, ancho, 2H), 6,8 (m, ancho, 1H), 6,5 (d, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,6 (m, ancho, 2H), 4,0 (m, ancho, 2H), 3,7 (m, ancho, 8H). EM (m/e, %): 433 (M⁺+1, 50), 432(M⁺, 100).

Ejemplo 34

N⁴-(3-Etoxi-4-metoxibencil)-N²-(3-fenilpropil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina

El compuesto se aisló y se purificó a partir de la mezcla de reacción bruta mediante inyección directa en una HPLC preparativa en fase inversa HPLC usando un gradiente en etapas de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1% como eluyente. Las fracciones que contenían el

q2

compuesto se combinaron, se concentraron, y se recrystalizaron en acetonitrilo/agua. p.f. 181-2°C. Análisis calculado para $C_{26}H_{29}N_5O_2$: C, 70,4; H, 6,6; N, 15,8. Encontrado: C, 70,7; H, 6,9; N, 15,9.

Ejemplo 35

5 2-(4-{3-[4-(3-Etoxi-4-metoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino1-propil}fenil]propan-2-ol

El compuesto se aisló y se purificó a partir de la mezcla de reacción bruta mediante inyección directa en una HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente en etapas de acetonitrilo/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1% como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, se concentraron, y se recrystalizaron en acetonitrilo/agua. p.f. 150-2°C. Análisis calculado para $C_{29}H_{35}N_5O_3$: C, 69,4; H, 7,0; N, 13,7. Encontrado: C, 69,1; H, 6,9; N, 13,7.

Ejemplo 36

15 1-(4-{3-[4-(3,4-Dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]propil}-fenil)-2,2,2-trifluoroetanona

Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (180 mg, 0,43 mmol) a una disolución agitada del compuesto del título del ejemplo 25 (150 mg, 0,28 mmol) en 15 ml diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas, después se añadió una porción adicional de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (180 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH 2N al 5% en amoníaco / diclorometano proporcionó un

aceite La trituración con EtOAc proporcionó 45 mg de un sólido, p f 198-200°C ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 8,6 (dd, 1H), 8,4 (dd, 1H), 7,9 (m, ancho, 2H), 7,5 (m, ancho, 2H), 7,0 (m, ancho, 2H), 6,8 (m, ancho, 2H), 4,6 (m, 2H), 3,7 (m, 6H), 3,3 (m, 2H), 2,7 (m, ancho, 2H), 1,9 (m, ancho, 2H) EM (m/e, %) 526 (M^+ , 100)

Ejemplo 37

1-(3-(3-(4-(3,4-Dimetoxibencilamino)piridin-2-ilamino)propil)fenil)etanona

Una mezcla del compuesto del título de la preparación 27 (419 mg, 0,81 mmol) en 8 ml de THF conteniendo 10 ml de ácido clorhídrico 8 N se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, el extracto orgánico se lavó con disolución de bicarbonato sódico al 5%, y luego se concentró para dar un sólido, p f 152-5°C ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 8,6 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 4,6 (d, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,9 (m, 2H) EM (m/e, %) 471 (M^+ , 30), 470 (100)

METODOLOGÍAS BIOLÓGICAS

Aislamiento de la enzima PDE 2

La enzima PDE 2 se aisló de trombocitos humanos con aproximadamente 1,4 l de sangre de múltiples donantes empleados para preparar los sedimentos de los trombocitos. Los trombocitos se resuspendieron en aproximadamente 75 ml de tampón de lisis [Tris 20 mM pH 7,2, MgCl_2 5 mM, sacarosa 250 mM, DTT 1 mM, 1 μl /2 ml del inhibidor de proteasas Sigma n° 8340, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO] y se lisaron por sonicación a 4°C, con 3

