

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 206**

51 Int. Cl.:

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/527 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2008 E 08744515 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2139475**

54 Título: **Inhibidores de PDE7 para uso en el tratamiento de trastornos del movimiento**

30 Prioridad:

27.03.2007 US 920496 P

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

08.04.2015

73 Titular/es:

**OMEROS CORPORATION (100.0%)
201 Elliott Avenue West
Seattle, WA 98119, US**

72 Inventor/es:

**BERGMANN, JOHN E.;
CUTSHALL, NEIL S.;
DEMOPULOS, GREGORY A.;
FLORIO, VINCENT A.;
GAITANARIS, GEORGE;
GRAY, PATRICK;
HOHMANN, JOHN;
ONRUST, RENE y
ZENG, HONGKUI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 533 206 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

Inhibidores de PDE7 para uso en el tratamiento de trastornos del movimiento

Campo de la invención

5 La descripción de la presente memoria se refiere a métodos de tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno del movimiento, que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad de un agente inhibidor de la PDE7 eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7.

Antecedentes

10 La enfermedad de Parkinson ("EP") es un trastorno progresivo que afecta a un pequeño grupo de neuronas (llamado la sustancia negra) en el mesencéfalo. La EP está asociada con la drástica reducción de dopamina, que es importante para mantener el control del movimiento a través de la interacción con células en el cuerpo estriado. Aproximadamente una de cada 1.000 personas contraen la enfermedad y aproximadamente 1% de la población de más de 65 años padece la EP. Los síntomas comunes de la EP incluyen temblor en reposo, agarrotamiento (o rigidez) de los músculos, lentitud del movimiento (bradicinesia) y pérdida de equilibrio (disfunción postural).

15 La enfermedad de Parkinson es una de tres afecciones distintas que se pueden clasificar juntas como parkinsonismo. La enfermedad de Parkinson, o parálisis agitante, es la forma más común de parkinsonismo, que afecta aproximadamente a 75% de los casos y es de origen o causa desconocida. Un segundo tipo de parkinsonismo es causado por fármacos y toxinas, incluyendo monóxido de carbono, manganeso y un compuesto químico conocido como MPTP (metilfeniltetrahidropiridina). Una tercera forma de parkinsonismo, denominada parkinsonismo vascular, puede ser causada por múltiples pequeños accidentes cardiovasculares que dañan las
20 células del cerebro productoras de dopamina.

Se han probado muchos tratamientos desde que James Parkinson nombrara y describiera la afección en 1817. La mayoría de los tratamientos son terapias sintomáticas, tales como el uso de terapia farmacológica (p. ej., levodopa, agonistas de receptores de dopamina, inhibidores de la MAO-B, inhibidores de COMT) o terapia de estimulación cerebral profunda, para aliviar los síntomas de la enfermedad. Recientemente, las terapias neuroprotectoras han
25 sido objeto de intensos esfuerzos de investigación y desarrollo.

La combinación terapéutica de levodopa (L-dopa), un precursor de dopamina y un inhibidor de la dopa descarboxilasa (carbidopa), se considera que es uno de los tratamientos más eficaces para los síntomas de la enfermedad de Parkinson (*The Medical Letter* 35:31-34, 1993). Sin embargo, ciertas limitaciones de la combinación se hacen evidentes en el plazo de dos a cinco años del inicio de la terapia de combinación. Al evolucionar la
30 enfermedad, el beneficio de cada dosis se hace más corto (el "efecto de esfumación de la respuesta") y algunos pacientes fluctúan de forma impredecible entre la movilidad y la inmovilidad (el "efecto de oscilaciones al azar"). Los periodos "de respuesta" normalmente están asociados con concentraciones plasmáticas altas de levodopa y a menudo incluyen movimientos involuntarios (es decir, discinesia). Los periodos "de ausencia de respuesta" se han correlacionado con concentraciones plasmáticas bajas de levodopa y episodios bradikinéticos. Por lo tanto, existe la
35 necesidad de tratamientos eficaces adicionales para la enfermedad de Parkinson.

La característica patológica destacada de la enfermedad de Parkinson es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra (SNc) que se proyectan al estriado. Forno L.S., J. *Neuropathol Exp Neurol* 55:259-272, 1996. Se cree que la reducción drástica de dopamina relativamente selectiva en el estriado y otros ganglios basales da como resultado la descarga aumentada y desordenada y la sincronización
40 en zonas motoras de los ganglios basales-budes talamocorticales motores. Wichmann y DeLong, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Capítulo 122, "Neurocircuitry of Parkinson's Disease," 2002. Además de la enfermedad de Parkinson, la función anómala de los ganglios basales también se ha implicado en una variedad de trastornos neurológicos con anomalías del movimiento. Dichos trastornos neurológicos incluyen el síndrome de piernas inquietas (Hening, W., et al., *Sleep* 22:970-999, 1999) y la enfermedad de Huntington (Vonsattel, J.P., et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 44:559-577, 1985). El estudio de las consecuencias de los
45 cambios fisiopatológicos en los ganglios basales que resultan de la pérdida de transmisión dopaminérgica en los ganglios basales ha sido facilitada por el descubrimiento de que primates y roedores tratados con MPTP desarrollan cambios de comportamiento y anatómicos que son muy semejantes a las características de la enfermedad de Parkinson en seres humanos. Véase, p. ej., Bankiewicz, K.S., et al., *Life Sci.* 39:7-16, 1986; Burns, R.S., et al.,
50 *PNAS* 80:4546-4550, 1983.

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) representan una familia de enzimas que hidrolizan los mensajeros secundarios intracelulares ubicuos, 3',5'-monofosfato de adenosina (cAMP) y 3',5'-monofosfato de guanosina (cGMP), a sus correspondientes metabolitos 5'-monofosfato inactivos. Se cree que existen al menos 11
55 clases distintas de isozimas de PDE (PDE1-11), y cada una tiene características físicas y cinéticas únicas y representan familias de genes únicas. Dentro de cada clase distinta de PDE puede haber hasta 4 subtipos distintos (Crocker, I., et al., *Drugs Today* 35(7):519-535, 1999; Fawcett, L., et al., *PNAS* 97(7):3702-3703, 2000; y Yuasa, K., et al., *J. Biol. Chem.* 275(40):31496-31479, 2000).

Prácticamente todas las fosfodiesterasas son expresadas en el sistema nervioso central ("SNC"), haciendo a esta familia de genes una fuente particularmente atractiva de nuevas dianas para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas. Sin embargo, todas las neuronas expresan múltiples fosfodiesterasas, que difieren en la especificidad del nucleótido cíclico, afinidad, control regulador, y compartimentalización subcelular, haciendo difícil la conexión de la diana para una enfermedad específica con el tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario identificar una diana de la familia de las fosfodiesterasas con el tratamiento de una enfermedad del SNC específica, tal como la enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurológicos con anomalías del movimiento.

A pesar de los avances en la investigación y el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, existe una necesidad de nuevos tratamientos para esta enfermedad y otros trastornos neurológicos con anomalías del movimiento. La presente invención busca satisfacer esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Menniti S et al, *Nature Reviews*, 5, 660-670 (2006), describen que las fosfodiesterasas en el SNC pueden ser dianas para el desarrollo de fármacos y se refiere a la PDE7B y a la enfermedad de Parkinson.

Resumen

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones, no forma parte de la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, se describen en la presente memoria compuestos para usar en un método de tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento. El método descrito comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de un agente inhibidor de PDE7 eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7, en donde dicha inhibición de la actividad enzimática de la PDE7 es el principal modo terapéutico de acción del inhibidor de la PDE7 en el tratamiento de la anomalía del movimiento.

Como se ha indicado antes, se describen en la presente memoria compuestos para usar en un método de tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico. El método descrito comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de un agente inhibidor de PDE7 eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7, en donde dicha inhibición de la actividad enzimática de la PDE7 es el principal modo terapéutico de acción del inhibidor de la PDE7 en el tratamiento de la anomalía del movimiento.

Se describen en la presente memoria compuestos para usar en un método para identificar un agente que inhibe la actividad de la PDE7, útil para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento en un sujeto mamífero que lo necesite. El método descrito comprende (a) determinar la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y/o PDE7B de cada uno de una pluralidad de agentes; (b) seleccionar el o los agentes de la pluralidad de agentes que tienen una CI_{50} para la inhibición de la actividad de la PDE7A y/o PDE7B menor que aproximadamente 1 μ M; (c) determinar la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 del o de los agentes que tienen una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7 menor que aproximadamente 1 μ M; (d) identificar el o los agentes útiles para tratar un trastorno del movimiento, seleccionado compuestos que tienen una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 10 veces que mayor la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B; y (e) evaluar la actividad del o de los compuestos identificados en un ensayo de modelo de trastorno neurológico del movimiento, en donde un agente que tiene una CI_{50} para la inhibición de la actividad de la PDE7A y/o PDE7B menor que aproximadamente 1 μ M, y una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 10 veces mayor que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B, y se determina que es eficaz para tratar al menos una anomalía del movimiento en un modelo de ensayo, es indicativo de un agente inhibidor de PDE7 útil para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento en un sujeto mamífero.

Se describen en la presente memoria compuestos para usar en un método de tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento. Este método comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto químico que es un inhibidor de PDE7, caracterizado el compuesto químico porque: (i) el compuesto químico tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y/o PDE7B menor que aproximadamente 1 μ M; y (ii) el compuesto químico tiene una CI_{50} para inhibir la PDE3 10 veces mayor que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B.

Varios métodos descritos en la presente memoria son útiles para tratar una anomalía del movimiento asociada con un trastorno neurológico. Varios métodos también son útiles para tratar un trastorno neurológico del movimiento. Varios métodos son útiles además para tratar una anomalía del movimiento asociada con un trastorno neurológico del movimiento.

En algunos casos de los diferentes aspectos de la descripción, los métodos son útiles para tratar un trastorno neurológico del movimiento, una anomalía del movimiento asociada con un trastorno neurológico, y/o una anomalía del movimiento asociada con un trastorno neurológico del movimiento, que se puede tratar con un agonista de receptor de dopamina o un precursor de un agonista de receptor de dopamina. En algunos casos, los métodos son

útiles para tratar un trastorno neurológico del movimiento seleccionado del grupo de la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI).

