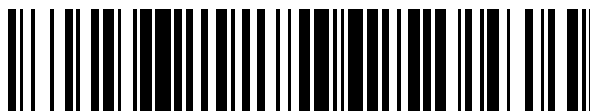


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 604**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 31/70** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2007 E 07853119 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2081431**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**13.11.2006 US 858732 P**  
**05.12.2006 US 873175 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.07.2013**

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)**  
**3960 BROADWAY**  
**NEW YORK, NY 10032, US**

72 Inventor/es:

**MATES, SHARON y**  
**FIENBERG, ALLEN A.**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 411 604 T3**

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

**COMPUESTOS ORGÁNICOS****Descripción**

## CAMPO TÉCNICO

5 **[0001]** La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, que inhiben la supresión mediada por PDE1 de la vía intracelular del receptor de dopamina D1, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas concretamente para su uso en el tratamiento de la narcolepsia.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 **[0002]** La narcolepsia es un trastorno neurológico crónico causado por la incapacidad del cerebro para regular los ciclos de sueño y vigilia de manera normal. En varias ocasiones durante el día, las personas con narcolepsia experimentan ansias fugaces de dormir. Si el ansia llega a ser abrumadora, los pacientes se quedan dormidos durante períodos que duran desde unos segundos hasta varios minutos. En casos raros, algunas personas pueden permanecer dormidas durante una hora o más.

15 **[0003]** Los episodios de sueño narcoléptico pueden producirse en cualquier momento, con frecuencia sin previo aviso, y pueden ser muy peligrosos si los pacientes están conduciendo u trabajando con maquinaria. Además de somnolencia durante el día, los pacientes pueden experimentar cataplexia, o la pérdida repentina del tono muscular voluntario; alucinaciones vívidas durante el inicio del sueño o al despertar; episodios  
20 breves de parálisis total al principio o al final del sueño; y/o comportamiento automático, tal como hablar o realizar actividades rutinarias durante un episodio de sueño, pero no acordarse de estas actividades al despertar. La mayoría de los pacientes también experimentan despertares frecuentes durante el sueño nocturno. Por estas razones, la narcolepsia se considera un trastorno de los límites normales  
25 entre los estados de sueño y vigilia.

**[0004]** Han sido identificadas once familias de las fosfodiesterasas (PDE), pero sólo las PDE de la familia I, las fosfodiesterasas dependientes de  $Ca^{2+}$ -calmodulina (CaM-PDE), han mostrado que median las vías de señalización del calcio y del nucleótido cíclico (por ejemplo, AMPc y GMPc). Los tres genes CaM-PDE conocidos, PDE1A,  
30 PDE1B, PDE1C, se expresan en el tejido del sistema nervioso central. PDE1A se expresa en todo el cerebro a niveles más altos de expresión en las capas CA1 a CA3 del hipocampo y del cerebelo y a un nivel bajo en el cuerpo estriado. PDE1A se expresa también en el pulmón y en el corazón. PDE1H se expresa predominantemente en el cuerpo estriado, el giro dentado, el tracto olfativo y en el  
35 cerebelo, y su expresión se correlaciona con las regiones cerebrales que tienen niveles altos de inervación dopaminérgica. Aunque PDE1B se expresa principalmente

en el sistema nervioso central, se puede detectar en el corazón. PDE1C se expresa principalmente en el epitelio olfatorio, las células granulares de cerebelo y el cuerpo estriado. PDE1C se expresa también en el corazón y en el músculo liso vascular.

**[0005]** Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos subregulan la señalización intracelular de AMPc y GMPc mediante la hidrólisis de estos nucleótidos cíclicos a sus 5'-monofosfatos inactivos respectivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDE desempeñan un papel crítico en la mediación de la transducción de señales en las células cerebrales, particularmente dentro de un área del cerebro conocida como ganglios basales o cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato de tipo NMDA y/o la activación del receptor de dopamina D2 dan lugar a un aumento de las concentraciones intracelulares de calcio, que lleva a la activación de efectores tales como la quinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y la calcineurina y a la activación de las CaM-PDE, que dan lugar a una reducción de AMPc y GMPc. Por otra parte, la activación del receptor de dopamina D1 lleva a la activación de ciclasas nucleótidos dependientes de calcio, que da lugar a un aumento de AMPc y GMPc. Estos nucleótidos cíclicos activan, a su vez, la proteína quinasa A (PKA; proteína quinasa dependiente de AMPc) y/o la proteína quinasa G (PKG; proteína quinasa dependiente de GMPc) que fosforilan los elementos de vía de transducción de señal aguas abajo tales como DARPP-32 (dopamina y fosfoproteína regulada por AMPc) y la proteína de unión (CREB) de elemento de respuesta AMPc.

**[0006]** Por lo tanto, las CaM-PDE pueden afectar a las vías de señalización intracelular reguladas por la dopamina y a otras vías de señalización intracelular de los ganglios basales (cuerpo estriado), incluyendo, sin carácter limitativo, óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor NMDA, receptor AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor cannabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP) y vías de señalización intracelular endorfinas.

**[0007]** La actividad de fosfodiesterasa (PDE), en particular, la actividad de fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en el tejido cerebral como un regulador de la actividad locomotora y del aprendizaje y la memoria. PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso, incluyendo, sin carácter limitativo, un receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor NMDA, receptor AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor cannabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP) o vía de señalización intracelular endorfina.

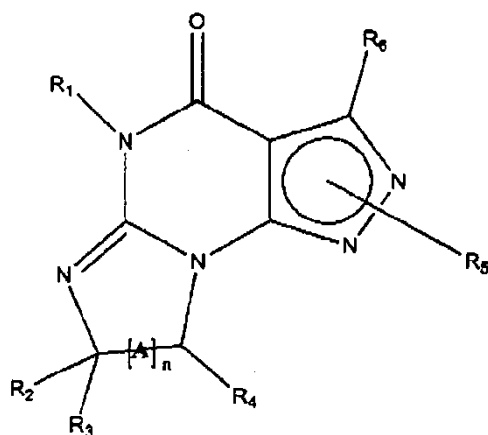
Por ejemplo, la inhibición de PDE1B puede potenciar el efecto de un agonista de la dopamina D1 al proteger GMPc y AMPc de la degradación y, de manera similar, inhibir las vías de señalización del receptor de dopamina D2, al inhibir la actividad de PDE1. Los inhibidores de PDE1 son, por tanto, potencialmente útiles en enfermedades  
5 caracterizadas por la actividad de señalización reducida del receptor de dopamina D1. Véase, en general, WO 03/020702.