QH

ciclos de 1 minuto de impulsos y luego se centrifugó a 4°C durante la noche a 100 000 x g. Los lisados aclarados se cargaron en una FPLC AKTA Explorer (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) en una serie de tres separaciones cromatográficas, con un volumen de carga media de 25 ml. Se usó una columna de intercambio aniónico HiTrap Q de 5 ml (Amersham Biosciences). Se mezcló un tampón [Tns 20 mM pH 7,2, MgCl₂ 5 mM, 1 µl/2 ml del inhibidor de proteasas Sigma nº 8340] con un gradiente de tampón B [Tns 20 mM pH 7,2, NaCl 500 mM, MgCl₂ 5 mM, 1 µl/2 ml del inhibidor de proteasas Sigma nº 8340] sobre 20 volúmenes de columna desde una concentración inicial de tampón B de 0% hasta una concentración final del 100%. Los valores máximos que hidrolizan el GMPc se anotaron con una resolución promedio a concentración salina baja- NaCl 125 mM (PDE 5) y concentración salina alta- NaCl 325 mM (PDE 2). Las dos fracciones principales de actividad de GMPc (PDE 5 y PDE 2) se aislaron y se combinaron por separado. La fracción total combinada de PDE 2 fue de aproximadamente 40 ml, que se dispensó en envases de 200 µl/vial y se depositaron en almacenamiento a -80°C.

Ensayo de unión de la enzima PDE 2

La actividad inhibidora de los compuestos de fórmula (I) sobre la PDE 2 recombinante o aislada, y otras PDE, se determinó usando los kits del ensayo de proximidad de centelleo [³H]AMPc (SPA) de Amersham International (Little Chalfont, Inglaterra). Los ensayos de SPA se realizaron usando placas de 96 pocillos. Las perlas de sílicato de litio SPA con PDE (Amersham Biosciences) se unieron preferentemente al nucleótido lineal, GMP, comparado con el nucleótido cíclico, GMPc. Se añadió ³H-GMPc a la reacción y cuando el producto, ³H-GMP, estaba en las proximidades cercanas de la perla, se excitó

el centelleante dentro de la perla, que se detectó usando un contador de centelleo Packard (Perkin-Elmer Life Sciences, Boston, MA) La concentración de enzima usada estaba en el intervalo lineal y se determinó la K_m de la enzima (15 μM) La concentración final de sustrato fue $<1/3$ de la K_m (1 μM) de modo que los valores de CI_{50} se aproximarían a los valores de K_i El ensayo se validó usando los compuestos de la bibliografía como controles antes de probar los compuestos. Después, se compararon las medidas de la actividad catalítica de PDE obtenidas en presencia del compuesto de prueba, y aquellas obtenidas en presencia del compuesto de prueba, y se determinó el valor de CI_{50} .

Los sustratos radiactivos y los productos de la reacción de la PDE se determinaron cuantitativamente usando un contador de centelleo líquido RACK-BETA 1219 (LKB Wallac, Friburgo, FRG) Los valores de CI_{50} (concentraciones con un 50% de inhibición) se determinaron con AMPc o GMPc 1 μM usando las fracciones de valor máximo Los datos se ajustaron con cuatro parámetros con la ayuda de una función logística sigmoidal

Usando la enzima PDE 2 descrita previamente aislada de trombocitos humanos y el procedimiento para ensayar los compuestos de prueba para la inhibición de la enzima, se determinó una CI_{50} de 1,7 μM para EHNA. Además, también se determinó una CI_{50} de 3 nM para la 9-(1-acetil-4-fenil-butil)-2-(3,4-dimetoxi-bencil)-1,9-dihidropurin-6-ona usando el procedimiento mencionado antes

Los compuestos de fórmula (I) presentan generalmente una actividad inhibitoria, expresada como CI_{50} frente a la PDE 2, que es $<1\ 000$ nM Los intervalos de la actividad inhibitoria de la PDE 2 para los compuestos de fórmula (I) en los ejemplos 1-37 se exponen en la tabla 1

Qb

Tabla 1

Ejemplo	Inhibición de PDE 2	Ejemplo	Inhibición de PDE 2
1	++	22	++
2	++	23	+
3	+	24	+
4	+	25	++
5	+++	26	+
6	+	27	+
7	++	28	+
8	+	29	+
9	+	30	+
10	+++	31	+
11	+	32	+
12	++	33	++
13	++	34	+
14	++	35	+
15	++	36	+
16	+++	37	+
17	+++		
18	++		
19	++		
20	+		
21	+		

PDE 2 Inhibición +++ (C_{l50} <50 nM), ++ (C_{l50} 50-250 nM), + (C_{l50} 250-1 000 nM)