- 5 En algunos casos, los métodos son útiles para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento y/o la patología de un trastorno neurológico. En algunos casos, los métodos son útiles para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento que se puede tratar con un agonista de receptor de dopamina o un precursor de un agonista de receptor de dopamina. En algunos casos, los métodos son útiles para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento seleccionado de la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI).

Descripción de los dibujos

- 15 Los aspectos anteriores y muchas de las ventajas relacionadas con esta descripción, se apreciarán más fácilmente al entenderse mejor las mismas por referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se considera junto con los dibujos que acompañan. En algunas de estas figuras, la significación estadística se indica mediante una marca en la que "*" se refiere a un p valor menor que 0,05, "***" se refiere a un p valor menor que 0,01, y "****" se refiere a un p valor menor que 0,005. En las figuras:

- 20 La figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra la ruta de neurotransmisión en los ganglios basales en un mesencéfalo de un sujeto mamífero sano, con rutas excitadoras marcadas como "+" con flechas rayadas, y con rutas inhibitoras marcadas como "-" con flechas blancas;

- La figura 2A ilustra un modelo propuesto de la ruta activada por receptores de dopamina en un sujeto sano, que ilustra el nuevo descubrimiento de que la ruta de señalización intracelular activada por receptores de dopamina es regulada por disminución o antagonizada por la PDE7 que hidroliza el cAMP a su 5'-monofosfato (5'AMP).

- La figura 2B ilustra un modelo propuesto por los autores de la presente invención de la ruta activada por receptores de dopamina en un sujeto con enfermedad de Parkinson (EP) no tratado, que muestra que la cantidad reducida de la ruta de señalización intracelular activada por receptores de dopamina es además regulada por disminución o antagonizada por la PDE7, que hidroliza el cAMP a su 5'-monofosfato (5'AMP), conduciendo a niveles bajos de PKA activada y activación neuronal reducida comparada con un sujeto sano.

- La figura 2C ilustra un modelo propuesto por los autores de la presente invención de la ruta activada por receptores de dopamina en un sujeto con enfermedad de Parkinson (EP) tratado con un agente inhibidor de PDE7, que muestra que la presencia del agente inhibidor de PDE7 que es eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 bloquea la hidrólisis del cAMP, aumentando eficazmente los niveles de cAMP intracelulares, activando la proteína quinasa A ("PKA"), que modula la fosforilación de elementos corriente abajo en la ruta de señalización intracelular, conduciendo a un aumento de la activación neuronal de acuerdo con diferentes casos de los métodos de la invención;

- La figura 3A es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7A (CI₅₀) expresada como cuentas por minuto ("CPM"), de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM69) útil en los métodos de la invención;

- 40 La figura 3B es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7B (CI₅₀) expresada como CPM, de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM69) útil en los métodos de la invención;

La figura 4A es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7A (CI₅₀) expresada como CPM, de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM955) útil en los métodos de la invención;

- La figura 4B es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7B (CI₅₀) expresada como CPM, de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM955) útil en los métodos de la invención;

- La figura 5A es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7A (CI₅₀) expresada como CPM, de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM956) útil en los métodos de la invención;

La figura 5B es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7B (CI₅₀) expresada como CPM, de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM956) útil en los métodos de la invención;

- 50 La figura 6A es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7A (CI₅₀) expresada como CPM, de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM056) útil en los métodos de la invención;

La figura 6B es una gráfica que ilustra la actividad inhibitora de la PDE7B (CI₅₀) expresada como CPM, de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM056) útil en los métodos de la invención;

La figura 7 es una gráfica que compara la concentración (ng/g) en el plasma y tejido cerebral a lo largo del tiempo de un inhibidor de PDE7 representativo (OM69) útil en los métodos de la invención;

5 La figura 8 es un diagrama de flujo que ilustra un experimento llevado a cabo en un modelo de ratón de enfermedad de Parkinson de metilfeniltetrahidropiridina ("MPTP") para evaluar inicialmente un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM69) útil en los métodos de la invención, administrado solo o en combinación con L-dopa, comparado con el efecto de la L-dopa sola, como se describe en el ejemplo 5;

10 La figura 9 es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP siguiendo el protocolo ilustrado en la figura 8, que demuestra que un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM69) útil en el método de la invención, aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP, cuando se administra solo o en combinación con L-dopa, y compara la eficacia de este inhibidor frente a la L-dopa sola y a una solución salina de control, como se describe en el ejemplo 5;

15 La figura 10 es una gráfica de barras que ilustra un subconjunto de datos mostrados en la figura 9, que compara el efecto de la longitud de la zancada en el modelo de ratón de MPTP de diferentes dosificaciones de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM69 (compuesto 1)) útil en el método de la invención, diferentes dosificaciones de L-dopa, y combinaciones de OM69 y L-dopa, como se describe en el ejemplo 5;

La figura 11 es una gráfica de barras que ilustra un subconjunto de los datos mostrados en la figura 9, que compara el efecto en la longitud de la zancada en el modelo de ratón de MPTP de un agente inhibidor de PDE7 representativo (OM69) útil en el método de la invención, la L-dopa, y combinaciones de los mismos, comparado con ratones tratados con solución salina de control (es decir, no tratados con MPTP), como se describe en el ejemplo 5;

20 La figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra un experimento llevado a cabo en un modelo de ratón de MPTP de enfermedad de Parkinson para confirmar que el agente inhibidor de PDE7 representativo (OM69) aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP, como se describe en el ejemplo 6;

25 La figura 13A es una gráfica de barras que ilustra que el control con vehículo de dimetilacetamida:polietilenglicol:ácido metanosulfónico (DMA:PEG:MSA) no alteró la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP cuando se administró solo, como se describe en el ejemplo 7;

La figura 13B es una gráfica de barras que ilustra que el control con vehículo de ácido tartárico (TA) no alteró la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP cuando se administró solo, como se describe en el ejemplo 7;

30 La figura 14 es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP que demuestra que el agente inhibidor de PDE7 representativo OM955 (compuesto 2) aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP, con recuperación completa de la longitud de zancada inicial 20 minutos después de una dosis de 0,5 mg/kg, como se describe en el ejemplo 7;

La figura 15A es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP, que demuestra que 1 mg/kg de L-dopa no aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP a un nivel significativo 20 minutos después de administración, como se describe en el ejemplo 7;

35 La figura 15B es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP, que demuestra que 0,1 mg/kg de OM955 (compuesto 2) no aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP a un nivel significativo 20 minutos después de administración, como se describe en el ejemplo 7;

40 La figura 15C es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP, que demuestra que los ratones a los que se administró la combinación de 0,1 mg/kg de OM955 (compuesto 2) y 1 mg/kg de L-dopa mostraron recuperación completa de la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP a un nivel significativo 20 minutos después de administración, demostrando así resultados sinérgicos de la combinación, como se describe en el ejemplo 7;

45 La figura 16 es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP, que demuestra que el agente inhibidor de PDE7 representativo OM956 (compuesto 3) aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP, con recuperación completa del valor inicial de la longitud de la zancada 20 minutos después de una dosis de 0,5 mg/kg, como se describe en el ejemplo 7;

50 La figura 17 es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP, que demuestra que el agente inhibidor de PDE7 representativo OM056 (compuesto 4) aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP, con recuperación completa del valor inicial de la longitud de zancada 20 minutos después de una dosis de 0,05 mg/kg, como se describe en el ejemplo 7; y

La figura 18 es una gráfica de barras que ilustra el ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas en el modelo de ratón de MPTP, que demuestra que el agente inhibidor de PDE7 representativo OM69 (compuesto 1) aumenta la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP de una forma dependiente de la dosis, y

demuestra además que la combinación de OM69 y L-dopa proporciona un aumento mayor que el aditivo (es decir, sinérgico) en la longitud de la zancada en ratones tratados con MPTP, como se describe en el ejemplo 6.

Descripción detallada

5 La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente por los autores de la presente invención, de que
 10 inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico de tipo 7 (PDE7) produce una mejora notable en la
 función motora en el modelo de ratón de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de la enfermedad de
 Parkinson (EP). Mediante el uso del modelo animal de MPTP, los autores de la presente invención han mostrado
 que la administración de agentes inhibidores selectivos de PDE7 a ratones lesionados con MPTP es eficaz para
 15 restablecer la longitud de la zancada en estos animales de una forma comparable al tratamiento con L-dopa, pero
 con una dosificación sorprendentemente baja comparada con la dosificación de L-dopa necesaria para lograr un
 nivel de respuesta equivalente. Además, los autores de la presente invención han demostrado que la combinación
 de dosis subóptimas de L-dopa y un inhibidor selectivo de PDE7, cuando se administran juntas, proporcionan un
 20 efecto mayor que el aditivo (es decir, sinérgico) restableciendo de nuevo la longitud de la zancada en ratones
 lesionados con MPTP a los valores normales.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto para usar en el tratamiento de anomalías del
 movimiento en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, distonía sensible a dopamina, síndrome
 de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las
 extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI), por la inhibición de la actividad
 25 enzimática de la PDE7, cuyo agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE1, PDE2,
 PDE3, PDE4, PDE8, PDE10 y PDE11 10 veces mayor que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A
 y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B.

I. Definiciones

Salvo que se definan específicamente en la presente memoria, los términos usados en la presente memoria tienen
 25 el mismo significado que entenderían los expertos en la técnica de la presente invención. Las siguientes definiciones
 se proporcionan con el fin de proporcionar claridad con respecto a los términos como se usan en la memoria
 descriptiva y reivindicaciones para describir la presente invención.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "trastorno neurológico del movimiento" se refiere a un trastorno
 del movimiento caracterizado por una deficiencia o defecto en la señalización de la dopamina que se pone de
 30 manifiesto clínicamente por una o más anomalías del movimiento asociadas con la patología del trastorno del
 movimiento, tales movimientos involuntarios anómalos, temblor en reposo, alteraciones del tono muscular, dificultad
 en el inicio del movimiento (bradicinesia) y/o alteraciones en la estabilidad postural.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "enfermedad de Parkinson" se refiere a un síndrome clínico
 marcado por cuatro signos cardinales: (1) temblor en reposo; (2) rigidez; (3) bradicinesia y (4) deficiencia de reflejos
 35 posturales.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "parkinsonismo postencefálico" se refiere a parkinsonismo que
 ocurre después y supuestamente como resultado de encefalitis.

