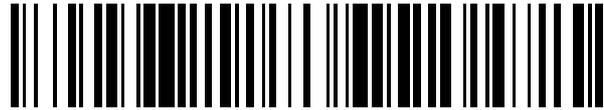


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 780**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2008 E 08860360 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2240490**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**06.12.2007 US 12040**

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

**07.01.2014**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi  
Osaka 540-8645, JP**

72 Inventor/es:

**LI, PENG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 436 780 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula Q como se describe a continuación, a procesos para su producción, a su uso como agentes farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. Son de particular interés nuevos compuestos útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que implican trastornos de la vía intracelular del receptor de dopamina D1, tales como la enfermedad de Parkinson, depresión, narcolepsia, daño a la función cognitiva, por ejemplo, en esquizofrenia, o trastornos que pueden mejorarse a través de una vía de señalización de progesterona potenciada, por ejemplo, disfunción sexual femenina.

15 **Antecedentes de la invención**

Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDE) pero solamente las PDE de la Familia I, las fosfodiesterasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina (CaM-PDE), han demostrado mediar las vías de señalización tanto de calcio como de nucleótido cíclico (por ejemplo, AMPc y GMPc). Los tres genes de CaM-PDE conocidos, PDE1A, PDE1B, y PDE1C, se expresan todos en tejido del sistema nervioso central. PDE1A se expresa en todo el cerebro con niveles mayores de expresión en las capas CA1 a CA3 del hipocampo y el cerebelo y a un bajo niveles en el cuerpo estriado. PDE1A también se expresa en pulmón y corazón. PDE1B se expresa predominantemente en el cuerpo estriado, el giro dentado, el tracto olfatorio y el cerebelo, y su expresión se correlaciona con las regiones del cerebro que tienen elevados niveles de innervación dopaminérgica. Aunque PDE1B se expresa principalmente en el sistema nervioso central, puede detectarse en el corazón. PDE1C se expresa principalmente en el epitelio olfativo, las células granulares cerebelares, y el cuerpo estriado. PDE1C también se expresa en el corazón y el músculo liso vascular.

Las fosfodiesterasas de nucleótido cíclico disminuyen la señalización de AMPc y GMPc intracelulares hidrolizando estos nucleótidos cíclicos en sus respectivos 5'-monofosfatos inactivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDE desempeñan una tarea crítica en la mediación de la transducción de señales en células del cerebro, particularmente dentro de un área del cerebro conocida como ganglios basales o cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato tipo NMDA y/o la activación del receptor de dopamina D2 provocan concentraciones aumentadas de calcio intracelular, lo que conduce a la activación de efectores tales como quinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y calcineurina y a la activación de CaM-PDE, provocando niveles reducidos de AMPc y GMPc. La activación del receptor de receptor de dopamina D1, por otro lado, conduce a la activación de las ciclasas de nucleótido, provocando niveles aumentados de AMPc y GMPc. Estos nucleótidos cíclicos, a su vez, activan la proteína quinasa A (PKA; proteína quinasa dependiente de AMPc) y/o proteína quinasa G (PKG; proteína quinasa dependiente de GMPc) que fosforilan elementos corriente abajo de la vía de transducción de señales tales como DARPP-32 (fosfoproteína regulada por dopamina y AMPc) y la proteína de unión al elemento sensible a AMPc (CREB). DARPP-32 fosforilado, a su vez, inhibe la actividad de la proteína fosfatasa-1 (PP-1), aumentando de este modo el estado de fosforilación de proteínas sustrato tales como el receptor de progesterona (PR), lo que conduce a la inducción de respuestas fisiológicas. Estudios en roedores han sugerido que la inducción de la síntesis de AMPc y GMPc a través de la activación del receptor de dopamina D1 o de progesterona potencia la señalización de progesterona asociada con diversas respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis asociada con la receptividad al apareamiento en algunos roedores. Véase Mani, et al., Science (2000) 287: 1053, cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia.

Las CaM-PDE, por lo tanto, pueden afectar a las vías de señalización reguladas por dopamina y otras vías de señalización intracelulares en los ganglios basales (cuerpo estriado), incluyendo, aunque sin limitación, la vía de señalización intracelular de óxido nítrico, noradrenérgica, de neurotensina, de CCK, de VIP, de serotonina, de glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), de GABA, de acetilcolina, de adenosina (por ejemplo, receptor A2A), de receptores cannabinoides, del péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), de DARPP-32, y de endorfina.

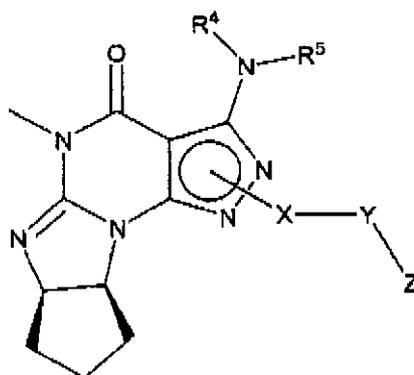
La actividad fosfodiesterasa (PDE), en particular, la actividad fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en tejido cerebral como regulador de la actividad locomotora y el aprendizaje y la memoria. PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso, incluyendo, aunque sin limitación, una vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, del receptor de dopamina D2, de óxido nítrico, noradrenérgica, de neurotensina, de CCK, de VIP, de serotonina, de glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), de GABA, de acetilcolina, de adenosina (por ejemplo, receptor A2A), de receptores cannabinoides, de péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), de endorfina y la vía de señalización de progesterona. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debería actuar potenciando el efecto de un agonista de dopamina D1 protegiendo el GMPc y AMPc de la degradación, y asimismo debería inhibir las vías de señalización del receptor de dopamina D2, inhibiendo la actividad PDE1. La elevación crónica en los niveles de calcio intracelular está ligada a la muerte celular en numerosos trastornos, particularmente en enfermedades neurodegenerativas tales como

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington y en trastornos del sistema circulatorio que conducen a ictus e infarto de miocardio. Los inhibidores de PDE1 por lo tanto son potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1, tal como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, depresión, narcolepsia y alteración cognitiva. Los inhibidores de PDE1 también son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona tal como disfunción sexual femenina.

Por tanto existe la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la actividad PDE1, especialmente la actividad PDE1B.

### Sumario de la invención

Vista desde un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula Q



Fórmula Q

en la que

- (i) -X-Y-Z se selecciona entre 4-(5-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(6-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(3-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(4-fluoropirid-2-il)bencilo;
- (ii) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxil o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

en forma libre, de sal o de profármaco.

En la Fórmula Q como se ha descrito anteriormente:

- 1.1 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxil (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo) o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

1.2

La invención describe además compuestos de Fórmula Q como se ha descrito anteriormente de la siguiente manera:

1.2 Fórmula Q o 1.1 en la que R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es H;

1.3 Fórmula Q o 1.1, en la que R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxil (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenil) o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

1.4 Fórmula Q o 1.1, en la que R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxil (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenil) o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

1.5 Fórmula Q o 1.1, en la que R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es fenilo;

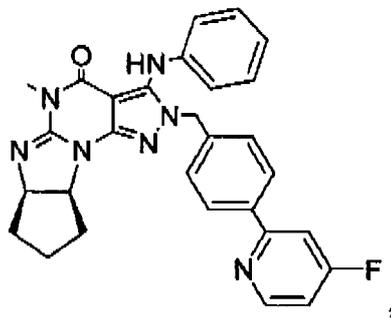
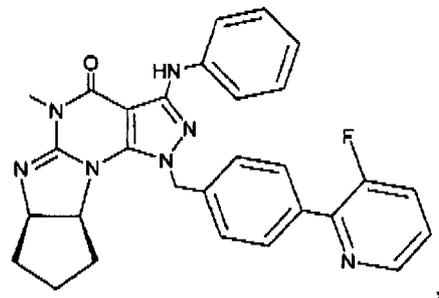
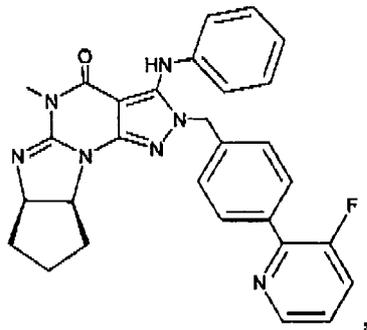
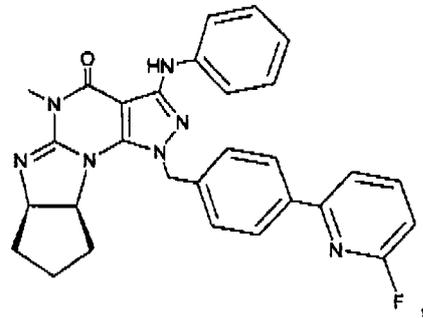
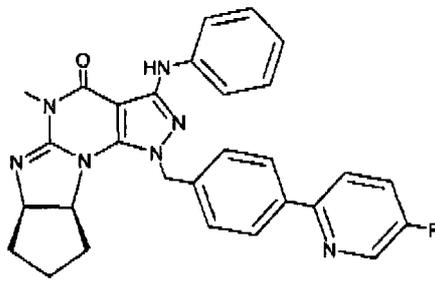
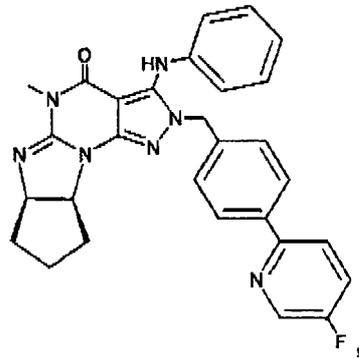
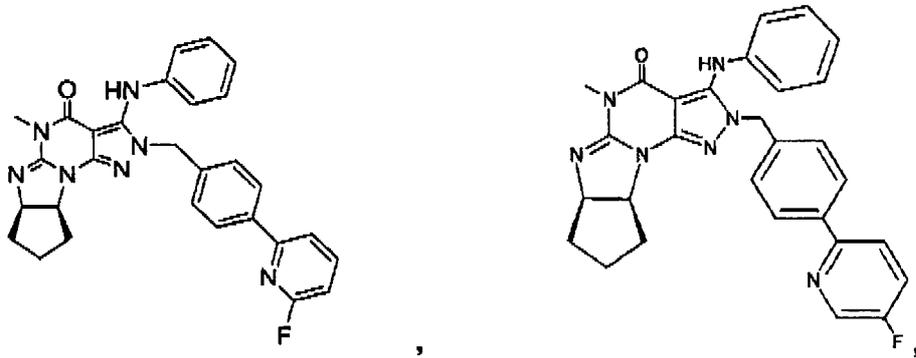
1.6 Fórmula Q o 1.1, en la que R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con flúor (por ejemplo, 4-fluorofenilo);