5 La capacidad de los inhibidores de la PDE 2, incluidos los compuestos de fórmula (I), para tratar la fractura y/o anomalía ósea, o promueven el

crecimiento óseo, se puede demostrar de acuerdo con los siguientes protocolos

Modelo de fractura transversal femoral en ratas

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley de 3 a 4 meses de edad. Los animales se anestesiaron con ketamina y xilazina a dosis de 100 y 10 mg/kg, respectivamente. La pata derecha de cada rata se afeitó y limpió. Se realizó una incisión 1 cm justo lateral a la rodilla y se expuso el cóndilo femoral. Se introdujo un cable Kirschner (1,14 mm de diámetro) en el canal intramedular a través de la porción intercondilar, para servir con estabilización interna. La incisión en el músculo se cerró con vicrlo y la incisión en la piel se cerró con grapas de acero inoxidable para heridas. Se fracturó la diáfisis media del fémur fijado mediante un dispositivo de flexión en tres puntos dirigido por un peso colgante. Se permitió a las ratas llevar todo el peso y una actividad sin restricciones después de despertar de la anestesia. Los compuestos de prueba se administraron en diversos días tras la cirugía mediante inyección percutánea sobre el sitio de fractura. Los animales se sacrificaron tras el tratamiento y se extrajeron los fémures para análisis. Se evaluó la curación de la fractura usando pruebas radiográficas, histológicas y biomecánicas (F. Bonnarens, et al), Journal of Orthopaedic Research, 2, 97-101 (1984).

20

Protocolo de estudio y resultados en el modelo de fractura transversal femoral en ratas

Se sometieron ratas macho de tres meses de edad a fractura transversal de sus fémures derecho con anestesia general. Se inyectó por vía percutánea una dosis única (5 mg) de N^1 -(3,4-dimetoxi-bencil)- N^2 -(3-fenil-propil)-pindo[2,3-

25

d]pinmidin-2,4-diamina en los sitios de fractura al final de la generación de la fractura. Tres semanas tras la inyección, se sacrificaron las ratas y se extrajeron y analizaron los fémures derechos. La capacidad de fallo y la rigidez (índices de fuerza ósea) aumentaron un 19% y un 62%, respectivamente, en los fémures tratados con N^4 -(3,4-dimetoxi-bencil)- N^2 -(3-fenil-propil)-pindo[2,3-d]pinmidin-2,4-diamina, comparados con aquellas de los fémures tratados con placebo.

Modelo de inyección perióstica en ratas

10 Las ratas se anestesiaron con isoflurano (2-3 minutos) en una cámara de conducción localizada en una campana de extracción. La pata derecha de cada rata se afeitó y se limpió. Se precargó una aguja de 0,5 mm de diámetro acoplada a una jeringa con una formulación del compuesto del título para inyección local. La formulación se inyectó en el subperiostio del fémur en un
15 volumen de 5-15 μ l durante 14 días. Las ratas se sacrificaron tras la dosificación, se recogieron los fémures, y luego se analizaron mediante radiografía y densitometría dual por rayos X (DEXA).

Protocolo de estudio y resultados en el modelo de inyección perióstica en ratas

El fémur derecho de ratas macho Sprague-Dawley de tres semanas de
20 edad recibió una inyección diaria de vehículo o del compuesto de prueba cinco veces por semana durante dos semanas. En el día 15, todas las ratas se sacrificaron y los fémures derechos se extrajeron para análisis. La inducción de óseo perióstico se evaluó usando radiografía y DEXA. Las radiografías mostraron una nueva formación ósea localizada sobre el sitio de inyección de
25 todos los fémures tratados con el compuesto de prueba. El contenido mineral