Como se usa en la presente memoria, el término "parkinsonismo" se refiere a un grupo de trastornos neurológicos
 similares a la enfermedad de Parkinson, marcados por los cuatro signos cardinales de la enfermedad de Parkinson:
 40 temblor en reposo, rigidez muscular, bradicinesia y deficiencia en reflejos posturales.

Como se usa en la presente memoria, el término "bradicinesia" o "acinesia" se refiere a una escasez de movimiento
 automático o espontáneo.

Como se usa en la presente memoria, el término "hipercinesia" o "discinesia" se refiere a movimiento excesivo o
 anómalo involuntario.

Como se usa en la presente memoria, el término "temblor" se refiere a movimientos oscilatorios relativamente
 45 rítmicos, que pueden resultar, por ejemplo, de contracciones alternantes de grupos musculares opuestos (p. ej.,
 temblor de Parkinson).

Como se usa en la presente memoria, el término "distonía" se refiere a movimientos involuntarios con contracciones
 sostenidas al final del movimiento.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "distonía sensible a la dopamina" se refiere a un trastorno
 50 neurológico del movimiento en el que contracciones musculares sostenidas producen movimientos de torsión y
 repetitivos o posturas anómalas, y que se puede aliviar mediante agentes que aumentan los niveles de dopamina o
 potencian la señalización por las rutas dopaminérgicas. Dicho trastorno se puede asociar con la enfermedad de
 Parkinson, parkinsonismo juvenil, parálisis supranuclear progresiva, degeneración ganglionar corticobasal, algunos
 tipos de atrofia multisistémica, distonía-parkinsonismo recesivo ligado al XDYT3.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño” (MPES) se refiere a una afección en la que las piernas del paciente se mueven o retuercen involuntariamente durante el sueño. Si estos movimientos producen alteración del sueño, el síndrome se denomina trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE).

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión “síndrome de piernas inquietas” (SPI) se refiere a un trastorno neurológico de fisiopatología indeterminada que se caracteriza por sensaciones de dolor, quemazón, arrastre o goteo de las piernas que ocurre en especial por la noche, normalmente cuando se está acostado (antes de dormir) y produce un impulso irresistible de mover las piernas y que a menudo va acompañado de dificultad para dormirse o permanecer dormido y por la torsión involuntaria de las piernas durante el sueño.

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión “síndrome de Shy-Drager” se refiere a un trastorno neurológico degenerativo caracterizado por hipotensión ortostática, disfunción autonómica, disfunción de la vejiga y deficiencias en el movimiento de tipo Parkinson.

15 Como se usa en la presente memoria, la expresión “agente dopaminérgico” se refiere a un agente que funciona para potenciar o multiplicar los efectos mediados por la dopamina en el sistema nervioso central, incluyendo dopamina (si se desarrollara un método clínicamente eficaz de suministro), precursores de dopamina, tales como L-dopa, cofactores de dopamina, inhibidores de enzimas que metabolizan la dopamina, otros agonistas de receptores de dopamina y compuestos precursores que se convierten metabólicamente en un agonista de receptor de dopamina, así como inhibidores de la recaptación de dopamina.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión “agonista de receptor de dopamina” se refiere a cualquier molécula que produce la activación de uno o más subtipos de la familia de proteínas receptores de dopamina.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “diana o dianas moleculares que se sabe que están implicadas en la patología de la enfermedad de Parkinson” incluyen catecol-O-metiltransferasa (COMT), monoaminoxidasa B (MAO-B), transportadores de dopamina (DAT), tirosina hidroxilasa, receptores de dopamina, receptores de adenosina A_{2A}, y receptores de gabapentina.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión “diana o dianas moleculares que se sabe que están asociadas con la ruta de señalización de la dopamina” incluyen catecol-O-metiltransferasa (COMT), monoaminoxidasa B (MAO-B), transportadores de dopamina (DAT), tirosina hidroxilasa, dopa descarboxilasa, receptores de dopamina, receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores muscarínicos de acetilcolina, receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA), adenilil-cidasas, proteína quinasa A (PKA), fosfoproteína regulada por dopamina y AMP cíclico de peso molecular 32.000 (DARPP32), y proteína fosfatasa-1.

30 Como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” incluye la terapia sintomática para reducir, aliviar u ocultar los síntomas de la enfermedad o trastorno, así como la terapia para prevenir, disminuir, detener o invertir el avance de la gravedad de la afección o síntomas que se tratan. Como tal, el término “tratamiento” incluye tanto tratamiento terapéutico médico de una afección establecida o síntomas como/o la administración profiláctica, cuando sea adecuado.

35 Como se usa en la presente memoria, la expresión “tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento” se refiere a invertir, aliviar, mejorar o inhibir una o más anomalías del movimiento asociadas con el trastorno neurológico del movimiento.

40 Como se usa en la presente memoria, la expresión “tratar un trastorno neurológico del movimiento” incluye: (1) tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento; y/o (2) tratar un trastorno neurológico del movimiento.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “tratar un trastorno neurológico” incluye: (1) tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico; y/o (2) tratar un trastorno neurológico.

45 Como se usa en la presente memoria, el término “tratar” también abarca, dependiendo de la afección del sujeto que lo necesita, prevenir el trastorno neurológico del movimiento o prevenir la anomalía del movimiento asociada con la patología del trastorno neurológico del movimiento o prevenir el trastorno neurológico o prevenir la anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico, incluyendo el inicio de la anomalía del movimiento o de cualquiera de los síntomas asociados con la misma, así como reducir la gravedad de la anomalía del movimiento, o prevenir la reaparición de una anomalía del movimiento.

50 Como se usa en la presente memoria, el término “PDE7” se usa de forma genérica para referirse a todos los productos de traducción codificados por transcritos de cualquiera o de ambos de estos dos genes (PDE7A y/o PDE7B).

55 Como se usa en la presente memoria, la expresión “agente inhibidor de PDE7” se refiere a un agente, tal como un compuesto químico, un péptido o una molécula de ácido nucleico, que inhibe directa o indirectamente o bloquea la actividad de fosfodiesterasa de la PDE7A, PDE7B o PDE7A y PDE7B. En algunos casos, el agente se puede unir o

interaccionar directamente con la proteína PDE7. Un agente que se une a la PDE7 puede actuar para inhibir o bloquear la activación de la PDE7 por cualquier medio adecuado, tal como inhibiendo la unión del cAMP o ligando sustrato con la PDE7. En otros casos, el agente inhibidor de PDE7 puede inhibir la actividad de la PDE7 indirectamente, tal como disminuyendo la expresión de la proteína PDE7.

- 5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "sujeto mamífero" incluye todos los mamíferos, incluyendo sin limitación seres humanos, primates no humanos, perros, gatos, caballos, ovejas, cabras, vacas, conejos, cerdos y roedores.

II. Agentes inhibidores de PDE7 para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento

- 10 El sistema dopaminérgico está muy implicado en la regulación de la actividad locomotora y el movimiento en general. Véase, p. ej., *PNAS* 102:2117-2122, 2005; Tran, A.H., et al., *PNAS* 99:8986-8991, 2002. Por ejemplo, las pruebas muestran que una disfunción dopaminérgica tiene una función crítica en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas (SPI), trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y otros trastornos del movimiento. En la enfermedad de Parkinson hay una deficiencia de dopamina en el estriado, que es resultado de una pérdida de neuronas pigmentadas en la sustancia negra y locus cerúleo con la correspondiente pérdida de sus neurotransmisores dopamina y norepinefrina. En el parkinsonismo postencefálico, está afectado el mesencéfalo con pérdida de neuronas de la sustancia negra. Wyngaarden y Smith, *Cecil Textbook of Medicine*, 17ª Ed. "Neurological and Behavioral Disease: Section 5: The Extrapramidal Disorders: Parkinsonism," 1985.

- 20 Se cree que la reducción drástica de dopamina relativamente selectiva en el estriado y otros ganglios basales da como resultado la descarga aumentada y desordenada y sincronización en zonas motoras de los ganglios basales-bucles talamocorticales motores. Wichmann y DeLong, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Capítulo 122, "Neurocircuitry of Parkinson's Disease," 2002.

- 25 Los ganglios basales sirven como una entrada principal al sistema motor del tracto piramidal. Los ganglios basales comprenden 5 núcleos emparejados: el núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra. El núcleo subtalámico está en el diencefalo. La sustancia negra se localiza en el mesencéfalo. El núcleo caudado, putamen y globo pálido están dentro de los hemisferios cerebrales y se denominan colectivamente el cuerpo estriado. El núcleo caudado y putamen se consideran colectivamente como el estriado, que sirve como el sitio principal de entrada de nervios en los ganglios basales. El estriado recibe los aferentes de todas las partes de la corteza cerebral y del núcleo centromediano del tálamo. La salida principal del estriado es el globo pálido y la parte de la zona reticular de la sustancia negra. La parte dorsal de la sustancia negra envía eferentes al estriado (la ruta dopaminérgica nigroestriatal) y la parte ventral de la sustancia negra recibe fibras del estriado.

- 30 La figura 1 ilustra la ruta de neurotransmisión en los ganglios basales en el mesencéfalo de un sujeto mamífero sano con las rutas excitadoras marcadas con "+" con flechas rayadas y con las rutas inhibitoras marcadas como "-" con flechas blancas. Como se muestra en la figura 1, las rutas neuronales conectan las rutas de salida de los ganglios basales, un grupo de núcleos subcorticales funcionalmente relacionados que incluyen la parte externa del globo pálido ("GPe"), la parte interna del globo pálido ("GPi"), la parte compacta de la sustancia negra ("SNc") y la parte reticulada de la sustancia negra ("SNr") con el estriado. La figura 1 también ilustra las rutas que conectan el núcleo subtalámico ("STN") al GPe, el GPi y la SNr. Como se muestra en la figura 1, en un sujeto sano, la dopamina ("DA") de las células productoras de dopamina en la SNc envía una señal excitadora a los receptores D1 de dopamina ("D1"), que una vez activados, envían una señal inhibitora a la SNr y una señal inhibitora al GPi. Como se muestra además en la figura 1, la DA de las células productoras de dopamina en la SNc también envía una señal inhibitora a los receptores D2 de dopamina ("D2"), que inhibe en los receptores D2 el envío de una señal inhibitora al GPe.