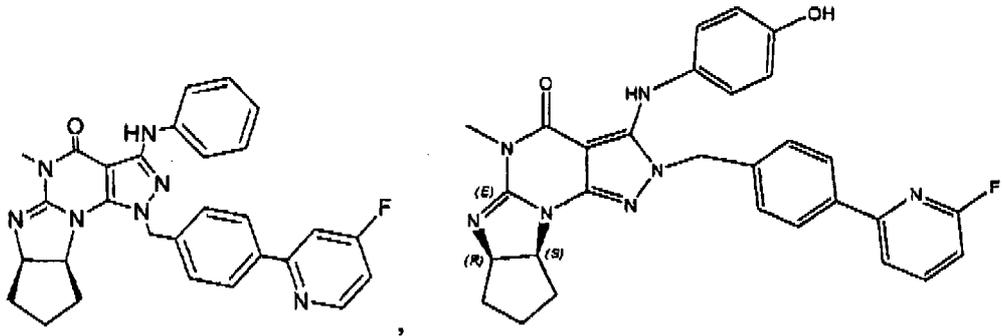
1.7 Fórmula Q o 1.1, en la que R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es fenilo sustituido con hidroxil (por ejemplo, 4-hidroxifenil) o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

1.8 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es fenilo;

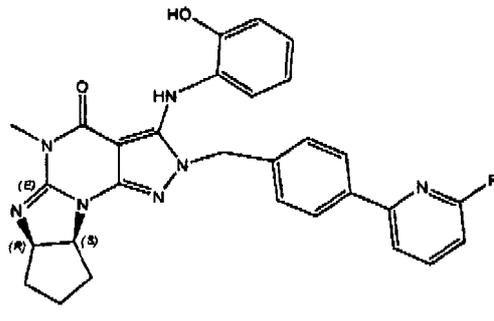
1.9 Fórmula Q o cualquiera de 1.1-1.8, en la que R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es 4-fluorofenilo o 4-hidroxifenilo;

1.10 cualquiera de las fórmulas anteriores en las el compuesto se selecciona entre un grupo que consiste en:



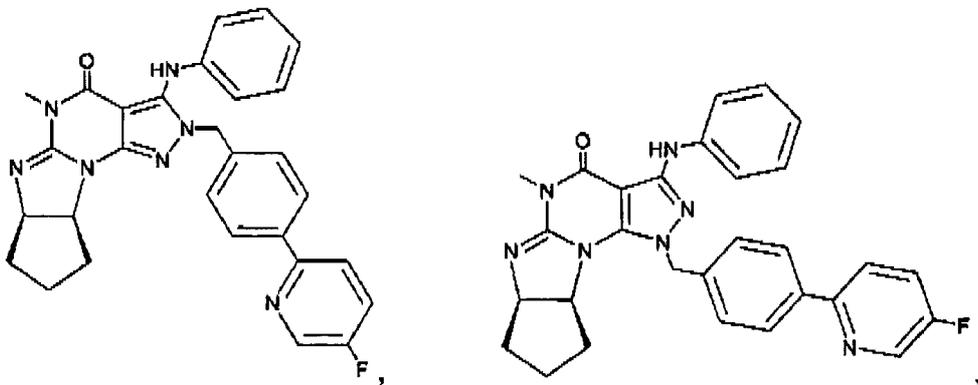
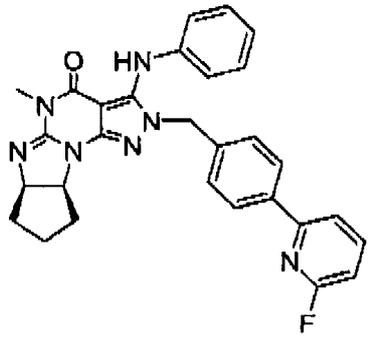


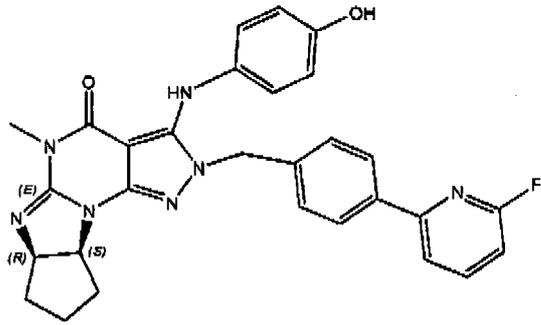
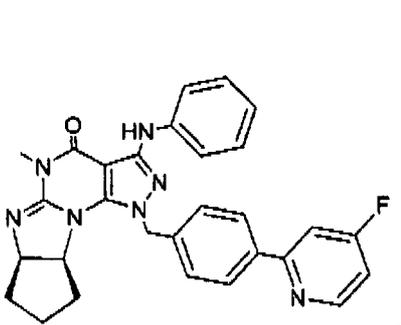
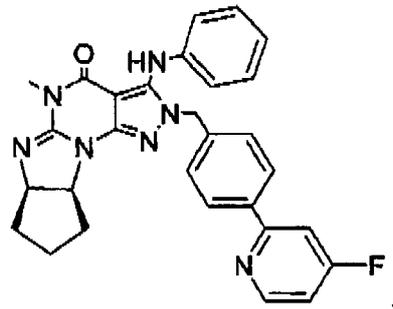
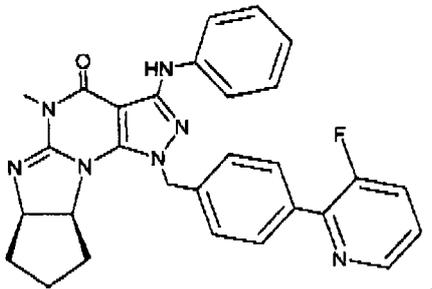
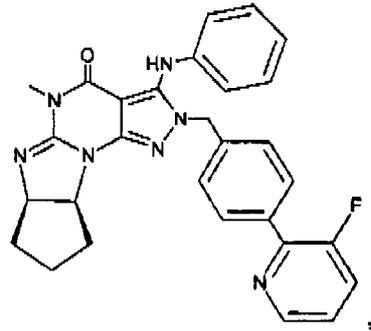
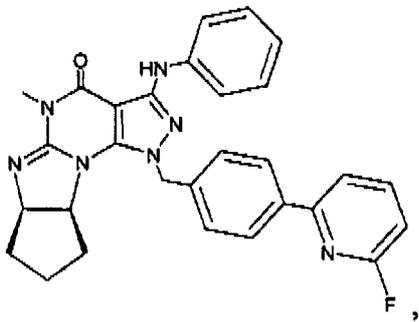
y



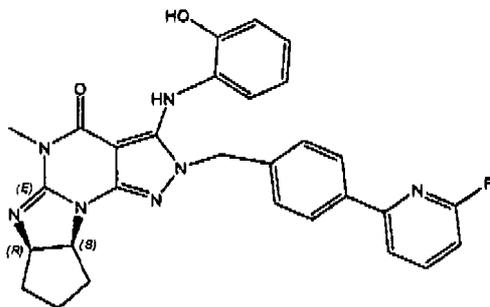
1.11 cualquiera de las fórmulas anteriores en las que el compuesto se selecciona entre un grupo que consiste en:

5



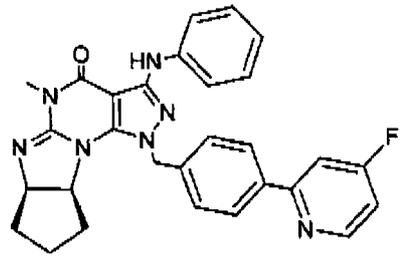
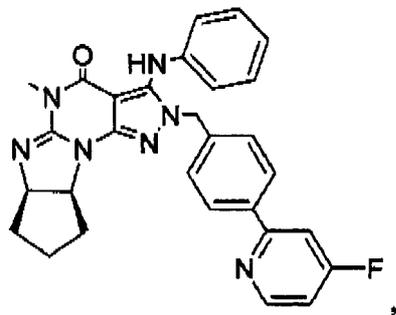
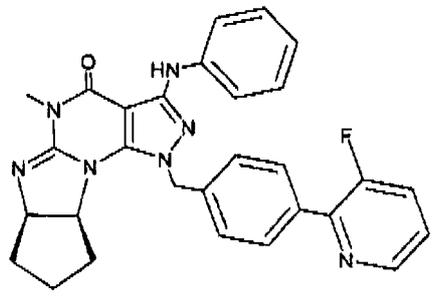
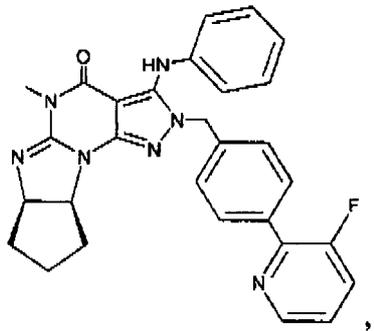
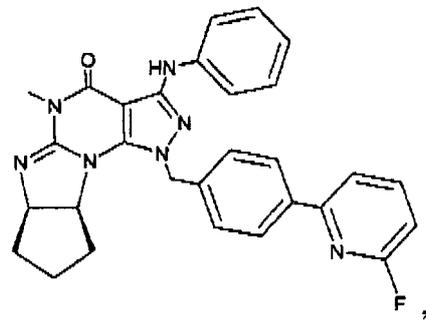
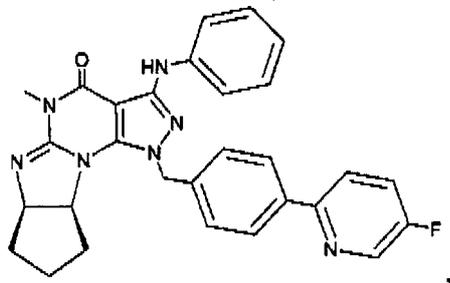
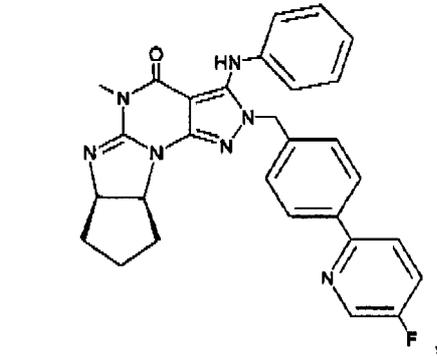
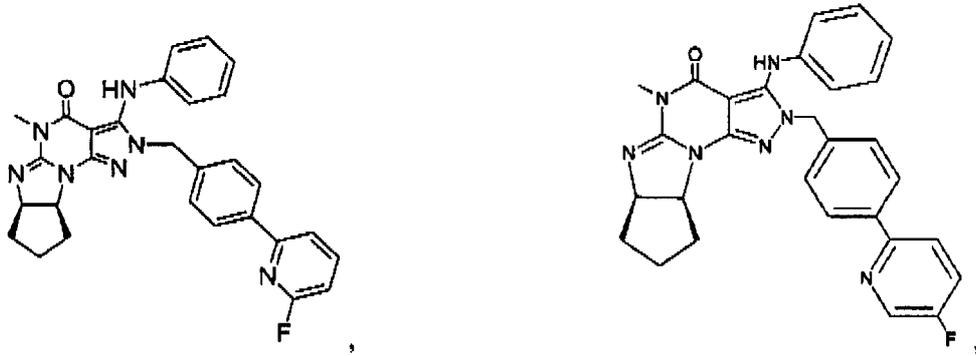