**[0008]** EP 0201188 y EP 0911333 revelan ciertos compuestos 1,3,5,-sustituido, 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, que se afirma que son útiles para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, disfunción eréctil y otros trastornos. Sin  
10 embargo, no se enseña o sugiere que estos compuestos sean de utilidad para el tratamiento de enfermedades que impliquen trastornos de la vía intracelular del receptor de dopamina D1, particularmente enfermedades relacionadas con trastornos del sueño como la narcolepsia. PCT/US2006/33179 describe el uso de compuestos 1,3,5,-sustituido, 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona para el tratamiento de  
15 enfermedades que implican trastornos de la vía intracelular del receptor de dopamina D1, pero no describe específicamente el uso de dichos compuestos en el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia. PCT/US2006/022066, revela inhibidores de PDE1 que son 7,8-dihidro-[1H o 2H]-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas o 7,8,9-trihidro-[1H o 2H]pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas, pero no revela  
20 específicamente su utilización para el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia. WO 03/042216, EE.UU. 5.939.419, EP 0 538 332, de EE.UU., 5.393.755, EE.UU., 6.969.719 B2, Xia et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 4372-4377 y Ahn et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 2196-2210, revelan inhibidores de la fosfodiesterasa PDE1 cGMP que están sustituidos análogos de pirazolo[3,4-d]pirimidina, pirimido [2,1-b purin-4-ona  
25 y imidazo[2,1-b]purin-4-ona útiles para el tratamiento de la disfunción hipertensiva, cardiovascular, sexual y otros trastornos relacionados con cGMP-PDEV, pero no revela específicamente su uso para el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia.

**[0009]** C. Hublin, en "Narcolepsy. Current Drug Treatment Options" (CNS Drugs, Adis International, 1986, 5 (6), 426-436) describe las opciones de tratamiento de la  
30 narcolepsia, centrándose en la medicación, pero en qué aspectos del tratamiento no farmacológico se consideran también.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

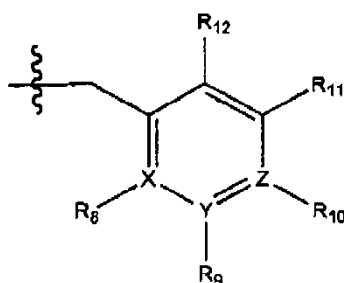
**[0010]** La invención proporciona un inhibidor de PDE 1, que es un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula I

en la cual

- 5 (i)  $R_1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;
- (ii)  $R_4$  es H o alquilo  $C_{1-4}$  y  $R_2$  y  $R_3$  son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$ , arilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalquilo o arilalquilo; o  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente di-, tri-, o tetra-metileno;
- 10 (iii)  $R_5$  es un heteroarilalquilo sustituido, o  $R_5$  está fijado a uno de los átomos de nitrógeno en la parte de pirazolo de Fórmula I y es una fracción de Fórmula Q



Fórmula Q

- 15 en la cual X, Y y Z son, independientemente, N o C;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H o halógeno; y  $R_{10}$  es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, o tiadiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, heteroarilcarbonilo o alcoxycarbonilo; siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno,  $R_8$ ,  $R_9$ , o  $R_{10}$ , respectivamente, no esté presente;

- 20 (iv)  $R_6$  es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilamino, arilalquilamino, heterarylamino, N, N-dialquilamino, N,N-diarilamino o N-aril-N-(arilalquil) amino;
- y

(v)  $n=0$  o  $1$ ;

(vi) cuando  $n=1$ , A es  $-C(R_{13}R_{14})$ ?

en la cual  $R_{13}$  y  $R_{14}$ , son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$ , arilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalquilo o arilalquilo;

5 en forma libre, en forma de sal o en forma de profármaco, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia.

**[0011]** Los inhibidores de PDE1 incluyen, por ejemplo, 7,8-dihidro-[H o 2H]-imidazo [1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas o 7,8,9-trihidro-[1H o 2H]pirimido[1,2-a] pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas, sustituidas en la posición 1 o 2 con alquilo  $C_{2-9}$  o  
10 cicloalquilo  $C_{3-9}$ , u opcionalmente heteroarilalquilo sustituido o arilalquilo sustituido, en forma libre, en forma de sal o en forma de profármaco, (en lo sucesivo, un inhibidor de PDE 1, por ejemplo, como se describe a continuación). Se descubrió que estos compuestos inhiben selectivamente la actividad fosfodiesterasa 1 (PDE1), especialmente la actividad de PDE1B, y que son útiles en el tratamiento y profilaxis de  
15 la narcolepsia.

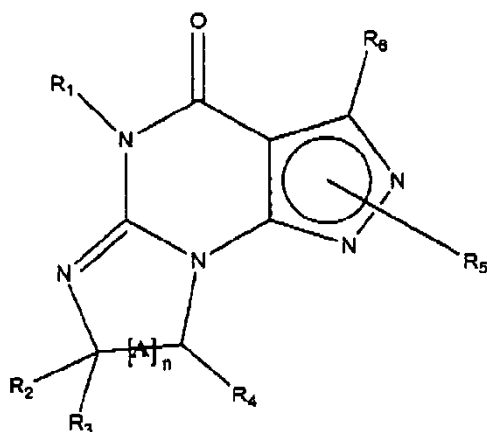
**[0012]** La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, en forma libre, en forma de sal o en forma de profármaco, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia.