- 45 La característica patológica destacada de la enfermedad de Parkinson ("EP") es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra (SNc) que se proyectan al estriado. Forno, L.S., J. *Neuropathol Exp Neurol* 55:259-272, 1996. En las fases tempranas de la enfermedad de Parkinson, se ha determinado que la reducción drástica de dopamina es mayor en la zona sensitivomotora del estriado, en concordancia con la manifestación temprana de disfunción motora. Kish, S.J., et al., *N. Engl. J. Med.* 318:876-880, 1988.

- 50 En la EP y enfermedades de parkinsonismo, las células productoras de dopamina en la SNc se pierden, conduciendo a una deficiencia en la señalización dopaminérgica en el estriado. Debido a que normalmente la DA activa la salida estriatal inhibitora a la SNr por los receptores de D1 en un sujeto sano (como se muestra en la figura 1), esta ruta está atenuada en la EP. A la inversa, debido a que la DA inhibe la salida estriatal inhibitora al GPe por los receptores D2 en un sujeto sano (como se muestra en la figura 1), esta ruta está aumentada en la EP. Por lo tanto, una deficiencia en la señalización dopaminérgica al estriado en la EP tiene el efecto neto de producir la inhibición neta de la ruta excitadora desde el tálamo a la corteza.

El monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) es un segundo mensajero que media la respuesta biológica de las células a una amplia variedad de estímulos extracelulares. Cuando el agonista adecuado se une a un receptor de

superficie celular específico, la adenilil-cidasa es activada para convertir el trifosfato de adenosina (ATP) en cAMP. En teoría se supone que las acciones inducidas por el agonista del cAMP dentro de la célula son mediadas predominantemente por la acción de proteína quinasas dependientes de cAMP. Las acciones intracelulares del cAMP son terminadas por el transporte del nucleótido fuera de la célula, o por escisión enzimática por fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE), que hidrolizan el enlace 3'-fosfodiéster a la forma de monofosfato de 5'-adenosina (5'-AMP), que es un metabolito inactivo. Por lo tanto, la familia de enzimas intracelulares de PDE regula el nivel de cAMP en las células.

La figura 2A ilustra un modelo propuesto de ruta activada por receptores de dopamina en un sujeto sano. Como se muestra en la figura 2A, en sujetos sanos la dopamina (representada por tres flechas) que es producida por neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra (SNc), se une a y activa el receptor D1 de dopamina, lo que conduce a la activación de la adenilil-ciclase y aumento de los niveles de cAMP. El cAMP activa la proteína quinasa A ("PKA"), que modula la fosforilación de elementos corriente abajo en las rutas de señalización intracelular, conduciendo a la activación neuronal. Como se muestra en la figura 2A, en teoría se supone que la ruta de señalización intracelular activada por el receptor de dopamina es regulada por disminución o antagonizada por la PDE7, que hidroliza el cAMP a su 5'-monofosfato (5'AMP).

La figura 2B ilustra un modelo propuesto de la ruta activada por receptores de dopamina en un sujeto con enfermedad de Parkinson (EP) no tratado. Como se muestra en la figura 2B, en el sujeto con EP está disponible una cantidad reducida de dopamina (DA) (representada como una flecha comparado con las tres flechas en el sujeto sano) para la unión al receptor de dopamina (D1) porque, como se describe con referencia a la figura 1, se pierden células productoras de dopamina en la SNc, conduciendo a una deficiencia en la señalización dopaminérgica al estriado. El nivel reducido de DA se une a y activa el receptor D1 de dopamina en un grado menor en el sujeto con EP, lo que conduce a la activación mínima de la adenilil-ciclase y un aumento atenuado en los niveles de cAMP. Como resultado, el grado de activación de la proteína quinasa A ("PKA") es menor, lo que a su vez conduce a la menor fosforilación de los elementos corriente abajo en las rutas de señalización intracelulares, y un grado menor de activación neuronal. Como se muestra en la figura 2B, en teoría se supone que la menor cantidad de ruta de señalización intracelular activada por el receptor de dopamina es además regulada por disminución o antagonizada por la PDE7, que hidroliza el cAMP a su 5'-monofosfato (5'AMP), conduciendo a niveles bajos de PKA activada y activación neuronal reducida comparado con un sujeto sano.

La figura 2C ilustra un modelo propuesto de ruta activada por receptores de dopamina en un sujeto con enfermedad de Parkinson (EP) tratado con un agente inhibidor de PDE7. Como se muestra en la figura 2C, en el sujeto con EP está disponible una cantidad reducida de dopamina (DA) (representada como una flecha comparado con las tres flechas en el sujeto sano) para la unión al receptor de dopamina (D1) porque, como se describe con referencia a la figura 1, se pierden células productoras de dopamina en la SNc, conduciendo a una deficiencia en la señalización dopaminérgica al estriado. El nivel reducido de DA se une a y activa el receptor D1 de dopamina en un grado menor en el sujeto con EP, lo que conduce a la activación mínima de la adenilil-ciclase y un aumento atenuado en los niveles de cAMP. Sin embargo, como se muestra además en la figura 2C, la presencia de un agente inhibidor de PDE7 que es eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 bloquea la hidrólisis del cAMP, aumentando así los niveles de cAMP intracelulares, permitiendo un grado más normal de activación de la proteína quinasa A ("PKA"), que modula la fosforilación de elementos corriente abajo en las rutas de señalización intracelular, conduciendo a un aumento de la activación neuronal.

Apoyando el modelo de señalización de la dopamina mostrado en las figuras 2A-2C, los autores de la presente invención han descubierto que la administración de un agente inhibidor de PDE7 que inhibe la actividad enzimática de la PDE7 da como resultado una mejora de una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno de movimiento, tal como la enfermedad de Parkinson. Los datos presentados en la presente memoria demuestran que los inhibidores de PDE7 son eficaces para restablecer el movimiento de las extremidades, medido por la longitud de la zancada de las patas en un ratón tratado con MPTP, y que se observan efectos sinérgicos cuando los inhibidores de PDE7 se combinan con L-dopa en el modelo de ratón tratado con MPTP. Basándose en el descubrimiento sorprendente hecho por los autores de la presente invención, se cree que la PDE7 tiene una función en la señalización de la dopamina postsináptica en el cerebro, específicamente en áreas que se sabe que están asociadas con la locomoción.

Además de la enfermedad de Parkinson, la función anormal de los ganglios basales también se ha implicado en una variedad de trastornos neurológicos con anomalías del movimiento. Dichos trastornos neurológicos incluyen el síndrome de piernas inquietas (Hening, W., et al., *Sleep* 22:970-999, 1999). Por lo tanto, basándose en estos estudios descritos en la presente memoria, se cree que un agente inhibidor de PDE7 tendrá un efecto terapéutico en dichos trastornos neurológicos del movimiento.

Por lo tanto, sin querer estar ligado por la teoría, se cree que los agentes inhibidores de PDE7 pueden ser útiles para tratar trastornos neurológicos caracterizados por la función anómala de los ganglios basales, tales como una deficiencia en la señalización de receptores de dopamina, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, parkinsonismo inducido por fármacos, distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI), inhibiendo la actividad de la PDE7, y previniendo de esta

forma la degradación del cAMP en los ganglios basales. Por lo tanto, se cree que los agentes inhibidores de PDE7 pueden ser útiles para tratar estos y otros trastornos neurológicos del movimiento y trastornos neurológicos, caracterizados por anomalías del movimiento que actualmente se tratan con L-dopa, otros agonistas o precursores de dopamina u otros agentes dopaminérgicos.

- 5 En algunos aspectos de esta descripción, los inhibidores de PDE7 se usan para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico, esté o no asociado dicho trastorno con el defecto o deficiencia de señalización de la dopamina, en donde dicha inhibición de la actividad enzimática de la PDE7 es el principal modo de acción terapéutico del inhibidor de PDE7 en el tratamiento de la anomalía del movimiento.

10 En algunos casos, se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento, que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad de un agente inhibidor de PDE7 eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7, en donde dicha inhibición de la actividad enzimática de la PDE7 es el principal modo de acción terapéutico del inhibidor de PDE7 en el tratamiento de la anomalía del movimiento. En algunos casos, se describen en la presente memoria métodos para mejorar los síntomas de un trastorno del movimiento, incluyendo pero no limitado a un trastorno de la ruta de señalización intracelular de receptores de dopamina, que comprende administrar un agente inhibidor de PDE7 que inhiba la actividad enzimática de la PDE7. En algunos casos, el trastorno neurológico del movimiento se puede tratar con un agonista de receptor de dopamina o un precursor de un agonista de receptor de dopamina.

Enfermedad de Parkinson

20 El parkinsonismo es un síndrome clínico que consiste en cuatro signos cardinales: (1) temblor en reposo; (2) rigidez; (3) bradicinesia y (4) deficiencia de reflejos posturales. La bradicinesia da cuenta de la mayoría de los síntomas y signos parkinsonianos. El parkinsonismo se puede clasificar en los siguientes grupos etiológicos: el trastorno principal denominado enfermedad de Parkinson, parkinsonismo adquirido, secundario (debido a exposición a fármacos o toxinas, accidentes cerebrovasculares previos o encefalitis), y el síndrome de "parkinsonismo-plus" (movimientos oculares deteriorados, hipotensión ortostática, ataxia cerebelosa o demencia en un paciente de parkinsonismo).

Las lesiones en la sustancia negra con pérdida resultante de dopamina en el estriado producen el síndrome bradicinético del parkinsonismo. En la enfermedad de Parkinson, hay una pérdida de neuronas pigmentadas en la sustancia negra y el locus cerúleo con posterior pérdida de sus neurotransmisores dopamina y norepinefrina.