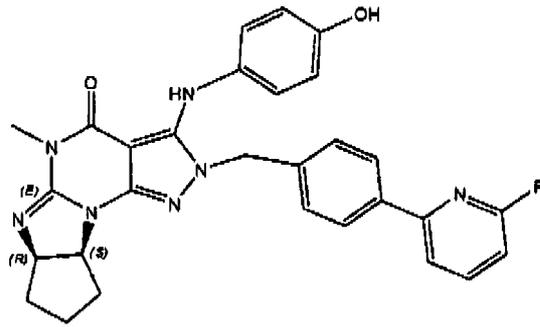
y



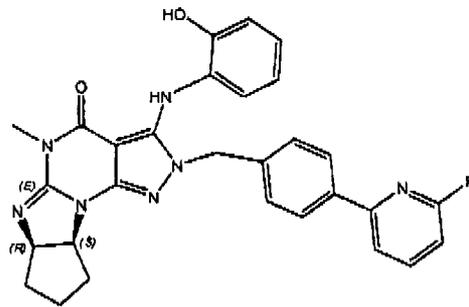
;

1.12 cualquiera de las fórmulas anteriores en las que el compuesto se selecciona entre un grupo que consiste en:





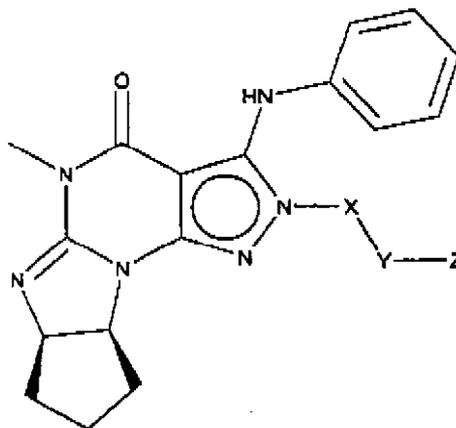
y



5 1.13 cualquiera de las fórmulas anteriores, en las que los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B) de GMPc, por ejemplo, con un  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, preferiblemente menos de 200 nM, más preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM, incluso más preferiblemente menos de 25 nM en un ensayo PDE de reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el

10 en forma libre o de base.

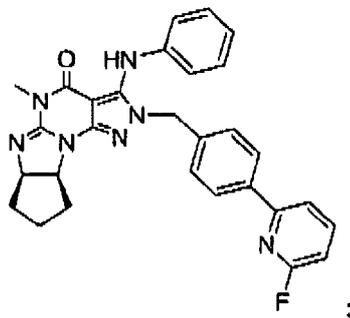
15 Preferiblemente, (6aR,9aS),3-(fenilomino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-onas está 2-sustituida, por ejemplo, -X-Y-Z está sustituida en la posición 2 del anillo pirazolo de Fórmula Q, por ejemplo:



Fórmula II

La invención también proporciona compuestos de Fórmula Q como se indica a continuación:

1.14 el compuesto:

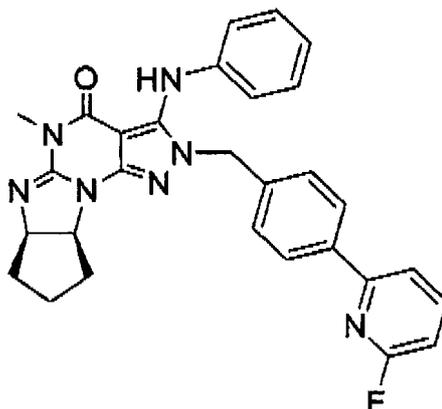


5

1.15 cualquiera de las fórmulas anteriores en las que los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B) de GMPc, por ejemplo, con un  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, preferiblemente meos de 25 nM en un ensayo PDE de reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 15, en forma libre o de base.

10

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención es:



15 en forma libre o de sal.

Más preferiblemente, el Compuesto de la Invención se selecciona entre la fórmula 1.1, en forma libre o de base. Más preferiblemente, el Compuesto de la Invención se selecciona entre la fórmula 1.12, en forma libre o de base.

20 Si no se especifica o aclara lo contrario en el contexto, los siguientes términos en el presente documento tienen los siguientes significados:

(a) "Alquilo" como se usa en el presente documento, es un resto hidrocarburo saturado o insaturado, preferiblemente saturado, que tiene preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado y puede estar opcionalmente mono, di o trisustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo, o carboxilo.

25

(b) "Cicloalquilo" como se usa en el presente documento es un resto hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferiblemente saturado, que comprende preferiblemente de tres a nueve átomos de carbono, formando al menos algunos de los mismos una estructura cíclica no aromática, mono o bicíclica, o puenteadas, y que puede estar opcionalmente sustituida, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo o carboxilo.

30

(c) "Ariilo", como se usa en el presente documento, es un hidrocarburo aromático mono o bicíclico, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, carboxilo o un ariilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).

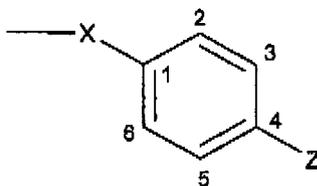
35

(d) "Heteroarilo", como se usa en el presente documento, es un resto aromático, en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno, en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxilo.

40

(e) Para facilitar la referencia, los átomos en el núcleo de pirazolo-pirimidina de los Compuestos de la Invención

están numerados de acuerdo con numeración representada en la Fórmula I, a menos que se indique otra cosa.  
 (f) En la que Y es fenileno, la numeración es de la siguiente manera:



5

(g) Se pretende que cuando los sustituyentes terminen en "eno", por ejemplo, alquileno, fenileno o arilalquileno, dichos sustituyentes estén destinados a puentes o estén conectados a dos sustituyentes diferentes. Por lo tanto, se pretende que metileno sea  $-CH_2-$ , se pretende que fenileno sea  $-C_6H_4-$  y se pretende que arilalquileno sea  $-C_6H_4-CH_2-$  o  $-CH_2-C_6H_4-$ .

10

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, en forma de sales de adición de ácidos. En la presente memoria, descriptiva a menos que se indique otra cosa, lenguaje, tal como "Compuestos de la invención" debe entenderse que abarca todos los nuevos compuestos desvelados en el presente documento, por ejemplo, compuestos de (6aR\*,9aS\*)-3-(fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil- ciclo-pent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H o 2H)-ona 1 o 2 sustituida, preferiblemente (6aR, 9aS) (fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclo-pent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H o 2H)-ona 1 o 2 sustituida, los Compuestos de la Fórmula Q, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.15, cualquiera de estos compuestos en cualquier forma, por ejemplo, forma libre o de sal de adición de ácidos, o en la que los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de ácidos. Los Compuestos de la Invención están destinados a su uso como productos farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Pueden ser útiles sales que no sean adecuadas para uso farmacéutico, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de Compuestos de la Invención libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, están también incluidas.

15

20

Por consiguiente, la invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención, en forma libre o de sal, para su uso como agente farmacéutico.

La invención también proporciona métodos para preparar los compuestos de la invención y se refiere a métodos para usar los compuestos de la invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos expuestos a continuación (especialmente el tratamiento de enfermedades caracterizadas por actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1, tales como enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del X frágil, ADHD, síndrome de las piernas inquietas, depresión, alteración cognitiva de esquizofrenia, narcolepsia y enfermedades que pueden aliviarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona tales como disfunción sexual femenina).

35

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar cualquiera de las siguientes afecciones: enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, alteración cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del X frágil, abstinencia de psicoestimulantes, y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma del endometrio inducido por estrógenos; y/o cualquier enfermedad o afección caracterizada por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o por actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que pueda mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona; que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o la composición farmacéutica a un paciente que necesita dicho tratamiento.

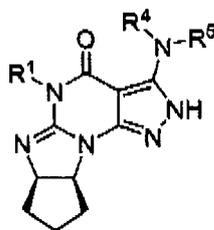
50

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades:

enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, alteración cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del X frágil, abstinencia de psicoestimulantes, y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma del endometrio inducido por estrógenos; y/o cualquier enfermedad o afección caracterizada por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o por actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que pueda mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona; que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o la composición farmacéutica a un paciente que necesita dicho tratamiento.

La invención también proporciona un método de preparación de un Compuesto de la Invención, que comprende hacer reaccionar

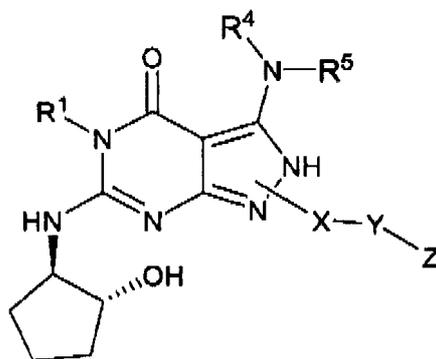
a) una (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona de Fórmula QK:



QK

en la que R<sup>1</sup> es metilo; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, con un compuesto de fórmula Z-Y-X-L, en la que L es un grupo saliente y -X-Y-Z se selecciona entre 4-(5-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(6-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(3-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(4-fluoropirid-2-il)bencilo, por ejemplo, es -X-Y-Z es 4-(6-fluoropirid-2-il)bencilo, y aislando el Compuesto de la Invención así obtenido.

La invención también proporciona un método de preparación de un Compuesto de la Invención, que comprende ciclar un compuesto de Fórmula QV



QV

en la que R<sup>1</sup> es metilo; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>, por ejemplo en la que R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>, tal como cuando R<sub>4</sub> es H y R<sub>5</sub> es fenilo y -X-Y-Z se selecciona entre 4-(5-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(6-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(3-fluoropirid-2-il)bencilo, 4-(4-fluoropirid-2-il)bencilo, por ejemplo -X-Y-Z es 4-(6-fluoropirid-2-il)bencilo, con un agente de deshidratación/halogenación.