**[0013]** La invención también proporciona una composición farmacéutica que  
20 comprende un inhibidor de PDE 1 de Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 *Compuestos para su uso en los métodos de la invención*

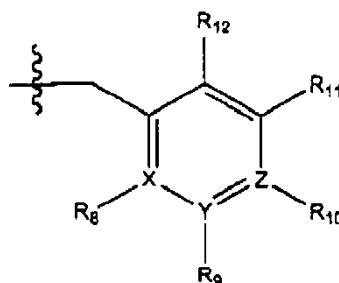
**[0014]** Los inhibidores de PDE 1 para su uso en los métodos de tratamiento descritos en este documento son un 7,8-dihidro-[1H o 2H]-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e] pirimidin-4(5H)-onas o 7,8,9-trihidro-[1H o 2H]pirimido[1,2-a],pirazolo[4 3-e]pirimidin-4(5H)-onas de Fórmula I,



Fórmula I

en la cual

- (i)  $R_1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, metilo);
- 5 (ii)  $R_4$  es H o alquilo  $C_{1-4}$  y  $R_2$  y  $R_3$  son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo,  $R_2$  y  $R_3$  son ambos metilo, o  $R_2$  es H y  $R_3$  es isopropilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero) arilalcoxi, u (opcionalmente hetero) arilalquilo;
- o
- 10  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente di-, tri-, o tetra-metileno (pref. donde el  $R_3$  y  $R_4$  juntos tienen la configuración cis, por ejemplo, donde los carbonos que llevan  $R_3$  y  $R_4$  tienen las configuraciones R y S, respectivamente);
- (iii)  $R_5$  es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo
- o
- 15  $R_5$  está fijado a uno de los átomos de nitrógeno en la parte de pirazolo de Fórmula I y es una fracción de Fórmula Q



Fórmula Q

20

en la cual X, Y y Z son, independientemente, N o C;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y  $R_{10}$  es halógeno,

alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-il), ortiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),  
 5 heteroarilcarbonilo o alcoxicarbonilo; siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, o R<sub>10</sub>, respectivamente, no esté presente;

(iv) R<sub>6</sub> es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), arilamino (por ejemplo, fenilamino), arilalquilamino, heterarylamino, N,N-dialquilamino, N, N-diarilamino o N-aril-N-(arilalquil)amino (por ejemplo, N-fenil-  
 10 N-(1, 1'-bifen-4-ilmetil) amino); y

(v) n=0 o 1;

(vi) cuando n=1, A es -C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-

donde R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub>, son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero) arilalcoxi u (opcionalmente hetero) arilalquilo;

15 en forma libre, en forma de sal o en forma de profármaco, incluyendo sus enantiómeros, diasterisómeros y racematos.

**[0015]** Los inhibidores de PDE 1 de Fórmula 1 pueden ser como sigue:

1.1 Fórmula I en la cual R<sub>1</sub> es metilo y n=0;

1.2 Fórmula I o 1.1 en la cual R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> y al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>  
 20 es alquilo inferior, de manera que cuando el carbono que lleva R<sub>3</sub> es quiral, tiene la configuración R, por ejemplo, en la cual tanto R<sub>2</sub> como R<sub>3</sub> son metilo, o en la cual uno es hidrógeno y el otro, isopropilo;

1.3 Fórmula I o 1.1 en la cual R<sub>4</sub> es H y al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es arilalcoxi;

1.4 La fórmula I en la cual R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> son H, n=1, y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son,  
 25 independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo o isopropilo);

1.5 Fórmula I o 1.1 en la cual R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente tri-o tetrametileno, que tiene la configuración cis, preferiblemente en la cual los carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones R y S, respectivamente;

1.6 Fórmula I, 1.1 o 1.5 en la cual R<sub>5</sub> es un heteroarilmetilo sustituido, por  
 30 ejemplo, para-sustituido con haloalquilo;

1.7 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 en la cual R<sub>5</sub> es una fracción de Fórmula Q en la cual R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es fenilo;

1.8 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 en la cual R<sub>5</sub> es una fracción de Fórmula Q en la cual R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es piridilo o tiadiazolilo;

1.9 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 en la cual R<sub>5</sub> es una fracción de Fórmula Q en la cual R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son, independientemente, H o halógeno, y R<sub>10</sub> es  
 35



haloalquilo;

1.10 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 en la cual  $R_5$  es una fracción de fórmula Q en la cual  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son, independientemente, H, y  $R_{10}$  es sulfonil alquilo;

5 1.11 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las cuales  $R_5$  está fijado al nitrógeno de posición 2 en el anillo de pirazolo;

1.12 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las cuales  $R_6$  es bencilo;

1.13 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las cuales  $R_6$  es fenilamino o fenilalquilamino (por ejemplo, bencilamino);

10 1.14 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las cuales  $R_6$  es fenilamino;

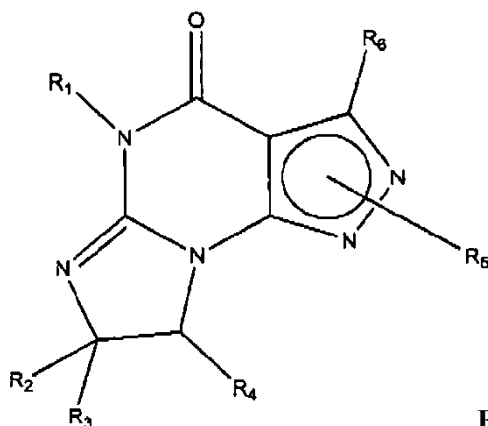
1.15 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las cuales X, Y, y Z son todas C;

1.16 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las cuales X, Y, y Z son todas C y  $R_{10}$  es fenilo o 2-piridil, y/o

15 1.17 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las cuales los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B) de GMPc, por ejemplo, con una  $IC_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, preferiblemente menos de 25 nM en un ensayo de PDE de reactivos de partícula de afinidad de metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 1;

20 en forma libre o de sal.

**[0016]** Por ejemplo, los inhibidores de PDE 1 incluyen 7,8-dihidro-[1H o 2H]-imidazo [1,2-a]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas de Fórmula Ia



**Fórmula Ia**

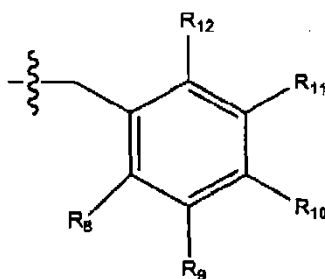
25 en la cual

(i)  $R_1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$  [por ejemplo, metilo];

(ii)  $R_4$  es H y  $R_2$  y  $R_3$  son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$  [por ejemplo,  $R_2$  y  $R_3$  son ambos metilo, o  $R_2$  es H y  $R_3$  es isopropilo], arilo o arilalquilo;

o  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente di-, tri- o tetrametileno [pref. en el cual el  $R_3$  y  $R_4$  tienen la configuración cis, por ejemplo, en la cual los carbonos que llevan  $R_3$  y  $R_4$  tienen las configuraciones R y S, respectivamente];

(iii)  $R_5$  está fijado a uno de los átomos de nitrógeno en la parte de pirazolo de fórmula Ia y es un bencilo sustituido de fórmula Qa



Fórmula Qa

en la cual  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F), y  $R_{10}$  es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-il), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il)), arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), alquilsulfonilo o heteroarilcarbonilo; y

(iv)  $R_6$  es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo [por ejemplo, bencilo], arilamino [por ejemplo, fenilamino], heteroarilamino, arilalquilamino, N,N-dialquilamino, N,N-diarilamino, o N-aril-N-(arilalquil)amino [por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino];

en forma libre, en forma de sal o en forma de profármaco.