30 Los modelos animales de la EP se basan en gran medida en el descubrimiento fortuito de que la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) administrada sistémicamente produce la muerte de células neuronales específicas en la sustancia negra en seres humanos, monos y roedores (Jakowec, M.W., et al., *Comp. Med.* 54(5):497-513, 2004). El patrón de muerte celular recuerda al visto en pacientes de EP en el momento de la autopsia. Los modelos animales usados habitualmente para la enfermedad de Parkinson incluyen un modelo de mono de MPTP, un modelo de rata de 6-OHDA y un modelo de ratón de MPTP. Como se describe en los ejemplos 5-7 en la presente memoria, el modelo de ratón lesionado con MPTP de la EP se puede usar para evaluar la eficacia de los agentes inhibidores de PDE7 útiles en el método de la invención para reducir o disminuir las alteraciones inducidas por la MPTP en su longitud de zancada, longitud de paso en rejilla y faltas de pie en rejilla (Tillerson, J.L., et al., *Exp. Neurol.* 178(1):80-90, 2002).

40 Como se demuestra en los ejemplos 5-7, los agentes inhibidores de PDE7 son eficaces para restablecer el movimiento de las extremidades en un ratón tratado con MPTP. Aunque los procedimientos actuales para tratar la enfermedad de Parkinson en general implican el tratamiento con agonistas de receptores de dopamina, los métodos de la presente invención se dirigen a la inhibición de la actividad de fosfodiesterasa de la PDE7 en un sujeto con la señalización de la dopamina disminuida, con el fin de aumentar los niveles de cAMP, conduciendo de esta forma a una mayor actividad de la PKA. En teoría se cree que los inhibidores de PDE7 pueden tener ventajas frente a los fármacos actuales para la EP o reducir los niveles necesarios de dichos fármacos. Por ejemplo, el uso crónico de L-dopa, el fármaco más común para la EP, produce discinesia grave (Bezard, E., et al., *Nat. Rev. Neurosci.* 2(8):577-88, 2001). Cualquier fármaco para la EP alternativo a la L-dopa puede evitar estos efectos secundarios graves.

50 Como se demuestra además en los ejemplos 5-7, la combinación del o de los agentes inhibidores de PDE7 y L-dopa, un agonista de receptor de dopamina, proporciona un efecto sinérgico, conduciendo a una mejora incluso mayor del movimiento de las extremidades en un ratón tratado con MPTP. Un fármaco usado junto con la L-dopa que permita reducir la dosis de L-dopa, tal como un agente inhibidor de PDE7, puede retrasar el inicio de la discinesia. Además, debido a que los niveles aumentados de dopamina que resultan de la terapia con L-dopa pueden aumentar el daño oxidativo a las neuronas de la parte compacta de la sustancia negra, un agente tal como un inhibidor de PDE7 que permita la reducción de la dosis de L-dopa, puede retrasar el avance de la enfermedad.

55 Por consiguiente, el o los inhibidores de PDE7 descritos en la presente memoria se pueden administrar junto con L-dopa, otro u otros agonistas de receptores de dopamina, precursor o precursores de agonistas de receptores de dopamina u otro u otros agentes dopaminérgicos, dados en una forma farmacéutica de combinación, dados simultáneamente (es decir, al mismo tiempo), o dados secuencialmente (p. ej., en rotación).

Síndrome de piernas inquietas (SPI)

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) es una afección neurológica común que también implica sistemas de dopamina. El SPI es un trastorno sensitivomotor para el que los principales criterios obligatorios para el diagnóstico son: (1) una urgencia de mover las piernas, normalmente asociada con una sensación incómoda en las extremidades, (2) un empeoramiento de los síntomas durante el descanso o periodos de inactividad, (3) una mejora de los síntomas por el movimiento; y (4) una aparición o empeoramiento de los síntomas durante la tarde o noche. Allen, R.P., et al., *Sleep Med* 4:101-119, 2003. Los criterios de apoyo, que son comunes pero no esenciales para el diagnóstico del SPI, incluyen la presencia de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), que son movimientos involuntarios de las extremidades inferiores durante el sueño, que a menudo se producen en secuencias de al menos 4, con un intervalo entre movimientos de 5-90 segundos. (Baier, et al., *J. Neurological Sciences* 198:71-77, 2002). Otros criterios de apoyo para el diagnóstico del SPI son la sensibilidad a tratamientos dopaminérgicos en dosis bajas. Allen, R.P., et al., véase antes. El SPI y MPES tienen una alta representación en pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson y otras formas de parkinsonismo. Poewe, W., et al., *Neurology* 63:S12-S16, 2004.

Se ha determinado que el mecanismo patógeno del SPI se caracteriza por una disfunción neurológica del sistema dopaminérgico. El sistema dopaminérgico se ha implicado en el SPI por estudios de imagenología funcional (Turjanski, N., et al., *Neurology* 52:932-37, 1999), y por la alta eficacia del tratamiento con agonistas de dopamina para el SPI y MPES humanos (Montplaisier, J., et al., *Neurology* 52:938-43, 1999; Trenkwalder, C., et al., *Neurology* 62:1391-97, 2004; y Walters, A.S., et al., *Mov. Disord.* 19:1414-23, 2004). Por ejemplo, estudios clínicos con los siguientes fármacos usados para tratar la enfermedad de Parkinson también han mostrado eficacia para el SPI: (1) agonistas de DA: Sinemet™ (L-dopa, carbidopa), Stalevo™ (L-dopa, carbidopa, entacapona), Permax™ (pergolida), Parlodel™ (bromocriptina); (2) agonistas de D2, D3, D4: Mirapex™ (pramipexol), Requip™ (ropinirol); (3) antagonistas de mACh: Cogentin™ (benztropina), Artane™ (trihexifenidilo); (4) inhibidores de MAO: Eldepryl™ (selegilina), y (5) el inhibidor de la COMT Tasmar™ (tolcapona). Véase, p. ej., Hentz J.G. et al., *Mov Disord.* 15(2): 324-7 (2000); Walters A.S. et al., *Ann. Neurol.* 24(3):455-8 (1988); Trenkwalder C. et al., *Neurology* 62(8): 1391-7 (2004); Polo O. et al., *Clin. Neuropharmacol.* 31(1):61 (2007); Kohnen R. *Sleep* 22(8):1073-81 (1999); y Shapiro C. *Mov Disord* 17(2): 398-401 (2002).

El modelo de ratón de MPTP descrito en la presente memoria es ampliamente conocido como un modelo de la enfermedad de Parkinson, pero también puede representar trastornos que se caracterizan por la insuficiencia de dopamina o los que responden a agonistas de receptores de dopamina (p. ej., síndrome de piernas inquietas). Por lo tanto, la respuesta observada en los animales tratados con MPTP, como se demuestra en el ejemplo 5-7, véase antes, se puede considerar razonablemente que se puede transferir al síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento caracterizados por insuficiencia de dopamina, tales como distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de Tourette.

Trastorno de movimiento periódico de las extremidades (TMPE)/movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES)

El trastorno de movimiento periódico de las extremidades (TMPE) es un síndrome caracterizado por la alteración del sueño secundaria a los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES). Aunque se asocia habitualmente con el SPI (Manconi M. et al., *Sleep Med.* 8(5):491-7 (2007); Haba-Rubio J. et al., *Neurophysiol Clin.* 33(4):180-4 (2003)), el TMPE también se puede observar en el marco de lesión de la médula espinal (De Mello M.T. et al., *Spinal Cord.* 42(4):218-21 (2004)), narcolepsia (Hornyak M. et al., *Sleep Med Rev.* 10(3):169-77 (2006)), otros trastornos del sueño (Hornyak, 2006 véase antes, Saletu M. et al., *Hum. Psychopharmacol.* 16(2):177-187 (2001)), o uremia (Walker S.L., et al., *Sleep* 19(3):214-8 (1996)).

El TMPE se puede producir en ausencia de una patología primaria identificable (Vetrugno R. et al., *Neurol Sci.* 28 Suppl 1:S9-S14 (2007), Hornyak, 200, véase antes). En todos estos marcos, la disfunción subyacente en la señalización de la dopamina está indicada por la mejora clínica observada con L-dopa (Wolkove N. et al., *CMAJ.* 176(10):1449-54 (2007), De Mello M.T. et al. 2004, véase antes) o agonistas dopaminérgicos (Manconi M. et al., *Sleep Med.* 8(5):491-7 (2007); Haba-Rubio J. et al., *Neurophysiol Clin.* 33(4):180-4 (2003), Saletu M. et al., *Hum Psychopharmacol.* 16(2):177-187 (2001)). Por lo tanto, debido a que el TMPE y MPES se caracterizan por una disfunción en la señalización de la dopamina y se pueden tratar con L-dopa, se cree que el uso de agentes inhibidores de PDE7 puede ser útil para tratar el TMPE y/o MPES, cuando se administra a un sujeto que los necesite, sea solo o junto con la L-dopa u otro u otros agonistas de receptores de dopamina, sea de forma simultánea o secuencial. El modelo animal de rata envejecida, descrito por Baier P.C. et al., *J. Neurol. Sci.* 15:198(1-2):71-7 (2002), se puede usar para evaluar la eficacia de los agentes inhibidores de PDE7 para el tratamiento del MPES.

Atrofia multisistémica incluyendo síndrome de Shy-Drager

La atrofia multisistémica es un grupo de trastornos neurodegenerativos progresivos que incluyen el síndrome de Shy-Drager, atrofia olivopontocerebelosa y degeneración nigroestriatal. Los síntomas característicos incluyen

anomalías motoras de tipo Parkinson, hipotensión ortostática, disfunción de la vejiga, y disfunción cerebelosa (Vanacore N., *J Neural Transm.* 112(12):1605-12 (2005)). Sugiere una similitud patológica con la enfermedad de Parkinson el descubrimiento de depósitos de alfa-sinucleína en muestras de autopsia de ambas enfermedades (Yoshida M., *Neuropathology* 27(5):484-93 (2007); Wenning G.K. et al., *Acta Neuropathol.* 109(2):129-40 (2005); Moore D.J. et al., *Annu Rev Neurosci.* 28:57-87 (2005)). La L-dopa se usa normalmente en terapia para aliviar los síntomas parkinsonianos con una tasa de respuesta estimada entre 33% y 60% (Gilman S. et al., *J Neural Transm.* 112(12):1687-94 (2005); Colosimo C. et al., *J Neural Transm.* 112(12):1695-704 (2005)). Por lo tanto, debido a que algunos trastornos de atrofia multisistémica (incluyendo el síndrome de Shy-Drager) se pueden tratar con L-dopa, se cree que el uso de agentes inhibidores de PDE7 puede ser útil para tratar estos tipos de trastornos de atrofia multisistémica, tales como el síndrome de Shy-Drager, que son terapéuticamente sensibles al tratamiento con agentes dopaminérgicos, cuando se administran a un sujeto que lo necesite, sea solos o junto con L-dopa, agonista(s) de receptores de dopamina u otros agentes dopaminérgicos, sea de forma simultánea o secuencial. Se sabe que el modelo de MPTP es un modelo que predice la atrofia multisistémica, incluyendo el síndrome de Shy-Drager. Stefanova N. et al., *Trends Neurosci.* 28(9):501-6 (2005). El modelo animal de atrofia multisistémica, como describen Stefanova N. et al., *Trends Neurosci.* 28(9):501-6 (2005), también se puede usar para evaluar la eficacia de los agentes inhibidores de PDE7 para el tratamiento de trastornos de atrofia multisistémica, tales como el síndrome de Shy-Drager.