**Descripción detallada de la invención***Métodos de los Preparación de Compuestos de la Invención*

5 Los compuestos de la Invención, por ejemplo, compuestos de (6aR\*,9aS\*)-3-(fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H o 2H)-ona, preferiblemente (6aR,9aS)(fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H o 2H)-ona 1 o 2 sustituida, un  
 10 Compuesto de fórmula Q, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1-15, y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando los métodos descritos e ilustrados en el presente documento y por métodos similares a los mismo y métodos conocidos en las técnica química. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse materiales de partida para estos procesos por procedimientos, que se seleccionan de la técnica química usando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan en su totalidad por referencia en el presente documento.

15 Los Compuestos de la Invención incluyen sus enantiómeros, diaestereoisómeros y racematos, así como polimorfos, hidratos, solvatos y complejos. Algunos compuestos individuales dentro del alcance de esta invención pueden contener dobles enlaces. Las representaciones de dobles enlaces en esta invención pretenden incluir tanto el isómero E como el Z del doble enlace. Además, algunos compuestos dentro del alcance de esta invención pueden  
 20 contener uno o más centros asimétricos. Esta invención incluye el uso de cualquiera de los estereoisómeros ópticamente puros, así como cualquier combinación de estereoisómeros.

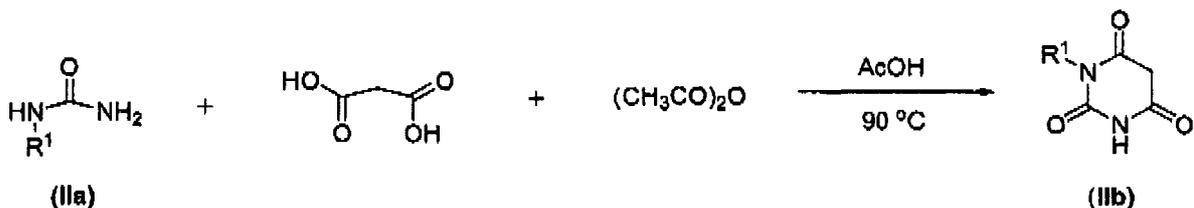
Los puntos de fusión están sin corregir y (desc.) indica descomposición. Las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); a menos que se indique otra cosa, las operaciones se realizaron a la temperatura de la sala o ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C. Cromatografía significa cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; se realizó cromatografía de capa fina (TLC) placas de sobre gel de sílice. Los datos de RMN están en valores delta protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se usan abreviaturas convencionales para la forma de señal. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Para espectros de masas (EM), se indica el ion principal de menor masa para moléculas en las  
 25 que la división de isótopos da como resultado picos espectrales de masa múltiples. Las composiciones de mezcla de disolventes se dan como porcentajes en volumen o proporciones en volumen. En casos en los que los espectros de RMN si complejos, únicamente se indican señales de diagnóstico.

## Términos y abreviaturas:

35 BuLi = n-butilitio  
 Bu<sup>t</sup>OH = *tert*-butil alcohol,  
 CAN = nitrato de amonio cerio (IV),  
 DIPEA = diisopropiletilamina,  
 40 DMF = N,N-dimetilforamida,  
 DMSO = dimetilsulfóxido,  
 Et<sub>2</sub>O = éter dietílico,  
 EtOAc = acetato de etilo,  
 equiv. = equivalente o equivalentes,  
 45 h = hora u horas,  
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,  
 LDA = diisopropilamida de litio  
 MeOH = metanol,  
 NBS = N-bromosuccinimida  
 50 NCS = N-clorosuccinimida  
 NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato sódico,  
 NH<sub>4</sub>OH = hidróxido de amonio,  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> = tris[dibencilidenoacetona]dipaladio (0)  
 PMB = p-metoxibencilo,  
 55 POCl<sub>3</sub> = oxiclورو de fósforo,  
 SOCl<sub>2</sub> = cloruro de tionilo,  
 TFA = ácido trifluoroacético,  
 THF = tetrahydrofurano.

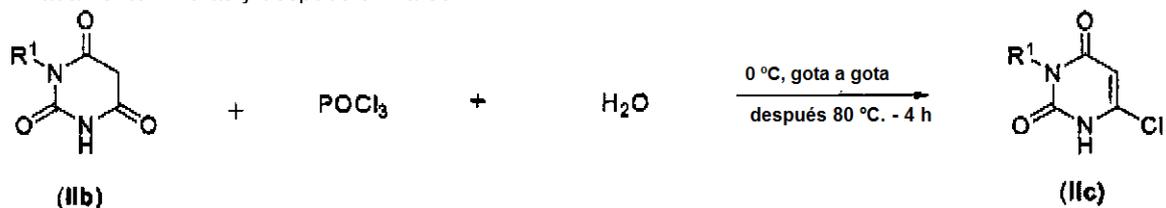
60 Los métodos de síntesis en la presente invención se ilustran más adelante. Los significados de los grupos R son como se expuesto anteriormente para la fórmula Q a menos que se indique otra cosa.

Pueden sintetizarse compuestos intermedios de fórmula **IIb**, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **IIa** con un ácido dicarboxílico, anhídrido acético y ácido acético, mezclando con calor durante aproximadamente 3 horas y  
 65 después enfriando:

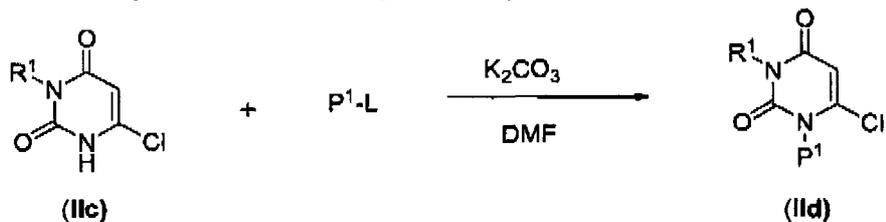


en la que  $\text{R}^1$  es metilo.

- 5 El intermedio **IIc** puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **IIb** con, por ejemplo, un compuesto de cloración, tal como  $\text{POCl}_3$ , algunas veces con pequeñas cantidades de agua y calentarse durante aproximadamente 4 horas y después enfriarse

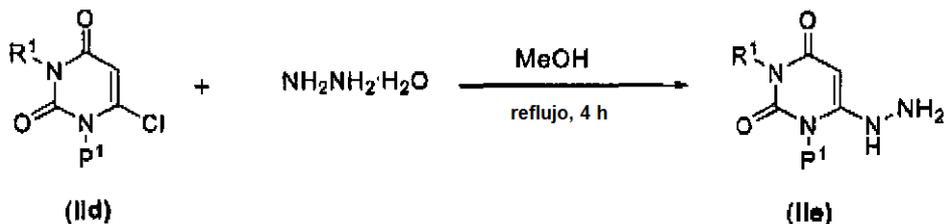


- 10 El intermedio **II d** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, un  $\text{P}^1\text{-L}$ , en un disolvente, tal como DMF y una base, tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , a temperatura ambiente o con calentamiento:

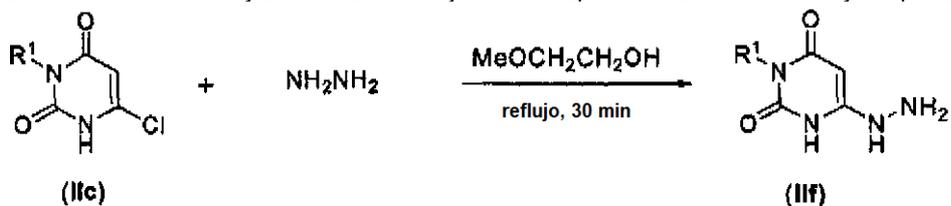


en la que  $\text{P}^1$  es un grupo protector [por ejemplo, grupo p-metoxibencilo (PMB)]; L es un grupo saliente, tal como un halógeno, mesilato o tosilato.

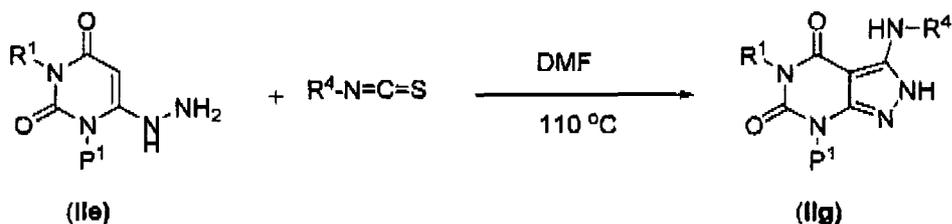
- 15 El intermedio **II e** puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de **II d** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un disolvente, tal como metanol y someterse a reflujo durante aproximadamente 4 horas y después enfriarse:



- 20 El intermedio **II f** puede sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con hidrazina o hidrato de hidrazina, en un disolvente, tal como metoxietanol y someterse a reflujo durante aproximadamente 30 min y después enfriarse:



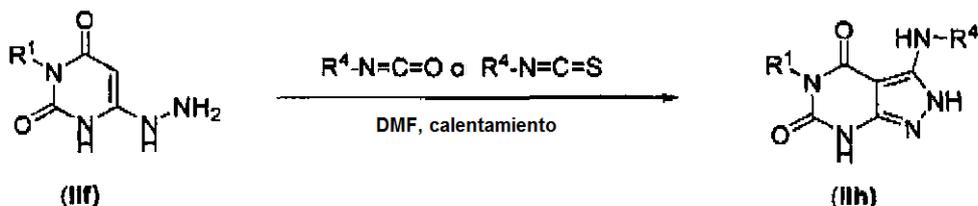
- 25 El intermedio **II g** (en el que  $\text{R}^{13}$  es fenilo), puede sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de **II e** con, por ejemplo, un isotiocianato de arilo o isocianato, en un disolvente, tal como DMF y calentando a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 2 días y después enfriarse:



5 El intermedio **IIh** puede sintetizarse a partir de un compuesto de **IIg** retirando el grupo protector  $P^1$  con método adecuado. Por ejemplo, si  $P^1$  es un grupo p-metoxibencilo, entonces puede retirarse con  $\text{AlCl}_3$  a temperatura ambiente o con TFA en condiciones de calentamiento.