**[0017]** Los inhibidores de PDE 1 de Fórmula Ia pueden ser como sigue:

2.1: Fórmula Ia en la cual  $R_1$  es metilo;

2.2: Fórmula Ia o 2.1 en la cual  $R_4$  es H y al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es alquilo inferior, de manera que cuando el carbono que lleva  $R_3$  es quiral, tiene la configuración R, por ejemplo, en la cual  $R_2$  y  $R_3$  son metilo, o en la cual uno es hidrógeno y el otro, isopropilo;

2.3: Fórmula Ia o 2.1 en la cual  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente tri- o tetrametileno, que tiene la configuración cis, preferiblemente en la cual los átomos de carbono que llevan  $R_3$  y  $R_4$  tienen las configuraciones R y S, respectivamente;

2.4: Fórmula Ia, 2.1, 2.2 o 2.3 en la cual  $R_5$  es una fracción de fórmula Qa en la cual  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son H y  $R_{10}$  es fenilo;

2.5: Fórmula Ia, 2.1, 2.2, o 2.3 en la cual R<sub>5</sub> es una fracción de fórmula Qa en la cual R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es piridilo o tiadiazolilo;

2.6: Fórmula Ia, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 o R<sub>5</sub> en la cual R<sub>5</sub> está fijado al nitrógeno de posición 2 en el anillo de pirazolo;

5 2.7: Fórmula Ia, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 o 2.6 en la cual R<sub>6</sub> es bencilo;

2.8: Fórmula Ia, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 o 2.6 en la cual R<sub>6</sub> es fenilamino o fenilalquilamino (por ejemplo, bencilamino);

y/o

10 2.9: Fórmula Ia, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7 o 2.8 en la cual los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B) de GMPc, por ejemplo, con una IC<sub>50</sub> de menos de 1 μm, preferiblemente menos de 25 nM en un ensayo de PDE de reactivos de partícula de afinidad de metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 1;

15 en forma libre o de sal.

**[0018]** Los inhibidores de PDE 1 pueden ser compuestos de Fórmula I en la cual

(i) R<sub>1</sub> es metilo;

(ii) R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H;

(iii) n=1 y R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente, H o metilo;

20 (iv) R<sub>5</sub> es una fracción de Fórmula Q en la cual R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo (por ejemplo pirid-2-il) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il);

(v) R<sub>6</sub> es bencilo, fenilamino o bencilamino;

en forma libre o de sal.

25 **[0019]** Los inhibidores de PDE 1 pueden ser compuestos de Fórmula I en la cual

(i) R<sub>1</sub> es metilo;

(ii) n=0;

30 (iii) R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente tri-o tetra-metileno [pref. con los carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> teniendo la configuración R y S, respectivamente], o al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es metilo, isopropilo o arilalcoxi y R<sub>4</sub> es H, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H y R<sub>4</sub> es un alquilo C<sub>1-4</sub>;

(iv) R<sub>5</sub> es un heteroarilmetilo sustituido, por ejemplo, para-sustituido con haloalquilo; o R<sub>5</sub> es una fracción de Fórmula Q en la cual R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H o halógeno y R<sub>10</sub> es haloalquilo, fenilo, piridilo (por ejemplo pirid-2-il), o  
35 tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il); y

(v) R<sub>6</sub> es bencilo, fenilamino o bencilamino;

en forma libre o de sal.

**[0020]** Los inhibidores de PDE 1 pueden ser compuestos de Fórmula Ia en la cual

(i)  $R_1$  es metilo;

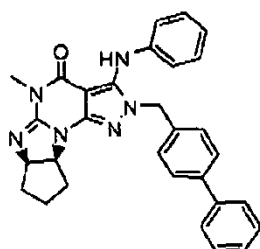
(ii)  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente tri-o tetra-metileno [pref. con los carbonos que llevan  $R_3$  y  $R_4$  teniendo la configuración R y S, respectivamente], o  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno metilo y  $R_4$  es H, o  $R_2$  y  $R_4$  son H y  $R_3$  es isopropilo [pref. el carbono que lleva  $R_3$  teniendo la configuración R];

(iii)  $R_5$  es una fracción de Fórmula Qa en la cual  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son H y  $R_{10}$  es haloalquilo, fenilo, piridilo (por ejemplo pirid-2-il), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il); y

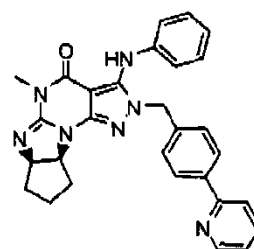
(iv)  $R_6$  es bencilo, fenilamino o bencilamino;

en forma libre o de sal.

**[0021]** Los inhibidores de PDE 1 pueden ser compuestos de Fórmula Ia seleccionados de los siguientes:

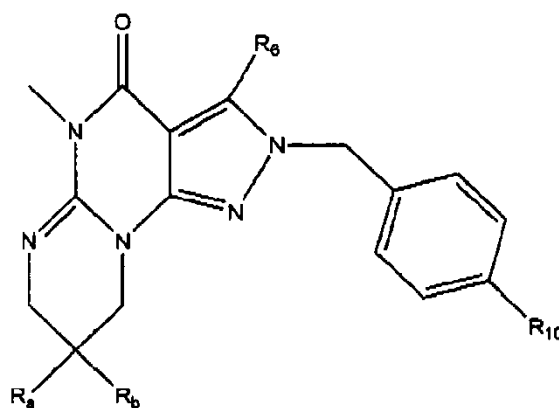


Compuesto 1



Compuesto 2

**[0022]** Por ejemplo, los inhibidores de PDE 1 incluyen compuestos conforme a las Fórmulas II, III y IV.



Fórmula II

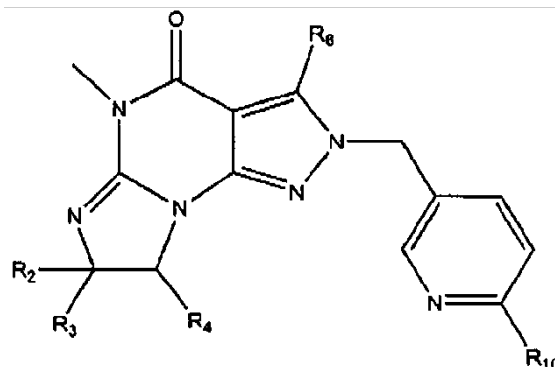
en la cual

$R_a$  y  $R_b$  son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_6$  es fenilamino o bencilamino;

$R_{10}$  es fenilo, piridilo (por ejemplo pirid-2-il), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-

tiadiazol-4-il); en forma libre o de sal.