Por lo tanto, basándose en los estudios descritos en la presente memoria, se cree que el uso de agentes inhibidores de PDE7 puede ser útil para tratar trastornos de atrofia multisistémica que son terapéuticamente sensibles al tratamiento con agente(s) dopaminérgico(s), incluyendo el síndrome de Shy-Drager, cuando se administra a un sujeto que lo necesite solo o junto con un agonista(s) de receptores de dopamina, sea de forma simultánea o secuencial.

Síndrome de Tourette

El síndrome de Tourette es un trastorno del neurodesarrollo en el que los síntomas destacados son los movimientos y vocalizaciones estereotipados o "tics" (Müller N., *Dialogues Clin Neurosci.* 9(2):161-71 (2007); Leckman JF, et al., *J Child Neurol.* 21(8):642-9 (2006)). Hay pruebas anatómicas y de neuroimagenología de la implicación del sistema dopaminérgico en los ganglios basales en esta enfermedad (Müller N., *Dialogues Clin Neurosci.* 9(2):161-71 (2007)). Aunque los antipsicóticos, que bloquean los receptores de dopamina D2, son una de las clases de fármacos usadas para tratar los tics incapacitantes en el síndrome de Tourette, un estudio clínico cruzado con doble ocultación con el agonista del receptor de dopamina pergolida demostró que este fármaco mejora significativamente los tics. (Gilbert DL, et al., *Neurology.* 28;54(6):1310-5 (2000)).

Por lo tanto, debido a que el síndrome de Tourette se caracteriza por una disfunción en la señalización de la dopamina y se puede tratar con el agonista de dopamina pergolida, se cree que el uso de agentes inhibidores de PDE7 puede ser útil para tratar el síndrome de Tourette cuando se administra a un sujeto que lo necesite, solo o junto con agonista(s) de receptores de dopamina u otro(s) agente(s) dopaminérgico(s), sea de forma simultánea o secuencial.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurológica progresiva, genéticamente determinada, y mortal, que se caracteriza por movimientos espasmódicos (corea) que aumentan de gravedad, y en combinación con deterioros cognitivos, finalmente conducen a la inmovilidad completa y pérdida de función en las actividades de la vida diaria. La pérdida selectiva de neuronas espinosas medianas en el estriado es una característica patológica destacada y se cree que es una causa principal de los movimientos coreicos (Standaert DG y Young AB en *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics* 10ª ed. McGraw-Hill New York 2001; Capítulo 22, pág. 562-564). No hay fármacos que sean útiles para ralentizar la velocidad de avance de la enfermedad de Huntington y muy pocos que sean constantemente útiles en la mejora de los síntomas. Una revisión reciente citaba agentes antipsicóticos tales como el haloperidol como "posiblemente útiles" en el tratamiento de movimientos coreicos. La misma revisión exponía que la L-dopa y el agonista de dopamina pramipexol eran "posiblemente útiles" para el tratamiento de la rigidez (Bonelli RM et al., *Curr Pharm Des.* 12(21):2701-20 (2006)). Algunos informes sugieren que la L-dopa o el pramipexol pueden ser útiles en una variante específica (variante Westphal) de la enfermedad de Huntington en la que predominan los síntomas parkinsonianos (Bonelli RM et al., *Clin Neuropharmacol.* 25(1):58-60 (2002); Reuter I, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 68(2):238-41 (2000)). Sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos controlados. Por lo tanto, es posible que un compuesto inhibidor de PDE7 pueda ser útil en pacientes de la enfermedad de Huntington que son sensibles a la L-dopa, otros agonistas o precursores de dopamina, u otros agentes dopaminérgicos.

Distonía sensible a la dopamina

La distonía sensible a la dopamina (DSD) es una enfermedad neurológica de inicio temprano, progresiva, en gran medida genéticamente determinada, caracterizada por la rigidez difusa y otros síntomas de tipo Parkinson. Segawa M et al., *Adv Neurol.* 14:215-33 (1976). Se observa reducción drástica de dopamina en el estriado, pero las terminales nerviosas están intactas. Una causa principal de la DSD es una deficiencia hereditaria de la enzima GTP

ciclohidroxilasa, la enzima limitadora de la velocidad en la síntesis de la tetrahidrobiopterina (enfermedad de Segawa), que a su vez es un cofactor esencial para la tirosina hidroxilasa. Ichinose H et al., *J Biol Chem.* 380(12):1355-64 (1999). Esta deficiencia conduce a la reducción drástica de dopa y dopamina en las terminales nigroestriales. El tratamiento con combinaciones de L-dopa/carbidopa (p. ej., Sinemet) es muy satisfactoria y es la referencia para la atención de esta enfermedad. Jeon B, *J Korean Med Sci.* 12(4):269-79 (1997). Debido a la sensibilidad de esta enfermedad a la L-dopa y a que está intacta la ruta de señalización de la dopamina en neuronas espinosas medianas, se cree que compuestos inhibidores de la PDE7 de la presente invención también pueden demostrar ser tratamientos eficaces para la DSD.

III. Agentes inhibidores de PDE7

10 La fosfodiesterasa de nucleótido cíclico de tipo 7 (PDE7) se identifica como una familia única basada en su secuencia de aminoácidos primaria y actividad enzimática distinta. Los genes de la PDE identificados como PDE7 (PDE7A y PDE7B), codifican PDE específicas de cAMP. La caracterización bioquímica y farmacológica de la PDE7 muestra una PDE específica de cAMP de alta afinidad ($K_m=0,2 \mu M$) que no es afectada por el cGMP ni por inhibidores selectivos de otras PDE. La enzima PDE7 descompone selectivamente el cAMP y se caracteriza como una enzima que no es inhibida por rolipram, un inhibidor selectivo de la PDE4, que es una familia de PDE específicas de cAMP distinta. Se han identificado dos subtipos dentro de la familia de PDE7, PDE7A (Michael, T., et al., *J Biol. Chem.* 268(17):12925-12932, 1993; Han, P., et al., *J Biol. Chem.* 272(26):16152-16157, 1997) y PDE7B (patente de EE.UU. n° 6.146.876; Gardner, C., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 272(1):186-192, 2000; y Sasaki, T., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 271(3):575-583, 2000). Los dos productos génicos presentan 70% de identidad en sus dominios catalíticos C-terminales (Hetman J.M., et al., *PNAS* 97(1):472-476 (2000)).

La PDE7A tiene tres variantes de corte y empalme (PDE7A1, PDE7A2 y PDE7A3); estas variantes son generadas por corte y empalme alternativo en los extremos tanto N como C (Bloom, T.J., y J.A. Beavo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93:14188-14192, 1996). La secuencia de nucleótidos de la PDE7A, variante de transcrito 1, está accesible en bases de datos públicas mediante el número de acceso NM_002603. La proteína PDE7A1 humana (SEQ ID NO: 2, codificada por la SEQ ID NO: 1) tiene 456 aminoácidos y migra con un peso molecular aparente de 53-55 kDa en la SDS-PAGE reducida.

La secuencia de nucleótidos de la PDE7A, variante de transcrito 2, está accesible en bases de datos públicas mediante el número de acceso NM_002604. La proteína PDE7A2 humana (SEQ ID NO: 4, codificada por la SEQ ID NO: 3) tiene 424 aminoácidos.

30 La proteína PDE7A tiene una región de aproximadamente 270 aminoácidos en el extremo carboxi terminal y presenta similitud significativa (~23% de homología) con las regiones análogas de otras PDE que hidrolizan cAMP. Esta región sirve como dominio catalítico. La región amino terminal de esta proteína diverge de la de otras PDE y probablemente media las propiedades características y reguladoras únicas para esta familia de enzimas.

La secuencia de nucleótidos de la PDE7B está accesible en bases de datos públicas mediante el número de acceso NM_018945, proporcionada como SEQ ID NO: 6, codificada por la SEQ ID NO: 7. Se han descrito tres variantes de corte y empalme de la PDE7B: PDE7B1, PDE7B2 y PDE7B3. PDE7B se publica en el documento WO 01/62904, patente de EE.UU. n° 6.146.876.

Tanto PDE7B2 como PDE7B3 tienen secuencias N-terminales únicas. Los productos génicos de PDE7B humano tienen un peso molecular aparente de 53-55 kDa en SDS-PAGE reducida (Sasaki, T., Kotera, J., Omori, K., *Biochemical J.* 361:211-220, 2002). Como en la PDE7A, la PDE7B tiene una región significativamente conservada de aproximadamente 270 aminoácidos común a todas las PDE en el carboxi terminal, que sirve como dominio catalítico. Igual que la proteína PDE7A, la región amino terminal de la proteína PDE7B es divergente y probablemente da cuenta de las propiedades características y únicas de las familias de PDE individuales. La proteína PDE7B muestra homología con otras PDE dependientes de cAMP (23%) dentro del dominio catalítico. El polipéptido de PDE7B es 61% homólogo con la PDE7A, según el documento WO 2004/044196.