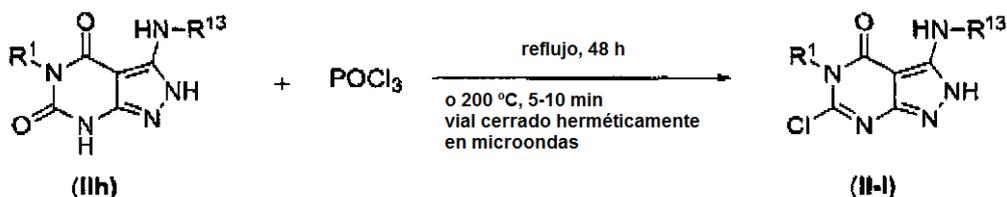
El intermedio **IIh** también puede prepararse directamente a partir de un compuesto de **IIf** usando los métodos similares, pero los rendimientos son relativamente bajos.



10

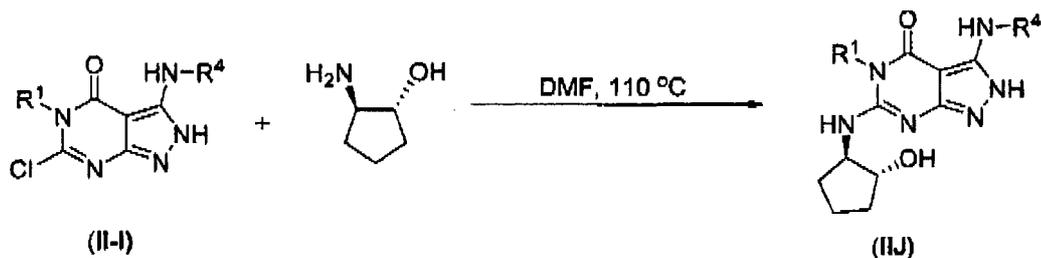
El Intermedio **II-I** puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **IIh** con, por ejemplo, un compuesto de cloración, tal como  $\text{POCl}_3$ . La reacción puede realizarse a presión atmosférica y someterse a reflujo durante aproximadamente 2 días, o calentarse a 150-200 °C durante aproximadamente 10 min en un vial cerrado herméticamente con un instrumento de microondas.

15



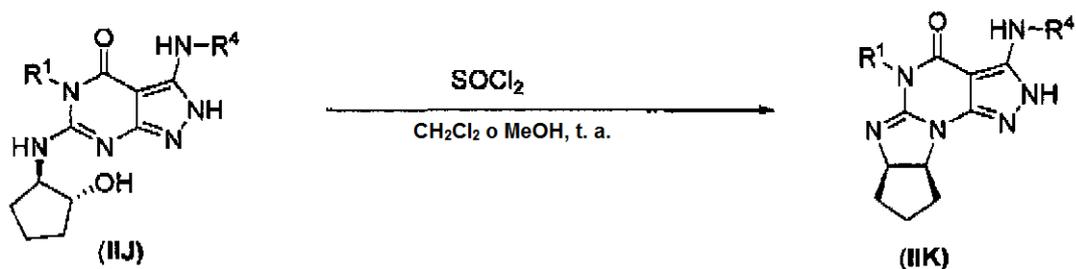
El intermedio **IIJ** puede prepararse, haciendo reaccionar un compuesto de **II-I** con un aminoalcohol, por ejemplo, (1R,2R)-1-amino-2-ciclopentanol, en un , tal como DMF. La reacción puede calentarse durante una noche y después enfriarse. La mezcla de reacción puede purificarse por cromatografía para obtener el compuesto **IIJ**:

20

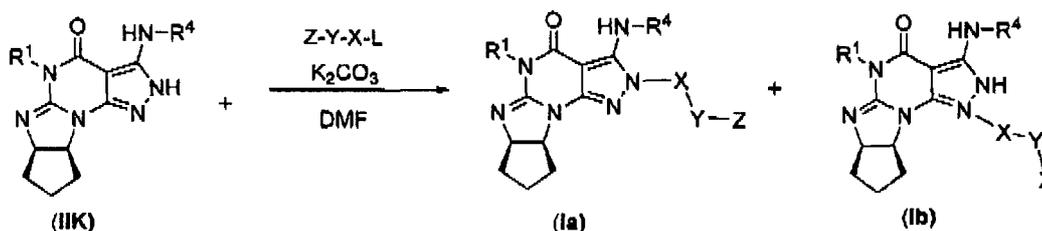


25 El intermedio **IIK** puede formarse, haciendo reaccionar un compuesto de **IIJ** con, por ejemplo, un agente de deshidratación/halogenación, tal como  $\text{SOCl}_2$ , en un disolvente, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante una noche o calentado a 35 °C, durante aproximadamente 4 horas, y después enfriarse para obtener el compuesto

ciclado (IIK).



5 El Compuesto **la** y **lb** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIK** con, por ejemplo, un Z-Y-X-L, en un disolvente, tal como DMF y una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a temperatura ambiente o con calentamiento:



en el que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente; L es un grupo saliente, tal como un halógeno, mesilato o tosilato.

10 X-Y-Z también podrían introducirse antes, por ejemplo, haciendo reaccionar **Ilg** con Z-Y-X-L y después realizar un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para formar el compuesto **la** e **lb**, siempre que Z-Y-X no se escinda en la etapa de desprotección de P<sup>1</sup>.

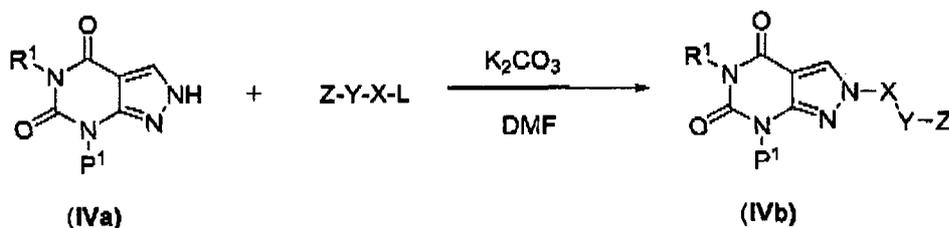
15 La tercera ruta de síntesis también se desarrolla para la preparación del Compuesto **la**.

El intermedio **IVa** puede formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **Ile** con POCl<sub>3</sub> y DMF:

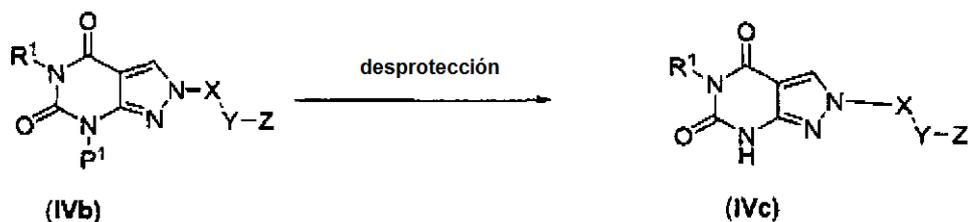


en la que R<sup>1</sup> es metilo.

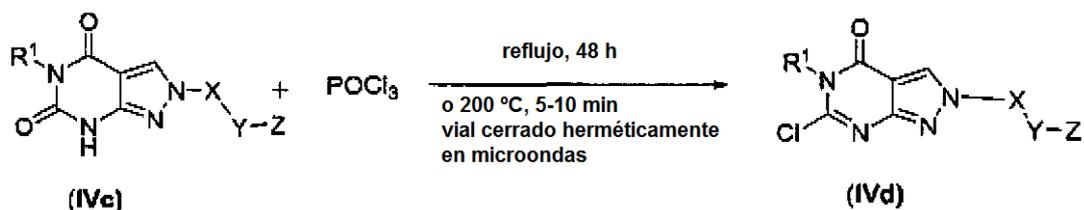
20 El Intermedio **IVb** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IVa** con, por ejemplo, un Z-Y-X-L en un disolvente, tal como DMF, y una base, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a temperatura ambiente o con calentamiento:



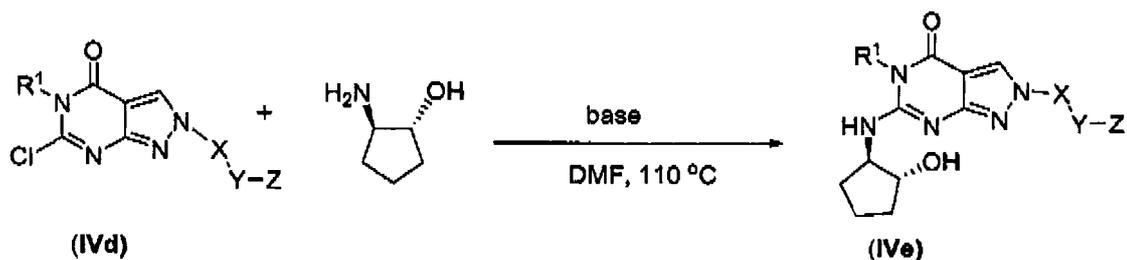
25 El Intermedio **IVc** puede sintetizarse a partir de un compuesto de **IVb** retirando el grupo protector P<sup>1</sup> con un método adecuado. Por ejemplo, si P<sup>1</sup> es un grupo PMB, entonces puede retirarse con CAN a temperatura ambiente:



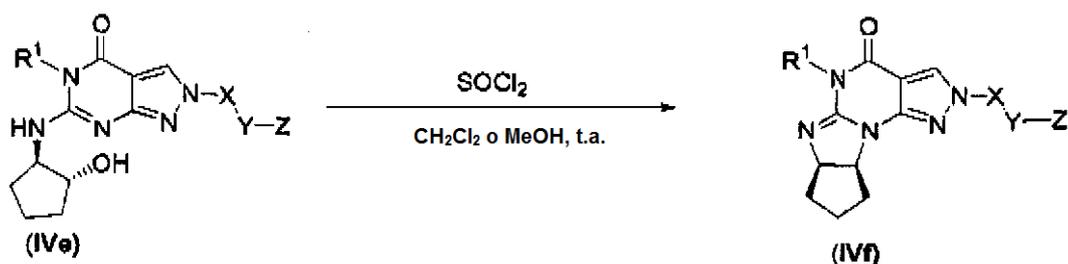
El Intermedio **IVd** puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de **IVc** con, por ejemplo, un compuesto de cloración, tal como  $\text{POCl}_3$  y someterse a reflujo durante aproximadamente 2 días, o calentarse a 150-200 °C durante aproximadamente 10 min, en un vial cerrado herméticamente, con un instrumento de microondas y después enfriarse:



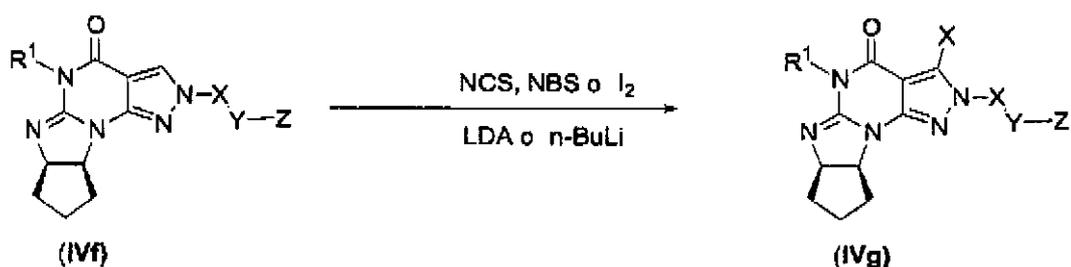
El Intermedio **IVe** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IVd** con un amino alcohol, en condiciones básicas, en un disolvente, tal como DMF, calentarse durante una noche y después enfriarse:



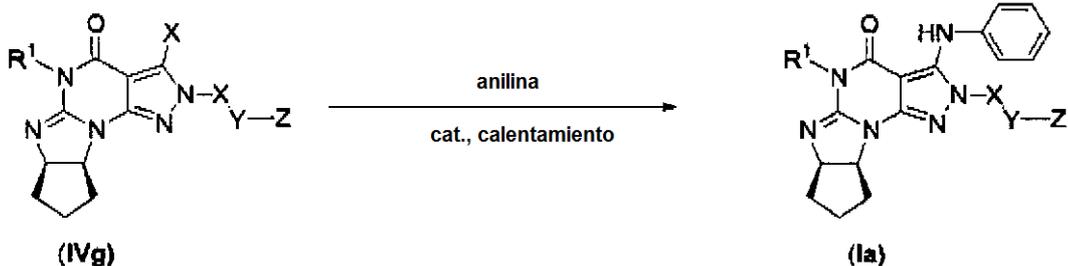
El Compuesto **IVf** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IVe** con, por ejemplo, un agente de deshidratación/halogenación, tal como  $\text{SOCl}_2$ , en un disolvente, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , a temperatura ambiente durante una noche o calentarse a 35 °C durante aproximadamente 4 horas y después enfriarse.



El Compuesto **IVg** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IVf** con, por ejemplo, un agente de halogenación, tal como NCS y una base, tal como LDA, en un disolvente, tal como THF a baja temperatura durante varias horas.

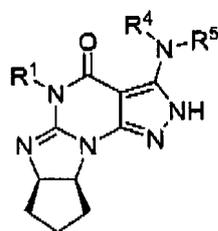


El Compuesto **IVa** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IVg** con, por ejemplo, una amina, tal como anilina en presencia de un catalizador, tal como  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , en un disolvente, tal como dioxano a 100 °C durante una noche.



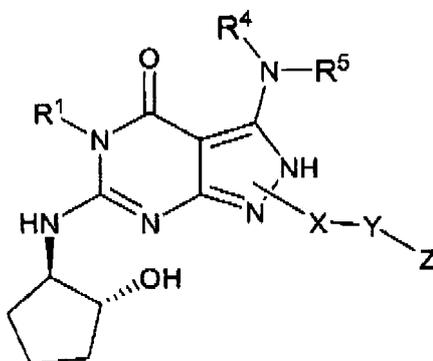
Por tanto, la invención proporciona métodos de preparación de Compuestos de Fórmula Q, comprendiendo, por ejemplo:

- 5 (i) hacer reaccionar una (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H o 2H)-ona con un compuesto de fórmula Z-Y-X-L, en la que L es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, X, Y y Z son como se han definido anteriormente en la Fórmula Q, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo en las que que la (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona es un compuesto de  
 10 Fórmula QK:



(QK);

- o  
 (ii) ciclación de un compuesto de Fórmula QV



- 15 en la que, X, Y y Z son como se han definido anteriormente con referencia a la Fórmula Q, por ejemplo, usando un agente de deshidratación/halogenación, por ejemplo, cloruro de tionilo.

*Uso de los compuestos de la invención*

- 20 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la alteración o daño en las vías mediadas por AMPc y GMPc, por ejemplo, como resultado de la expresión aumentada de PDE1 o la expresión disminuida de AMPc y GMPc debido a la inhibición o la reducción de los niveles de inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos, tales como dopamina y óxido nítrico (NO). Evitando la degradación de AMPc y GMPc mediante PDE1B, aumentando de este modo los niveles intracelulares de AMPc y GMPc, los compuestos de  
 25 la invención potencian la actividad de los inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos.

La invención desvela métodos de tratamiento de una cualquiera o más de las siguientes afecciones:

- 30 (i) Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos;  
 (ii) Trastornos mentales, incluyendo depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, alteración

cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del X frágil, abstinencia de psicoestimulantes, y adicción a fármacos;

(iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, incluyendo enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y disfunción sexual;

(iv) Trastornos respiratorios e inflamatorios, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias;

(v) Cualquier enfermedad o afección caracterizada por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1; y/o

(vi) Cualquier enfermedad o afección caracterizada por una actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1,

que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de Fórmula Q o 1.1-1.15, a un paciente humano o animal que lo necesite.

En una realización especialmente preferida, la invención desvela métodos de tratamiento o profilaxis para la narcolepsia. En esta realización, pueden usarse inhibidores de PDE1 como único agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para su co-administración con otros agentes activos. Por tanto, la invención se refiere adicionalmente a un método para tratar la narcolepsia que comprende administrar simultánea, secuencial, o contemporáneamente cantidades terapéuticamente eficaces de

(i) un compuesto de acuerdo con cualquiera de Fórmula Q o 1.1-1.15 y

(ii) un compuesto para promover la vigilia o regular el sueño, por ejemplo, seleccionado entre (a) estimulantes del sistema nervioso central - anfetaminas y compuestos tipo anfetamina, 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 (incluyendo fluoxetina y sertralina); y/o (d) gamma hidroxibutirato (GHB),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite.

En otra realización más, la invención desvela métodos de tratamiento o profilaxis de una afección que puede aliviarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de Fórmula Q o 1.1-1.15 a un paciente humano o animal que lo necesite. La enfermedad o la afección que pueden mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona incluye, aunque sin limitación, disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo), síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, por ejemplo infertilidad debido a abortos repetidos, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, e hipotiroidismo. Por ejemplo, mediante la potenciación de la señalización de progesterona, los inhibidores de PDE1 pueden usarse para fomentar la implantación del óvulo a través de sus efectos sobre el revestimiento del útero, y para ayudar a mantener el embarazo en mujeres que son propensas a abortos debido a una respuesta inmune contra el embarazo o una baja función de la progesterona. Los nuevos inhibidores de PDE1, por ejemplo, como se describe en este documento, también pueden ser útiles para potenciar la eficacia de la terapia de remplazo hormonal, por ejemplo, administrados en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas en mujeres postmenopáusicas, y en hiperplasia y carcinoma del endometrio inducido por estrógenos. Los métodos de la invención también son útiles para la cría de animales, por ejemplo para inducir la receptividad sexual y/o el celo en un mamífero hembra no humano a cruzar.

En esta realización, pueden usarse inhibidores de PDE1 en los métodos anteriores de tratamiento o profilaxis como único agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para su co-administración con otros agentes activos, por ejemplo junto con terapia de remplazo hormonal. Por tanto, la invención también se refiere a un método para tratar trastornos que pueden mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona, que comprende administrar simultánea, secuencial, o contemporáneamente cantidades terapéuticamente eficaces de

(i) un compuesto de acuerdo con cualquiera de Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15 y

(ii) una hormona, por ejemplo, seleccionada entre estrógeno y análogos de estrógeno (por ejemplo, estradiol, estriol, ésteres de estradiol) y progesterona y análogos de progesterona (por ejemplo, progestinas)

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite.

La invención también desvela un método para realzar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido, que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, I, por ejemplo, 1.1-1.15 suficiente para hñir la actividad PDE1B.

La invención también desvela un método para realzar o potenciar la actividad de señalización de progesterona en una célula o tejido, que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, I, por ejemplo, 1.1-1.15, suficiente para inhibir la actividad PDE1B.

- 5 La invención también desvela un método para tratar un trastorno relacionado con PDE1, especialmente relacionado con PDE1B, un trastorno de la vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, o trastornos que pueden aliviarse mediante la potenciación de la vía de señalización de progesterona en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, que inhibe PDE1B, donde la actividad PDE1B modula la fosforilación de DARPP-32 y/o el receptor de AMPA GluR1.

La presente invención también se refiere a

- 15 (i) un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, para su uso como agente farmacéutico, por ejemplo para su uso en cualquier método o en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente en este documento,  
 (ii) el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, en la fabricación de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente en este documento,  
 20 (iii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y  
 (iv) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente en este documento.

Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, en forma libre o de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, o un compuesto de la invención en una forma de composición farmacéutica, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, alteración cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del X frágil, abstinencia de psicoestimulantes, y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma del endometrio inducido por estrógenos; y/o cualquier enfermedad o afección caracterizada por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o por actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que pueda mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona; que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

Debe entenderse que las palabras "tratamiento" y "tratar", por consiguiente, abarcan profilaxis y tratamiento o mejora de los síntomas de la enfermedad así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

- 50 Los compuestos de la invención son útiles, en particular, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la narcolepsia y la disfunción sexual femenina.

Los compuestos de la invención, por ejemplo, Fórmula Q, por ejemplo, 1.1-1.15, pueden usarse como único agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para su co-administración con otros agentes activos. Por ejemplo, como los compuestos de la invención potencian la actividad de agonistas D1, tales como dopamina, pueden administrarse simultánea, secuencial, o contemporáneamente con medicaciones dopaminérgicas convencionales, tales como levodopa y complementos de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de dopamina, y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que tiene enfermedad de Parkinson. Además, los nuevos inhibidores de PDE1, por ejemplo, como se describe en este documento, también pueden administrarse en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas para potenciar la eficacia de la terapia de remplazo hormonal o el tratamiento de hiperplasia o carcinoma del endometrio inducido por estrógenos.