**Fórmula III**

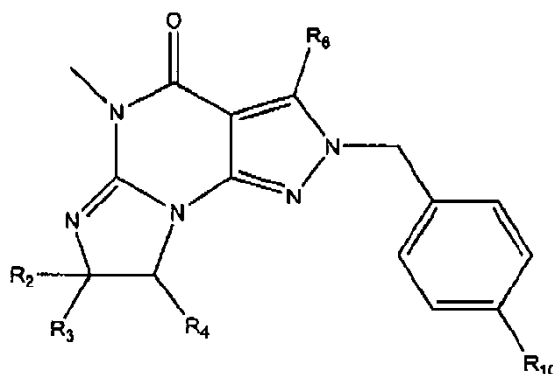
5 en la cual

$R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente tri-o tetra-metileno [pref. con los carbonos que llevan  $R_3$  y  $R_4$  teniendo la configuración R y S, respectivamente], o al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es metilo, isopropilo o arilalcoxi y  $R_4$  es H, o  $R_2$  y  $R_3$  son H y  $R_4$  es un alquilo  $C_{1-4}$ ;

10  $R_6$  es fenilamino o bencilamino;

$R_{10}$  es haloalquilo, fenilo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-il), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il);

en forma libre o de sal.



**Fórmula IV**

15

en la cual

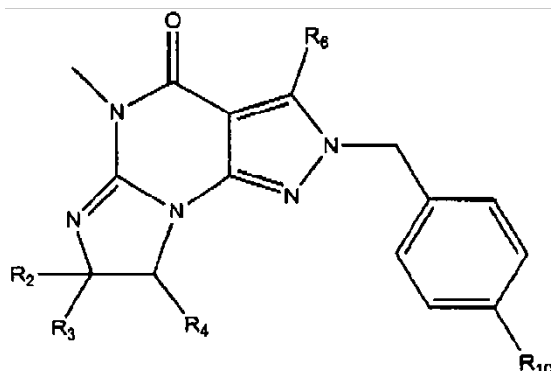
$R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente tri-o tetra-metileno [pref. con los carbonos que llevan  $R_3$  y  $R_4$  teniendo la configuración R y S, respectivamente], o al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es metilo, isopropilo o arilalcoxi y  $R_4$  es H; o  $R_2$  y  $R_3$  son H y  $R_4$  es un alquilo  $C_{1-4}$ ;

20

$R_6$  es fenilamino o bencilamino;

R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo (por ejemplo pirid-2-il), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-il); en forma libre o de sal.

**[0023]** Los inhibidores de PDE 1 también incluyen compuestos según la fórmula V:



Fórmula V

5

en la cual

R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente tri-o tetra-metileno [pref. con los carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> teniendo la configuración R y S, respectivamente], o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno metilo y R<sub>4</sub> es H, o R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son H y R<sub>3</sub> es isopropilo [pref. el carbono que lleva R<sub>3</sub> teniendo la configuración R];

10

R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;

R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo, o tiadiazolilo;

en forma libre o de sal.

**[0024]** Si no se especifica lo contrario o queda evidente a partir del contexto, los siguientes términos como se usan en este documento tienen los siguientes significados:

15

a. "Alquilo" como se usa en este documento es una fracción de hidrocarburo saturado o insaturado, preferiblemente saturado, preferiblemente de uno a siete átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificado y puede estar sustituido opcionalmente, por ejemplo, mono-, di-, o tri-sustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo o carboxi.

20

b. "Cicloalquilo", como se usa en este documento es una fracción de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferiblemente saturado, preferiblemente comprendiendo tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman un mono- o bicíclico no aromático, o estructura cíclica con puentes, y que puede estar opcionalmente sustituida, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo o carboxi.

25

c. "Heterocicloalquilo" como se usa en este documento, es una fracción de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferiblemente saturado,

preferiblemente comprendiendo tres a nueve átomos de carbono, al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N, O o S, al menos algunos de los cuales forman un mono- o bicíclico no aromático, o estructura cíclica con puentes, y que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con

5 halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo o carboxilo. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo).

d. "Arilo" como se usa en este documento es un hidrocarburo aromático mono o bicíclico (por ejemplo, fenilo, naftilo), preferiblemente fenilo, opcionalmente

10 sustituido, por ejemplo, con alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, carboxilo o un arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).

e. "Heteroarilo" como se usa en este documento, es una fracción aromática en la cual uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o

15 nitrógeno en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo, tiadiazolilo, pirrolilo (por ejemplo, pirrol-2-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, -1Himidazol-2-ilo), que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxilo.

**[0025]** Los inhibidores de PDE 1 pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo,

20 como sales por adición de ácido. En esta especificación, a menos que se indique lo contrario lenguaje indicado como inhibidores de PDE 1 debe entenderse que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, forma de sal por adición de ácido o libre, o cuando los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal por adición de base. Los inhibidores PDE 1 están destinados para uso como productos

25 farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que sean inadecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de inhibidores de PDE 1 libres o sus sales farmacéuticamente aceptables.

**[0026]** En algunos casos, pueden también existir inhibidores de PDE 1 en forma de

30 profármaco, como ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Como se usa en este documento, "éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable" significa ésteres de inhibidores de PDE 1 que son hidrolizables bajo condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el caso de los inhibidores de PDE 1 que tienen sustituyentes hidroxilo) o alcoholes (en el caso de los inhibidores de PDE 1 que tienen sustituyentes carboxilo)

35 que son en sí mismos fisiológicamente tolerables en las dosis a administrar.