La PDE7 también se localiza únicamente en sujetos mamíferos con respecto a otras familias de PDE. La expresión de la PDE7A se ha detectado en la mayoría de los tejidos analizados, incluyendo el cerebro, corazón, riñón, músculo esquelético, bazo y útero (Bloom, et al., *PNAS* 93:14188, 1996). En el cerebro, la PDE7A está ampliamente distribuida en poblaciones de células tanto neuronales como no neuronales (Miro, et al., *Synapse* 40:201, 2001). La amplia expresión de la PDE7A en el cerebro, incluyendo los ganglios basales y la sustancia negra, proporciona una base teórica para una función para la PDE7A en el control motor así como en otras funciones cerebrales.

Mientras que la expresión de la PDE7A está ampliamente distribuida en el tejido cerebral, la expresión de la PDE7B en el cerebro está más restringida y muy enriquecida en zonas ligadas al control motor, tales como el estriado (Reyes-Irisarri, et al, *Neuroscience* 132:1173, 2005). Sin embargo, a pesar de la presencia de la PDE7 en el tejido cerebral, antes de los datos descritos en la presente solicitud, no había datos que conectaran la PDE7 con una enfermedad específica del SNC, tal como la enfermedad de Parkinson. En cambio, el uso de inhibidores de la PDE7 se ha centrado en aplicaciones inmunológicas basadas en el trabajo que demostraba que la inhibición de la PDE7 con ARN interferentes pequeños (ARNip) podía regular la proliferación de linfocitos T. Véase, Rotella, D.P., *Drug*

Discovery 2007, 22-23.

De acuerdo con el modelo de señalización de la dopamina mostrado en las figuras 2A-2C, el patrón de expresión de la PDE7A y PDE7B solapa con el del sistema dopaminérgico, apoyando la teoría de que la PDE7 está implicada en la regulación de la función motora. Por lo tanto, sin querer estar ligados por la teoría, se cree que tratar la EP por inhibición de las funciones de la PDE7 para reforzar la señalización de la dopamina, puede ser un mecanismo alternativo para tratar la EP comparado con los agonistas de receptores de dopamina. Se cree también que un inhibidor de PDE7 puede ser útil como un agente terapéutico para la administración junto con (es decir, en combinación, simultánea o secuencialmente) con uno o más agonistas de receptores de dopamina u otro(s) agente(s) dopaminérgico(s).

En la práctica de los métodos descritos en la presente memoria, los agentes inhibidores de PDE7 representativos que inhiben la actividad de fosfodiesterasa de la PDE7 incluyen: moléculas que se unen a la PDE7 e inhiben la actividad enzimática de la PDE7 (tal como moléculas pequeñas inhibitoras o péptidos bloqueadores que se unen a la PDE7 y reducen la actividad enzimática), y moléculas que disminuyen la expresión de la PDE7 a nivel de transcripción y/o traducción (tal como moléculas de ácido nucleico de sentido contrario de PDE7, moléculas de ARNi específicas de PDE7 y ribozimas de PDE7), previniendo de esta forma que la PDE7 escinda el cAMP. Los agentes inhibidores de PDE7 se pueden usar solos como una terapia principal o en combinación con otros agentes terapéuticos (tales como agonistas de receptores de dopamina) como una terapia adyuvante para potenciar los beneficios terapéuticos, como se ha discutido antes.

La inhibición de la PDE7 se caracteriza por al menos uno de los siguientes cambios que se producen como resultado de la administración de un agente inhibidor de PDE7 según los métodos de la invención: la inhibición de la escisión enzimática dependiente de la PDE7 del enlace 3'-fosfodiéster en el cAMP para formar el monofosfato de 5'-adenosina (5'-AMP) (medido, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 1), una reducción en el nivel de expresión del gen o proteína de la PDE7, medido, por ejemplo, por análisis de expresión de genes (p. ej., análisis de RT-PCR) o análisis de proteínas (p. ej., transferencia Western).

En algunos aspectos, un agente inhibidor de la PDE7 es una molécula o composición que inhibe la expresión de la PDE7A, PDE7B, o tanto la PDE7A como la PDE7B, tal como un nucleótido de sentido contrario o inhibidor pequeño (p. ej., ARNi) que hibrida específicamente con el ARNm celular y/o ADN genómico correspondiente al o los genes de la PDE7 diana, para así inhibir su transcripción y/o traducción, o un ribozima que escinde específicamente el ARNm de una PDE7 diana.

Potencia de los agentes inhibidores de PDE7

En un caso, un agente inhibidor de la PDE7 útil en los métodos de la invención, es un compuesto que es suficientemente potente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 (PDE7A, PDE7B, o PDE7A y PDE7B) con una $CI_{50} \leq 1 \mu M$, preferiblemente menor que o aproximadamente $0,1 \mu M$. En un caso, el agente inhibidor de PDE7 es suficientemente potente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 (PDE7A, PDE7B, o PDE7A y PDE7B) con una CI_{50} de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente $500 \mu M$. En un caso, el agente inhibidor de PDE7 es potente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 (PDE7A, PDE7B, o PDE7A y PDE7B) con una CI_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente $100 \mu M$.

Se proporcionan métodos representativos para determinar la CI_{50} para un agente inhibidor de PDE7 (PDE7A o PDE7B) en el ejemplo 1 en la presente memoria, y son bien conocidos en la técnica, tales como el ensayo de centelleo por proximidad (SPA) descrito en Bardelle et al., *Anal Biochem* 15:275(2):148-55 (1999).

Agentes inhibidores selectivos de PDE7A o PDE7B

En un caso, el inhibidor de PDE7 útil en el método descrito en la presente memoria es un agente inhibidor de la PDE7A. En un caso, el agente inhibidor de PDE7A es potente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7A con una CI_{50} de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente $500 nM$. En un caso, el inhibidor de PDE7A tiene una CI_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente $100 nM$. Un ensayo adecuado para determinar la CI_{50} para un inhibidor de PDE7A usa enzimas PDE7A2 recombinantes humanas expresadas en un sistema de baculovirus. Este método de ensayo es una modificación del ensayo de SPA descrito por Bradelle et al., véase antes. Un ensayo de ejemplo para medir la inhibición de la PDE7A se proporciona en el ejemplo 1.

En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 presenta actividad selectiva de isoforma contra la PDE7A. Un agente inhibidor selectivo de PDE7A reduce la actividad de la PDE7A al menos dos veces más que la actividad de la PDE7B, más preferiblemente al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, o al menos 100 veces. En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7A es un agente inhibidor que es al menos 10 veces (tal como al menos 20 veces, o al menos 50 veces o al menos 100 veces) más selectivo para inhibir la actividad de la PDE7A que para la actividad enzimática de cualquier otra PDE (PDE1-6, 7B y 8-11).

En otro caso, el inhibidor de la PDE7 útil en el método descrito en la presente memoria es un inhibidor de la PDE7B. Debido al potencial de efectos secundarios reducidos debido a la expresión restringida de la PDE7B, y altos niveles de expresión en zonas del cerebro conectadas con el control motor (p. ej., el estriado), los inhibidores para la PDE7B

pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos neurológicos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson.

En un caso, el agente inhibidor de PDE7B tiene una CI_{50} de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 nM. En un caso, el agente inhibidor de PDE7B es suficientemente potente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7B con una CI_{50} de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 nM. En un caso, el inhibidor de PDE7B tiene una CI_{50} de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 nM. Los métodos para determinar la CI_{50} para un inhibidor de PDE7B son bien conocidos en la técnica, tal como los ensayos descritos por Bradelle et al., véase antes. Un ensayo de ejemplo para medir la inhibición de la PDE7B se proporciona en el ejemplo 1.

En algunos casos, el inhibidor de PDE7 presenta actividad selectiva de isozima contra la PDE7B. Un agente inhibidor selectivo de la PDE7B reduce la actividad de la PDE7B al menos dos veces más que la actividad de la PDE7A, más preferiblemente al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, o al menos 100 veces. En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7B es un agente inhibidor que es al menos 10 veces (tal como al menos 20 veces, o al menos 50 veces o al menos 100 veces) más selectivo para inhibir la actividad de la PDE7B que para la actividad enzimática de cualquier otra PDE (PDE1-6, 7A y 8-11).

15 Selectividad de la PDE7 comparado con otras PDE

En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE1B 5 veces mayor (tal como al menos 10 veces, al menos 20 veces o al menos 50 veces o al menos 100 veces) que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B. Expresado de otra forma, el inhibidor de PDE7 es más potente (en 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces) en la inhibición de la actividad de la PDE7A o PDE7B (sea la isozima PDE7A o PDE7B sobre la que el inhibidor de PDE7 tiene el mayor efecto), de lo que lo es en la inhibición de la actividad de la PDE1B. Para los fines de la presente memoria descriptiva, a modo de ejemplo, esta propiedad se puede expresar de forma todavía más sencilla como que el inhibidor de PDE7 es más potente (en 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces) en la inhibición de la actividad de la PDE7 de lo que lo es en la inhibición de la actividad de la PDE1B.

25 La doble inhibición tanto de PDE7 como de la PDE1B puede conferir un beneficio adicional en el tratamiento de trastornos del movimiento, basándose en una descripción de que la eliminación del gen de la PDE1B en ratones, estimulaba el metabolismo de la dopamina y sensibilizaba a los animales frente a los efectos de agonistas dopaminérgicos (Siuciak, et al., *Neuropharmacology* 53(1): 113-23 (2007)).

30 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE10 5 veces mayor (tal como al menos 10 veces, al menos 20 veces o al menos 50 veces o al menos 100 veces) que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B. La inhibición doble tanto de la PDE7 como de la PDE10 puede conferir un beneficio adicional en el tratamiento de trastornos del movimiento, basándose en una descripción de que los inhibidores selectivos de la PDE10 producen un aumento de los niveles de cAMP en el estriado (Siuciak J.A. et al., *Neuropharmacology* 51(2):386-96 (2006)).

35 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE3 10 veces mayor (tal como al menos 20 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B. Esto se debe a que la administración de inhibidores selectivos de la PDE3 a pacientes con insuficiencia cardiaca mostró aumentar su tasa de mortalidad (Packer M. et al., *N Engl J Med.* 325(21):1468-75 (1991)).

40 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 10 veces mayor (tal como al menos 20 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B. Esto se debe a que se ha mostrado que la eliminación de uno de los genes de la PDE4 en ratones conduce a cardiomiopatía (Lehnart S.E. et al., *Cell* 123(1):25-35 (2005)).