Las dosificaciones empleadas para poner en práctica la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo de, por ejemplo, la enfermedad o afección particular a tratar, el compuesto particular de la invención usado, el modo de administración, y la terapia deseada. Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía

adecuada, incluyendo oral, parenteral, transdérmica, o por inhalación, pero se administran preferiblemente por vía oral. En general, se indica la obtención de resultados satisfactorios, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades como las expuestas anteriormente en este documento, con administración oral a dosificaciones del orden de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosis diaria indicada para administración oral estará por consiguiente en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, convenientemente administrada una vez, o en dosis divididas de 2 a 4 veces, de forma diaria o en forma de liberación sostenida. Las formas unitarias de dosificación para administración oral, por tanto, pueden comprender por ejemplo de aproximadamente 0,2 a 75 ó 150 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,2 ó 2,0 a 50, 75 ó 100 mg de un compuesto de la invención, junto con a diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

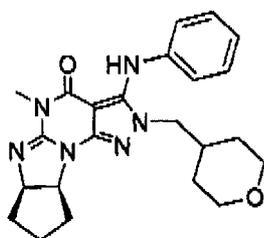
Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto las formas orales de dosificación pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

Del Ejemplo 1 al 13 no son ejemplos de la invención pero son útiles para su comprensión.

## Ejemplos

### EJEMPLO 1

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



(a) 7-(4-Metoxibencil)-5-metil-3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

Se añadió isotiocianato de fenilo (3,9 ml, 32,7 mmol) a una suspensión de 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,45 g, 1,6 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 40 horas y después se evaporó para retirar el disolvente a presión reducida. El residuo se lavó con hexanos y después se trató con MeOH (125 ml) y se almacenó a -15 °C durante 2 días para dar un sólido cristalino. El sólido se recrystalizó en CH<sub>3</sub>OH-EtOAc para proporcionar 2,5 g de producto (Rendimiento: 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 6,88-7,36 (m, 9H). EM (FAB) m/z 378,3 [M+H]<sup>+</sup>.

(b) 5-Metil-3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

A una solución de 7-(4-Metoxibencil)-5-metil-3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona (6,6 g, 17,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) se le añadió TFA (30 ml) lentamente a temperatura ambiente, seguido de adición gota a gota de ácido trifluorometanosulfónico (10 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. durante 2 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y después se añadieron 200 ml de NaOH 1 N con refrigeración. La mezcla se extrajo cinco veces con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar 4,3 g del producto en bruto en forma de sólidos de color blanco (Rendimiento: 96 %). EM (IEN) m/z 258,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(c) 6-Cloro-5-metil-3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

Se calentó a reflujo 5-metil-3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona (4,3 g, 16,7 mmol) en POCl<sub>3</sub> (120 ml) durante 2 días y después se retiró POCl<sub>3</sub> a presión reducida. El residuo se suspendió en 100 ml de agua y se ajustó cuidadosamente a pH = 1-2 con NH<sub>4</sub>OH al 7 % después de enfriamiento. Después, la mezcla se extrajo cinco veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (10:1, v/v). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se evaporó a vacío reducido para dar 3,3 g de producto en bruto (Rendimiento: 72 %). EM (IEN) m/z 276,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(d) 6-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

Una solución de 6-cloro-5-metil-3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (3,3 g, 12 mmol), clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclopentanol (2 g, 14,4 mmol) y DIPEA (4,6 ml, 27 mmol) en DMF (25 ml) se calentó a 120 °C durante 5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (10:1, v/v), y

después se lavó tres veces con agua. La solución se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a sequedad para dar 3,5 g de producto en bruto. EM (IEN)  $m/z$  341,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 (e) (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona

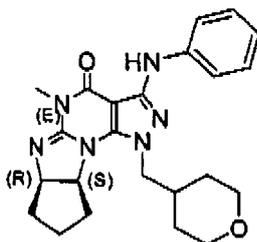
Una solución 2,0 M de cloruro de tionilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,5 ml, 15,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 6-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (3,5 g, 10,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente y el exceso de  $\text{SOCl}_2$  se retiraron a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (100 ml) y después se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de amonio al 7 % (5 ml) a  $\text{pH} = 6,57-7$ . La mezcla se extrajo cinco veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH (10:1, v/v). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después se evaporó a vacío reducido para dar 2,9 g del producto en bruto en producto. EM (IEN)  $m/z$  323,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 (f) (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona

20 Una mezcla de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (50 mg, 0,155 mmol), 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano (70 mg, 0,310 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (101 mg, 0,310 mmol) en DMF (1 ml) se calentó en microondas a  $140^\circ\text{C}$  durante 30 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un microfiltro de  $0,45\ \mu\text{m}$  y el filtrado se purificó mediante una HPLC semipreparativa para dar el producto puro en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN)  $m/z$  421,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 25 EJEMPLO 2

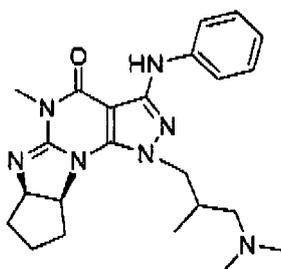
**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona**



30 Una mezcla de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (50 mg, 0,155 mmol), 4-(iodometil)-tetrahidro-2H-pirano (70 mg, 0,310 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (101 mg, 0,310 mmol) en DMF (1 ml) se calentó en un microondas a  $140^\circ\text{C}$  durante 30 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de un microfiltro de  $0,45\ \mu\text{m}$  y el filtrado se purificó mediante una HPLC semipreparativa para dar el producto puro en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN)  $m/z$  421,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## EJEMPLO 3

40 **(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(3-(dimetilamino)-2-metilpropil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona**

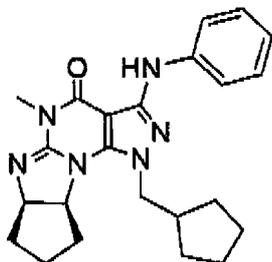


El método de síntesis es análogo al ejemplo 2, en el que se añade 3-cloro-N,N,2-trimetilpropan-1-amina en lugar de 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano. EM (IEN)  $m/z$  422,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45

**EJEMPLO 4**

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(ciclopentilmetil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona**

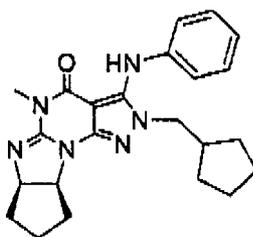


5

El método de síntesis es análogo al ejemplo 2, en el que se añade yoduro de ciclopentilmetilo, en lugar de 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **EJEMPLO 5**

**(6aR,9aS')-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(ciclopentilmetil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**

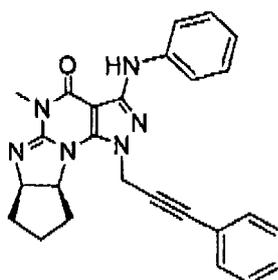


15

El método de síntesis es análogo al ejemplo 1, en el que se añade yoduro de ciclopentilmetilo en lugar de 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **EJEMPLO 6**

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5,metil-3-(fenilamino)-1-(3-fenilprop-2-inil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona**

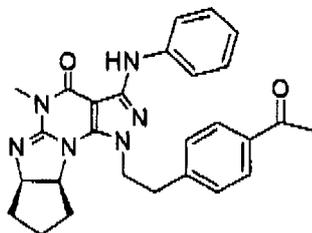


25

El método de síntesis es análogo al ejemplo 2, en el que se añade (3-bromoprop-1-inil)benceno en lugar de 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 7**

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-acetilfenil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona**

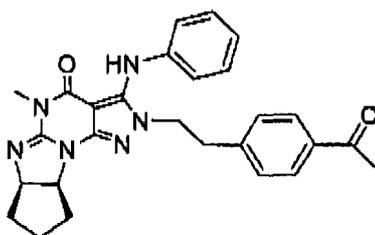


5

El método de síntesis es análogo al ejemplo 2, en el que se añade 1-(4-(2-cloroetil)fenil)etanona en lugar de 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 469,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 EJEMPLO 8**

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-acetilfenil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazolo[4,3-e]pymidrn-4(2H)-ona**

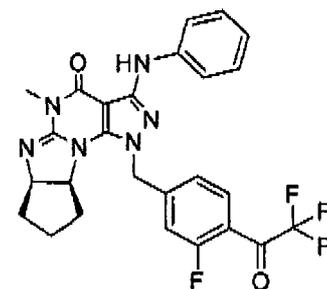


15

El método de síntesis es análogo al ejemplo 1, en el que se añade 1-(4-(2-cloroetil)fenil)etanona en lugar de 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 469,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**20 EJEMPLO 9**

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroacetil)encil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona**



25

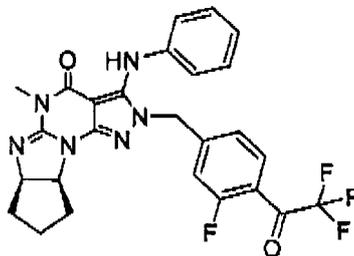
El método de síntesis es análogo al ejemplo 2, en el que se añade 1-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona, en lugar de 4-(yodometil)-tetrahidro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 527,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## EJEMPLO 10

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroacetil)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- $\alpha$ ]pirazolo[4,3-e]piridin-4(2H)-ona

5

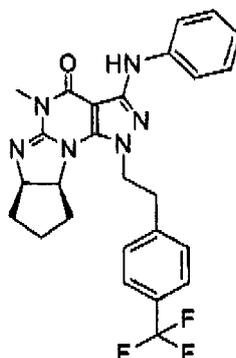


El método de síntesis es análogo al ejemplo 1, en el que se añade 1-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol, en lugar de 4-(yodometil)-tetrahydro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 527,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## EJEMPLO 11

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-(trifluorometil)fenetil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona



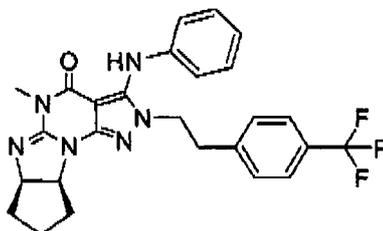
15

El método de síntesis es análogo al ejemplo 2, en el que se añade 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benzénico en lugar de 4-(yodometil)-tetrahydro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 495,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 12

20

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenetil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



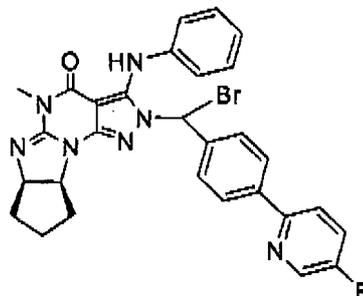
25

El método de síntesis es análogo al ejemplo 1, en el que se añade 1-(2-bromoetil)-4-(trifluorometil)benzénico en lugar de 4-(yodometil)-tetrahydro-2H-pirano. EM (IEN) m/z 495,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 13**

**(6aR,9a-S,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(bromo(4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)metil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]piridin-4(2H)-ona**

5



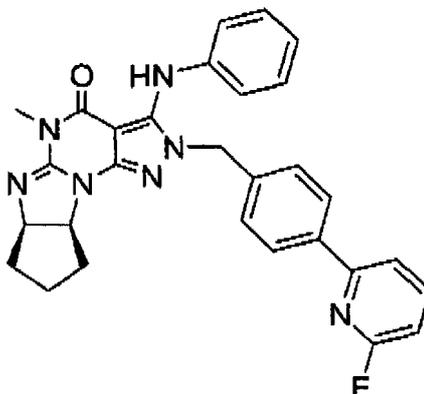
Una mezcla de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (35 mg, 0,109 mmol), 2-(4-(dibromometil)fenil)-5-fluoropiridina y  $K_2CO_3$  (15 mg, 0,109 mmol) en DMF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un microfiltro de 0,45  $\mu m$  y el filtrado se purificó mediante una HPLC semipreparativa para dar un producto en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN) m/z 585,9  $[M+H]^+$ .