**[0027]** Los métodos de fabricación y formulación de los inhibidores de PDE 1, nuevos

intermediarios útiles para fabricar inhibidores de PDE 1 y métodos de uso de los inhibidores de PDE 1 para el tratamiento de enfermedades se revelan en general en EP 0201188 (o U.S. 4.666.908) y EP 0911333 (o U.S. 6.235.742); PCT/US2006/022066; PCT/U52006/033179, WO 03/042216 (U.S. 6.943.171); U.S. 6.969.719; U.S. 5.939.419, EP 0 538 332 (patente estadounidense N° 5.393.755); U.S.5.393.755; U.S.6.969.719 B2, Xia et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 4372-4377 y Ahn et al., J. Med. Chem. (1997), 40, 2196-2210.

Uso terapéutico.

**[0028]** La invención se refiere al tratamiento o profilaxis de la narcolepsia que comprende una administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE 1 de Fórmula 1, por ejemplo un compuesto de cualquiera de las Fórmulas 1, Ia, II, III, IV o V o cualquiera de las Fórmulas 1.2-1.17 o 2.1-2.9 a un paciente humano o animal, preferiblemente un humano, que necesite el mismo.

**[0029]** Los inhibidores de PDE 1 pueden utilizarse en los métodos de profilaxis de tratamiento anteriores como un agente terapéutico único, pero también se pueden usar en combinación o para ser co-administrados con otros agentes activos. De ese modo, un método para tratar la narcolepsia puede comprender la administración simultánea, secuencial o contemporánea de cantidades terapéuticamente efectivas de

(i) un inhibidor de PDE 1 de Fórmula I, por ejemplo, cualquiera de las Fórmulas I, Ia, II, III, IV o V o cualquiera de las Fórmulas 1.2-1.17 o 2.1-2.9; y

(ii) un compuesto para promover la vigilia o el sueño regular, por ejemplo, seleccionado de (a) anfetaminas estimulantes del sistema nervioso central y compuestos similares a las anfetaminas como, por ejemplo, metilfenidato, dextroanfetamina, metanfetamina y pemolina; (b) modafinilo, (c) antidepresivos, por ejemplo, tricíclicos (incluyendo imipramina, desipramina, clomipramina y protriptilina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como fluoxetina y sertralina), y/o (d) gamma-hidroxitirato (GHB),

a un paciente que necesite los mismos.

**[0030]** La presente invención proporciona así

(i) un inhibidor de PDE 1 de fórmula I para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se ha expuesto anteriormente, o en un método de tratamiento como se ha expuesto anteriormente;

(ii) el uso de un inhibidor de PDE 1 de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición como se ha expuesto anteriormente, o en la fabricación de un medicamento para su uso en un método de tratamiento como se ha expuesto anteriormente; y



(iii) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE 1 de Fórmula I en combinación o asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una enfermedad o condición como se ha expuesto anteriormente, o para su uso en un método de tratamiento como se ha expuesto anteriormente.

**[0031]** Los términos “tratamiento” y “tratar” han de entenderse, en consecuencia, que abarca la profilaxis y el tratamiento o la mejora de cualquiera de los síntomas de la enfermedad, así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

**[0032]** Las dosis empleadas en la práctica de la presente invención variarán naturalmente dependiendo, por ejemplo, en particular, de la enfermedad o condición a tratar, el inhibidor de PDE 1 concreto utilizado, el modo de administración y la terapia deseada. Los inhibidores de PDE 1 se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo vía oral, parenteral, transdérmica o por inhalación, pero se administran preferiblemente por vía oral. En general, se indica que los resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades como las que se ha expuesto anteriormente, se obtienen con su administración oral en dosis del orden de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosis diaria indicada para su administración oral estará, en consecuencia, en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, administrada convenientemente una vez, o en dosis divididas 2 a 4 veces al día o en fórmula de liberación sostenida. Las formas de dosificación por unidad para administración oral así por ejemplo pueden comprender de aproximadamente 0,2 a 75 o 150 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,2 o 2,0 a 50, 75 o 100 mg de un inhibidor de PDE 1, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para las mismas.

**[0033]** Las composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de PDE 1 se pueden preparar utilizando diluyentes convencionales o excipientes y técnicas conocidos en la técnica galénica. De ese modo, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

#### EJEMPLOS

1. Medición de la inhibición de PDE1B in vitro utilizando kit de ensayo de fosfodiesterasa de IMAP

**[0034]** La fosfodiesterasa 1B (PDE1B) es una enzima fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que convierte el guanosín monofosfato cíclico (GMPc) en 5'-guanosina monofosfato (5'-GMP). PDE1B también puede convertir un sustrato de GMPc modificado, tal como la molécula fluorescente cGMP-fluoresceína, en la GMP-fluoresceína correspondiente. La generación de GMP-fluoresceína de cGMP-

fluoresceína se puede cuantificar, mediante, por ejemplo, el reactivo de partículas de afinidad de metal inmovilizado IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

**[0035]** En resumen, el reactivo de IMAP se une con alta afinidad al 5'-fosfato libre que se encuentra en la GMP-fluoresceína y no en la cGMP-fluoresceína. El complejo GMP-fluoresceína-IMAP resultante es grande respecto a la cGMP-fluoresceína. Los fluoróforos pequeños que están ligados en un complejo grande, que voltea lentamente, se pueden distinguir de los fluoróforos no unidos, porque los fotones emitidos como fluorescen retienen la misma polaridad que los fotones utilizados para excitar la fluorescencia.

10 **[0036]** En el ensayo de fosfodiesterasa, la cGMP-fluoresceína, que no se puede unir a IMAP, y por lo tanto retiene poca polarización de fluorescencia, se convierte en GMP-fluoresceína, que, cuando se une a IMAP, produce un gran aumento de polarización de la fluorescencia ( $\Delta mp$ ). Por lo tanto, la inhibición de la fosfodiesterasa se detecta como una disminución de  $\Delta mp$ .

15 Ensayo de enzimas

**[0037]** Materiales: Todos los productos químicos están disponibles en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), excepto los reactivos IMAP (tampón de reacción, tampón de unión, FL-GMP y perlas IMAP), que están disponibles en Molecular Devices (Sunnyvale, CA).