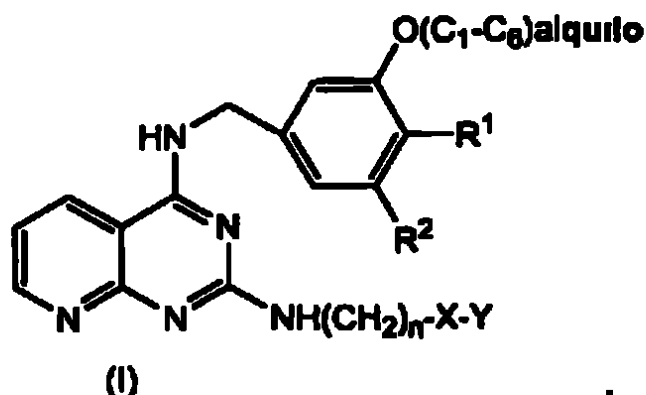
óseo (CMO) de la región inyectada del fémur (área entre el trocánter inferior y
 el centro del eje del fémur) se analizó mediante DEXA comparando las ratas
 tratadas con el compuesto de prueba y aquellas tratadas solamente con
 vehículo En este modelo, N^4 -(3,5-dimetoxibencil)- N^2 -(2-piridin-4-il-
 5 etil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina, 2-(3-(3-(4-(3,4-
 dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)propil)fenil)propan-2-ol y
 N^4 -(3,4-dimetoxibencil)- N^2 -(3-fenilpropil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina
 aumentaron el CMO en un 34%, 49% y 33% respectivamente Además, la 9-(1-
 acetil-4-fenilbutil)-2-(3,4-dimetoxibencil)-1,9-dihidropurin-6-ona aumentó el
 10 CMO en un 20% en el modelo mencionado antes

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de fórmula (I)

5



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

R^1 y R^2 son hidrógeno o metoxi, con tal que R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno o ambos metoxi,

n es 1, 2, 3, ó 4,

X es un enlace, O, S, C=O, -N(R)-, donde R es hidrógeno o alquilo ($C_1 - C_3$), -C(OH)-, o -SO₂, e

Y es benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofurazanilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolilo, pindilo, isatinilo; oxindolilo, indazolilo, indolilo, fenilo, tienilo, o furanilo, donde Y está opcionalmente sustituido independientemente con entre uno y tres halógeno, trifluorometilo, metoxi, -C(=O)CH₃, ciano, -C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, -CH(CF₃)OH, -C(C=O)CF₃, -SO₂NH₂, -C(=O)OCH₃, -CH₂COOH, .

101

tiazolilo, u oxadiazolilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un enlace, e Y es benzofurazanilo, tienilo, piridilo, o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente
5 sustituido independientemente con uno o dos halógeno, trifluorometilo, metoxi, - C(=O)CH₃, ciano, -C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)OH, - CH(CF₃)OH, -C(C=O)CF₃, - SO₂NH₂, -C(=O)OCH₃, -CH₂COOH, tiazolilo, u oxadiazolilo

3. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que X es un enlace,
10 n es 2 ó 3, e Y es tienilo, piridilo, o fenilo, donde fenilo está sustituido independientemente con uno o dos metoxi, halógeno, -C(CH₃)₂OH, - CH(CF₃)OH, o -C(C=O)CF₃

4. N²,N⁴-bis-(3,5-Dimetoxibencil)pindo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina,
15 N⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-(2-piridin-4-iletíl)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina,

N⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-(2-trofen-2-iletíl)pindo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina,

N⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-2-fenetilpindo[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina,
20 N⁴-(3,5-Dimetoxibencil)-N²-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)etil]pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina,

2-(3-{3-[4-(3,4-Dimetoxibencilamino)pindo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-propil}fenil)propan-2-ol,

N⁴-(3,4-Dimetoxibencil)-N²-[2-(4-fluorofenil)etil]pindo[2,3-d]pirimidin-2,4-
25 diamina,

N^4 -(3,4-Dimetoxibencil)- N^2 -(3-fenilpropil)pindo[2,3-d]pinmidin-2,4-diamina, un profármaco de los mismos, o una sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptables

5 **5 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, un profármaco del mismo, o una sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable, y un portador, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable**

10 **6 Un procedimiento de tratamiento de una afección, enfermedad, o síntoma mediados por la PDE 2 en un mamífero en necesidad de tal tratamiento dicho procedimiento comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, un profármaco del mismo, o una sal de**
15 **dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I), dicho profármaco del mismo, o una sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable, y un portador, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable**

20

7 Un procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicha afección, enfermedad, o síntomas es osteoporosis, hipertensión pulmonar, trastorno de excitación sexual femenina, memoria o cognición disminuida, agregación de plaquetas, angiogénesis vascular, demencia, cáncer, arritmia, trombosis,
25 **fractura y/o defecto óseo, fractura retardada o de no unión, fusión de la**

columna vertebral, crecimiento hacia dentro óseo, reconstrucción facial craneal, o hipoxia dicho procedimiento comprende la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación (I), un profármaco del mismo, o una sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, dicho profármaco del mismo, o dicha sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable

8 Un procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicha afección es fractura y/o defecto óseo

9 Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la PDE 2, un agonista del receptor selectivo E_2 , y un portador, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable

10 Una composición de la reivindicación 9, en la que dicho inhibidor de la PDE 2 es N^4 -(3,5-dimetoxibencil)- N^2 -(2-piridin-4-iletil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina, 2-(3-{3-[4-(3,4-dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-propil}-fenil)-propan-2-ol, N^4 -(3,4-dimetoxibencil)- N^2 -(3-fenilpropil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina, un profármaco de los mismos, o una sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable

11 Una composición de la reivindicación 9 ó 10, en la que dicho agonista del receptor selectivo EP_2 es ácido (3-(((4-*tert*-butilbencil)-(piridina-3-

sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, un profármaco del mismo, o una sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable

12 Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6 - 8, que
5 comprende además la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor selectivo EP₂, o una composición farmacéutica que comprende una combinación de dicho compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 y dicho agonista del receptor selectivo EP₂

10

13 Un procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicho inhibidor de la PDE 2 es N⁴-(3,5-dimetoxibencil)-N²-(2-piridin-4-iletil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina, 2-(3-{3-[4-(3,4-dimetoxibencilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]propil}fenil)propan-2-ol, N⁴-(3,4-dimetoxibencil)-N²-(3-fenilpropil)pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diamina, un profármaco de los mismos, o
15 una sal de dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable

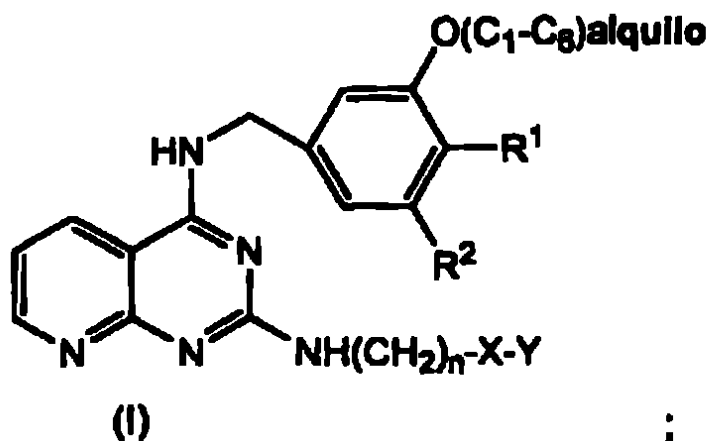
14 Un procedimiento de la reivindicación 12 ó 13, en la que dicho agonista del receptor selectivo EP₂ es ácido (3-(((4-*tert*-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)amino)metil)fenoxi)acético, un profármaco del mismo, o una sal de
20 dicho compuesto o profármaco farmacéuticamente aceptable.

15 Un procedimiento de tratamiento de fractura y/o defecto óseo en un mamífero en necesidad de dicho tratamiento dicho procedimiento
25 comprende la administración a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente

eficaz de un inhibidor de la PDE 2, un profármaco del mismo, o una sal de dicho inhibidor o profármaco farmacéuticamente aceptable

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de fórmula (I)



los profármacos de los mismos, y las sales de los compuestos o
5 profármacos farmacéuticamente aceptables, en la que n, X, e Y son como se
ha definido en esta memoria descriptiva, las composiciones farmacéuticas de
los mismos, las combinaciones de los mismos, y los usos de los mismos

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

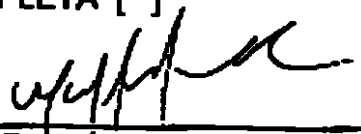
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

9 de Junio

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10

Conmutador 3 82 08 40

Fax 350 52 20

15 m 31 de 2006

108

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a):
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

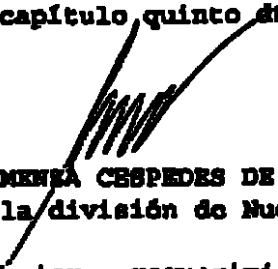
REFERENCIA	Radicación No	6 56301
	Solicitud internacional	PCT/IB2004/004013
	Fecha inicio fase nacional	16/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	10678

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:

1 Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

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 al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALEX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 SET 2008
adpall