10

**EJEMPLO 14**

15

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-(fenilamino)-2-((4-(6-fluoropiridin-2-il)fenil)metil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



Este compuesto puede prepararse usando un método similar al del ejemplo 13, en el que puede usarse 2-(4-(bromometil)fenil)-6-fluoropiridina, en lugar de 2-(4-(dibromometil)fenil)-5-fluoropiridina.

**EJEMPLO 15****25 Medición de la inhibición de PDE1B *in vitro* usando el kit de ensayo de fosfodiesterasa IMAP**

La fosfodiesterasa 1B (PDE1B) enzima fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que convierte el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). La PDE1B también puede convertir un sustrato de GMPc modificado, tal como la molécula fluorescente GMPc-fluoresceína, en la correspondiente GMP-fluoresceína. La generación de GMP-fluoresceína a partir de GMPc-fluoresceína puede cuantificarse, usando, por ejemplo, el reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

En resumen, el reactivo IMAP se une con alta afinidad al 5'-fosfato libre que se halla en GMP-fluoresceína y no en GMPc-fluoresceína. El complejo GMP-fluoresceína - IMAP resultante es grande con relación a GMPc-fluoresceína. Los pequeños fluoróforos que se unen en un complejo grande, que cae lentamente, pueden distinguirse de los fluoróforos no unidos, porque los fotones emitidos según presentan fluorescencia, retienen la misma polaridad que los fotones usados para excitar la fluorescencia.

En el ensayo de fosfodiesterasa, la GMPc-fluoresceína, que no puede unirse 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 en la polarización de fluorescencia ( $\Delta mp$ ). La inhibición de la fosfodiesterasa, por lo tanto, se detecta como una disminución en  $\Delta mp$ .

#### Ensayo enzimático

5 Materiales: Todos los agentes 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).

10 Ensayo: Se reconstituye fosfodiesterasa de cerebro bovino específica para nucleótido 3',5'-cíclico (Sigma, St. Louis, MO) con glicerol al 50 % a 2,5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 1,0  $\mu$ mol de 3',5'-AMPc en 5'-AMP por minuto a pH 7,5 a 30°C. Se añade una parte de enzima a 1999 partes de tampón de reacción (CaCl<sub>2</sub> 30  $\mu$ M, 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), Tris-HCl 10 mM pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,1 %, NaN<sub>3</sub> al 0,05 %) para producir una concentración final de 1,25 mU/ml. Se añaden 99  $\mu$ l de solución enzimática diluida en cada pocillo en una placa de poliestireno de 96 pocillos de fondo plano a la cual se añade 1  $\mu$ l de compuesto de ensayo disuelto en DMSO al 100 %.

15 Los compuestos se mezclan y pre-incuban con la enzima durante 10 minutos a temperatura ambiente.

20 La reacción de conversión de FL-GMP se inicia combinando 4 partes de enzima y mezcla de inhibidor con 1 parte de solución de sustrato (0,225  $\mu$ M) en una placa de microtitulación de 384 pocillos. La reacción se incuba en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se detiene mediante la adición de 60  $\mu$ l de reactivo de unión (dilución 1:400 de perlas IMAP en tampón de unión suplementado con dilución 1:1800 de antiespumante) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que proceda la unión de IMAP hasta completarse, y después se coloca en un lector de microplaca multimodo Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de fluorescencia ( $\Delta mp$ ).

25 Una disminución en la concentración de GMP, medida como  $\Delta mp$  disminuida, es indicativa de inhibición de la actividad PDE. Los valores de CI<sub>50</sub> se determinan midiendo la actividad enzimática en presencia de 8 a 16 concentraciones de compuesto que varían de 0,0037 nM a 80.000 nM y después representando la concentración del fármaco frente a la  $\Delta mp$ , lo que permite estimar los valores de CI<sub>50</sub> usando un software de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, MA).

30 Los compuestos de la invención se seleccionan y ensayan en un ensayo descrito o descrito de forma similar en este documento para la actividad inhibidora de PDE1, teniendo los compuestos generalmente valores de CI<sub>50</sub> de menos de 1  $\mu$ M, por ejemplo, los compuestos de fórmulas 1.11 y 1.12 generalmente tienen valores de CI<sub>50</sub> de menos de 250 nM.

## EJEMPLO 16

### Efecto inhibidor de PDE1 en la respuesta sexual de ratas hembra

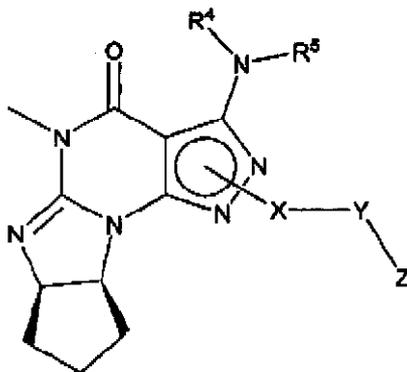
40 Se mide el efecto de inhibidores de PDE1 sobre la respuesta de lordosis en ratas hembra como se describe en Mani, et al., Science (2000) 287: 1053. Se sensibilizan ratas de tipo silvestre sometidas a ovariectomía y canuladas con 2  $\mu$ g de estrógeno seguido 24 horas después por inyección intracerebroventricular (icv) de progesterona (2  $\mu$ g), inhibidores de PDE1 de la presente invención (0,1 mg, 1,0 mg o 2,5 mg) o vehículo de aceite de sésamo (control).

45 Las ratas se ensayan para la respuesta de lordosis en presencia de ratas macho. La respuesta de lordosis se cuantifica por el cociente de lordosis (LQ = cantidad de lordosis/10 motadas x 100). Se observará que el LQ para las ratas hembra sensibilizadas con estrógeno que reciben los compuestos de la presente invención, a 0,1 mg, será generalmente similar al de las ratas sensibilizadas con estrógeno que reciben progesterona y mayor que el de las ratas sensibilizadas con estrógeno que reciben vehículo.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Q



Fórmula Q

en la que

- 5 (i) -X-Y-Z se selecciona entre 4-(5-fluoropirid-2-il)encilo, 4-(6-fluoropirid-2-il)encilo, 4-(3-fluoropirid-2-il)encilo, 4-(4-fluoropirid-2-il)encilo;
- (ii) R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

10

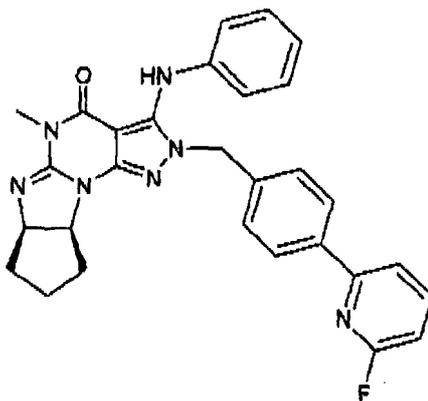
en forma libre o de sal.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X-Y-Z es 4-(6-fluoropirid-2-il)encilo.

- 15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sub>4</sub> o R<sub>5</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sub>4</sub> es H y R<sub>5</sub> es fenilo.

- 20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es



- 25 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma libre o de sal, para su uso como agente farmacéutico.

- 30 8. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición como se define en la reivindicación 6 para su uso en un método para tratar cualquiera de las siguientes afecciones: enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, alteración cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o
- 35 adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión

5 pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma del endometrio inducidos por estrógenos; y/o cualquier enfermedad o afección **caracterizadas por** bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o por actividad reducida de la señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que puedan mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona; que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

9. El compuesto o la composición para su uso en el método de la reivindicación 8, donde la afección es:

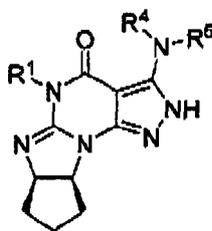
15 enfermedad de Parkinson;  
alteración cognitiva;  
narcolepsia; o  
disfunción sexual femenina.

20 10. El compuesto o la composición para su uso en el método de la reivindicación 9, donde la afección es narcolepsia y el método comprende adicionalmente administrar un compuesto o compuestos seleccionados entre estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepressivos y gamma hidroxibutirato, a un paciente que lo necesite.

25 11. El compuesto o la composición para su uso en el método de la reivindicación 9, donde la afección es disfunción sexual femenina y el método comprende adicionalmente administrar un compuesto o compuestos seleccionados entre un grupo que consiste en estradiol, estriol, ésteres de estradiol, progesterona y progestinas a un paciente que lo necesite.

30 12. Un método de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende hacer reaccionar

a) una (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5-6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona de Fórmula QK:

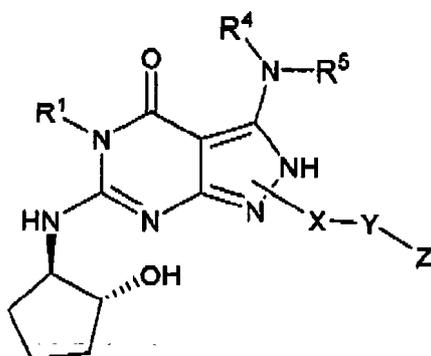


QK

35 en la que R<sup>1</sup> es metilo; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, con  
b) un compuesto de fórmula Z-Y-X-L, en la que L es un grupo saliente y X, Y y Z son como se han definido en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, y aislando el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 así obtenido.

40

13. Un método de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende ciclar un compuesto de Fórmula QV



QV

5 en la que R<sup>1</sup> es metilo; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, y -X-Y-Z es como se ha definido en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, con un agente de deshidratación/halogenación.

10 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho agente es SOCl<sub>2</sub>.

15 15. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o el tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, alteración cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma del endometrio inducidos por estrógenos; y/o cualquier enfermedad o afección **caracterizadas por** bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o por actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que puedan mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona; que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, a un paciente que necesita dicho tratamiento.

20

25