20 **[0038]** Ensayo: fosfodiesterasa de cerebro bovino 3', 5'-cíclico-nucleótido específico (Sigma, St. Louis, MO) se reconstituye con 50% de glicerol a 2,5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 1,0  $\mu\text{mol}$  de 3', 5'-AMPc a 5'-AMP por min a pH 7,5 a 30°C. Una parte enzima se añade al tampón de reacción de 1999 partes (30  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$ , 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), 10 mM Tris-HCl pH 7,2, 10 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 0,1% BSA, 0,05%  $\text{NaN}_3$ ) para producir una concentración final de 1,25mU/ml. 99 ml de solución  
25 de enzima diluida se añadieron a cada pocillo en una placa de de poliestireno de 96 pocillos de fondo plano a los cuales se añade 1  $\mu\text{l}$  de compuesto de ensayo disuelto en 100% de DMSO. Los compuestos se mezclan y se preincuban con la enzima durante 10 min a temperatura ambiente.

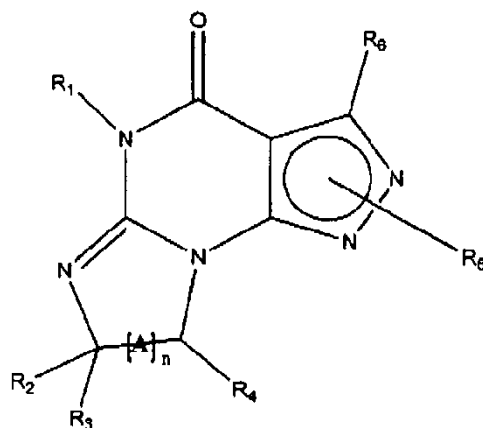
30 **[0039]** La reacción de conversión FL-GMP se inicia mediante la combinación de 4 partes enzima y mezcla de inhibidor con 1 parte de solución sustrato (0,225  $\mu\text{M}$ ) en una placa de microtitulación de 384 pocillos. La reacción se incuba en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se detiene por adición de 60  $\mu\text{l}$  de reactivo de unión (1:400 dilución de perlas IMAP en tampón de unión suplementado con dilución 1:1800 de anti-espuma) a cada pocillo de la placa 384 de pocillos. La  
35 placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir la unión a IMAP proceder a la finalización, y luego se coloca en un lector de microplacas multimodo

Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de fluorescencia ( $\Delta m p$ ).

**[0040]** Una disminución en la concentración de GMP, medida como  $\Delta m p$  disminuido, es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE. Los valores  $IC_{50}$  se determinan midiendo la actividad enzimática en presencia de 8 a 16 concentraciones de compuesto que oscilan entre 0,0037 nM y 80.000 nM y luego trazando la concentración de fármaco frente a  $\Delta m P$ , que permite que los valores  $IC_{50}$  se estimen mediante el software de regresión no lineal (XLfit; IDBS, Cambridge, MA).

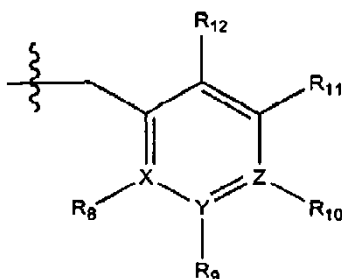
**Reivindicaciones**

1. Un inhibidor de PDE 1, que es un compuesto de la fórmula (I)

**Fórmula I**

en la cual

- 5 (i)  $R_1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
(ii)  $R_4$  es H o alquilo  $C_{1-4}$  y  $R_2$  y  $R_3$  son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$ , arilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalquilo o arilalquilo; o  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente di-, tri-, o tetra-metileno;  
(iii)  $R_5$  es un heteroarilalquilo sustituido, o  $R_5$  está fijado a uno de los átomos de nitrógeno en la parte de pirazolo de Fórmula I y es una fracción de Fórmula Q
- 10

**Fórmula Q**

- en la cual X, Y y Z son, independientemente, N o C;  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H o halógeno; y  $R_{10}$  es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, o tiadiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, heteroarilcarbonilo, o alcocarbonilo; siempre que
- 15 cuando X, Y o Z sea nitrógeno,  $R_8$ ,  $R_9$ , o  $R_{10}$ , respectivamente, no esté presente;
- (iv)  $R_6$  es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilamino, arilalquilamino, heterarylamino, N,N-dialquilamino, N,N-diarilamino o N-aril-N-(arilalquil) amino;
- 20 y

(v)  $n=0$  o  $1$ ;

(vi) cuando  $n=1$ , A es  $-C(R_{13}R_{14})-$

donde  $R_{13}$  y  $R_{14}$ , son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$ , arilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalquilo o arilalquilo;

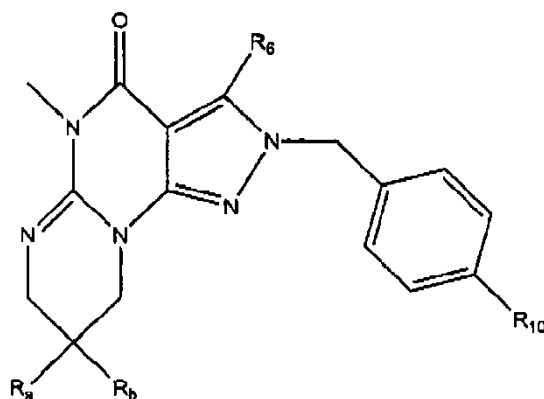
5 en forma libre, en forma de sal o en forma de profármaco, para su uso en el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia.

2. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual  $R_6$  es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilamino, fenilalquilamino, heterarylamino, N,N-dialquilamino, N,N-diarilamino, o N-aril-N-(arilalquil)amino.

10 3. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual  $R_{10}$  es arilo sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi o un arilo o heteroarilo adicional; o heteroarilo sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

15 4. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual  $R_6$  es arilamino en el cual dicho arilo está sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi o un arilo adicional; o heteroarilamino en el cual dicho heteroarilo está sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

20 5. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el inhibidor de PDE 1 es un compuesto de Fórmula II



**Fórmula II**

en la cual

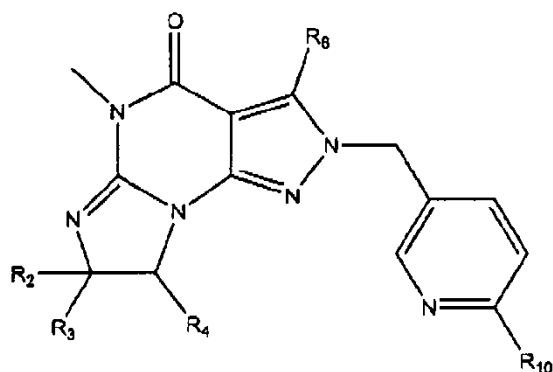
$R_a$  y  $R_b$  son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_6$  es fenilamino o bencilamino;

25  $R_{10}$  es fenilo, piridilo, o tiadiazolilo;

en forma libre o de sal.

6. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el inhibidor de PDE 1 es un compuesto de Fórmula III



Fórmula III

en la cual

R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente tri-o tetra-metileno; o al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es metilo, isopropilo o arilalcoxi y R<sub>4</sub> es H, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H y R<sub>4</sub> es un alquilo C<sub>1-4</sub>;

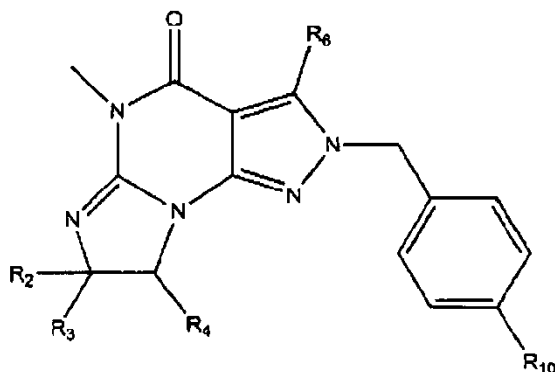
R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;

R<sub>10</sub> es haloalquilo, fenilo, piridilo o tiadiazolilo;

en forma libre o de sal.

7. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el

inhibidor de PDE 1 es un compuesto de Fórmula IV



Fórmula IV

en la cual

R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente tri-o tetra-metileno, o al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es metilo, isopropilo o arilalcoxi y R<sub>4</sub> es H, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H y R<sub>4</sub> es un alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;

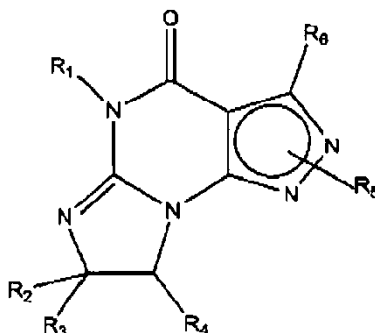
R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo o tiadiazolilo;

en forma libre o de sal.

8. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual R<sub>10</sub>

es piridilo sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi o carboxi.

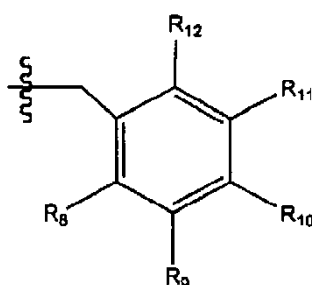
9. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el inhibidor de PDE 1 es un compuesto de fórmula la



**Fórmula Ia**

en la cual

- 5 (i)  $R_1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
(ii)  $R_4$  es H y  $R_2$  y  $R_3$  son, independientemente, H o alquilo  $C_{1-4}$ , arilo o arilalquilo;  
o  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente di-, tri- o tetrametileno;  
(iii)  $R_5$  está fijado a uno de los átomos de nitrógeno en la parte de pirazolo de  
10 fórmula Ia y es un bencilo sustituido de fórmula Qa

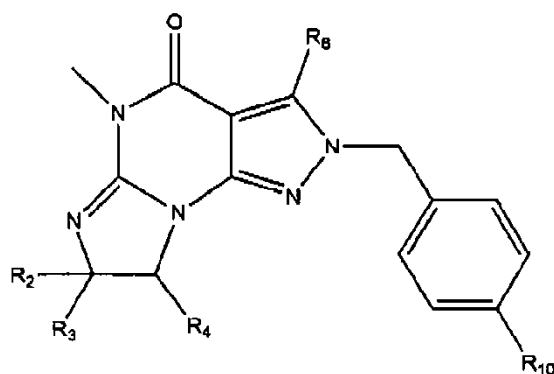


**Fórmula Qa**

en la cual  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente H o halógeno; y  $R_{10}$  es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo o heteroarilcarbonilo, y

- 15 (iv)  $R_6$  es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, N,N-dialquilamino, N,N-diarilamino, o N-aril-N-(arilalquil)amino; en forma libre, de sal o de éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable.

10. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el inhibidor de PDE 1 es un compuesto de Fórmula V



Fórmula γ

en la cual

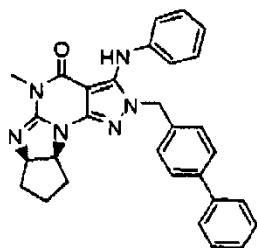
R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente tri-o tetra-metileno, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno metilo y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son H y R<sub>3</sub> es isopropilo;

5 R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;

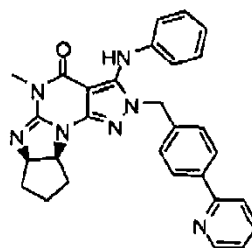
R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo, o tiadiazolilo;

en forma libre o de sal.

11. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el inhibidor de PDE 1 es



o



Compuesto 1

Compuesto 2

10

en forma libre o farmacéuticamente aceptable.

12. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual el compuesto inhibe hidrólisis mediada por fosfodiesterasa de GMPc o AMPc.

15 13. El inhibidor de PDE1 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual el inhibidor de PDE1 es un inhibidor de PDE1B.

14. El inhibidor de PDE 1 para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual el tratamiento o la profilaxis también comprende la administración de un compuesto o compuestos seleccionados de entre los  
20 estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepresivos y gamma-



hidroxibutirato a un paciente que necesite el mismo.

**15.** El uso de un inhibidor de PDE 1 como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia.

5 **16.** El uso de la reivindicación 15, en la cual el tratamiento o la profilaxis también comprende la administración de un compuesto o compuestos seleccionados de entre los estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepresivos y gamma-hidroxibutirato a un paciente que necesite el mismo.

10 **17.** Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE 1 como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o profilaxis de la narcolepsia.

15 **18.** La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 17, en la cual el tratamiento o profilaxis también comprende la administración de un compuesto o compuestos seleccionados de entre los estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepresivos y gamma-hidroxibutirato a un paciente que necesite el mismo.