45 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE3 y la actividad de la PDE4 10 veces mayor (tal como al menos 20 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B.

50 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE8 10 veces mayor (tal como al menos 20 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B.

En esta invención, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 y la actividad de la PDE8 10 veces mayor (tal como al menos 20 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B. De acuerdo con este caso, se sabe que las familias de PDE que hidrolizan específica/preferiblemente el cAMP incluyen la PDE4, PDE7 y PDE8.

55 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE1, PDE2, PDE3, PDE4 y PDE8, PDE10 y PDE11 10 veces mayor que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la

Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7B. De acuerdo con este caso, se sabe que las familias de PDE que hidrolizan específica/preferiblemente el cAMP incluyen la PDE4, PDE7 y PDE8, y las familias de PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, y PDE11 muestran actividad sustancial tanto contra el cAMP como cGMP.

5 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE es un inhibidor selectivo de la PDE7 para el que la menor de la Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7A y Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7B es menos que un décimo (tal como un vigésimo, un quincuagésimo o un centésimo) de la Cl₅₀ que tiene el agente para inhibir cualquier otra enzima PDE de las familias de enzimas PDE1-6 y PDE8-11.

10 Un inhibidor selectivo de la PDE7 se puede identificar, por ejemplo, comparando la capacidad de un agente para inhibir la actividad enzimática de PDE7 (PDE7A, PDE7B o PDE7A y PDE7B) con su capacidad para inhibir enzimas PDE de otras familias de PDE. Por ejemplo, se puede ensayar la capacidad de un agente para inhibir la actividad de la PDE7 así como de PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE6, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11. Se proporcionan métodos de ejemplo para comparar la capacidad de un agente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 con su capacidad para inhibir enzimas PDE de las otras familias de PDE, en el ejemplo 2 en la presente memoria. La relación de la Cl₅₀ de inhibición para cada una de las isoformas PDE(1-6 y 8-11) a la IC₅₀ de inhibición de la PDE7 (es decir, la más sensible de la PDE7A o PDE7B) se puede determinar por un ensayo convencional in vitro, in vivo o ex vivo, tal como los descritos en la presente memoria.

Selectividad de la PDE7 comparado con otras dianas moleculares no PDE que se sabe que están implicadas en el trastorno neurológico del movimiento

20 En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 es selectivo para la PDE7 y sustancialmente inactivo contra dianas moleculares no PDE que se sabe o se cree que están implicadas en la patología de un trastorno neurológico del movimiento. En algunos casos, el agente inhibidor de la PDE7 es un agente inhibidor de la PDE7 para el que la menor de la Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7A y Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7B es menos que la mitad (tal como menos que un quinto, menos que un décimo, tal como menos que un vigésimo, menos que un quincuagésimo o menos que un centésimo) de la Cl₅₀ que tiene el agente para inhibir la actividad de otras dianas moleculares (i) que se sabe que están implicadas en la patología de un trastorno neurológico del movimiento seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI), o (ii) con la que actúan otro u otros fármacos que son terapéuticamente eficaces para tratar el trastorno.

30 En otros casos, el agente inhibidor de PDE7 es selectivo para la PDE7 y sustancialmente inactivo contra dianas moleculares no PDE que se sabe que están implicadas en la patología de la enfermedad de Parkinson. En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 es un agente inhibidor de PDE7 para el que la menor de la Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7A y Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7B es menos que una mitad (tal como menos que un quinto, menos que un décimo, menos que un vigésimo, menos que un quincuagésimo o menos que un centésimo) de la Cl₅₀ que tiene el agente para inhibir la actividad de otras dianas moleculares (i) que se sabe que están implicadas en la patología de la enfermedad de Parkinson, tal como catecol-O-metiltransferasa (COMT), monoaminoxidasa B (MAO-B), transportadores de dopamina (DAT), tirosina hidroxilasa, receptores de dopamina, receptores A_{2A} de adenosina, receptores muscarínicos de acetilcolina, receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y receptores de gabapentina, o (ii) con la que actúan otro u otros fármacos que son terapéuticamente eficaces para tratar la enfermedad de Parkinson. Se proporcionan métodos de ejemplo para comparar la capacidad de un agente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 con su capacidad para inhibir otras dianas moleculares que se sabe que están implicadas en la patología de la enfermedad de Parkinson, en el ejemplo 4 en la presente memoria.

45 En otros casos, el agente inhibidor de PDE7 es selectivo para la PDE7 y sustancialmente inactivo contra dianas moleculares no PDE que se sabe o se cree que están asociadas con la ruta de señalización de la dopamina. En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 es un agente inhibidor de PDE7 para el que la menor de la Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7A y Cl₅₀ para inhibir la actividad de la PDE7B es menos que la mitad (tal como menos que un quinto, menos que un décimo, tal como menos que un vigésimo, menos que un quincuagésimo o menos que un centésimo) de la Cl₅₀ que tiene el agente para inhibir la actividad de otras dianas moleculares que se sabe que están asociadas con la ruta de señalización de la dopamina, tal como catecol-O-metiltransferasa (COMT), monoaminoxidasa B (MAO-B), transportadores de dopamina (DAT), tirosina hidroxilasa, dopa descarboxilasa, receptores de dopamina, adenilil-ciclase, proteína quinasa A (PKA), dopamina y fosfoproteína regulada por AMP cíclico de peso molecular 32.000 (DARPP32) y proteína-fosfatasa-1. Se proporcionan métodos de ejemplo para comparar la capacidad de un agente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 con su capacidad para inhibir otras dianas moleculares que se sabe que están asociadas con la ruta de señalización de la dopamina, en el ejemplo 4 en la presente memoria.

Tipos de agentes inhibidores de PDE7

El agente inhibidor de la PDE7 puede ser cualquier tipo de agente incluyendo, pero no limitado a un compuesto químico, una proteína o polipéptido, un peptidomimético, una molécula de ácido nucleico o ribozima. En algunos

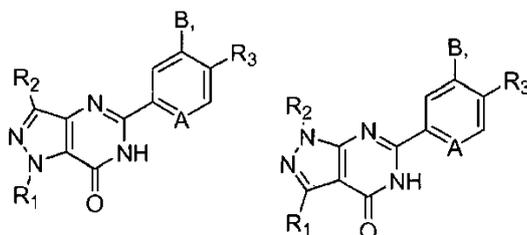
casos, los agentes inhibidores de PDE7 son moléculas pequeñas inhibitoras, incluyendo sustancias naturales y sintéticas que tiene un bajo peso molecular (es decir, menor que aproximadamente 450 g/mol), tal como por ejemplo, péptidos, peptidomiméticos e inhibidores no peptídicos tales como compuestos químicos.

Compuestos químicos:

- 5 Los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria incluyen agentes que se administran por una vía convencional (p. ej., oral, intramuscular, subcutánea, transdérmica, transbucal, intravenosa, etc.) a la circulación sanguínea y finalmente son transportados por el sistema vascular a través de la barrera hematoencefálica para inhibir la PDE7 en el cerebro. Por consiguiente, para estos métodos de administración, los inhibidores de PDE7 tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Los inhibidores de PDE7 descritos más adelante que tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica (p. ej., aquellos que tienen un peso molecular menor que aproximadamente 450 g/mol y que son suficientemente lipófilos) son útiles en los métodos de la invención cuando los inhibidores se administran por una vía que finalmente transporta los inhibidores al cerebro en la circulación sanguínea.

- 15 A continuación se da una descripción de inhibidores de PDE7 de ejemplo útiles en los métodos descritos en la presente memoria.

En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos de la invención se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos EP 1454897, WO 2003/053975 y US 20050148604. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



- 20 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

A representa N o CR₄,

B representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido o terc-butilo,

R₂ representa hidrógeno, metilo o etilo,

- 25 R₃ representa un hidrógeno, nitro, ciano o átomo de halógeno, NR₅R₆, C(=X)R₇, SO₂NR₅R₆, OR₈, NR₈CONR₅R₆, NR₈SO₂R₉, NR₈CO₂R₉, un grupo heteroarilo, alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido,

R₄ representa hidrógeno, o alcoxi C₁₋₃ sustituido, si se desea con uno o más átomos de flúor,

- 30 R₅ y R₆ son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino o homopiperazino, estando cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, OH, alcoxi C₁₋₃, CO₂H, NR₅R₆, un grupo oxo, NR₉COR₇ o C(=O)R₇,

R₇ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, OH, OR₈ o NR₅R₆,

- 35 R₈ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

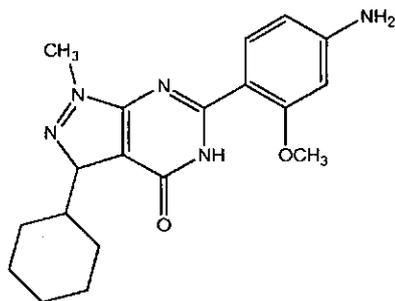
R₉ representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y

X representa O, S o NH.

- 40 En relación con los compuestos anteriores, "opcionalmente sustituido" se refiere a grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, propilo o ciclohexilo; un grupo hidroxilo; un grupo ciano; un grupo alcoxi tal como metoxi o etoxi; un grupo amino opcionalmente sustituido tal como amino, metilamino o dimetilamino; un grupo acilo opcionalmente sustituido tal como acetilo o propionilo; un grupo carboxilo; un grupo arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o naftilo; un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido tal como piridinilo, tiazolilo, imidazolilo o pirazilo; un grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido

tal como piperazinilo o morfonilo; un grupo carbamilo opcionalmente sustituido; un grupo amido opcionalmente sustituido; un átomo de halógeno tal como cloro, flúor o bromo; un grupo nitro; un grupo sulfona opcionalmente sustituido; un grupo sulfonamido opcionalmente sustituido; un grupo oxo; un grupo urea; y un grupo alqueno lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido tal como etenilo, propenilo o ciclohexenilo.

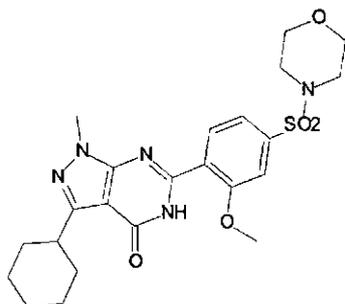
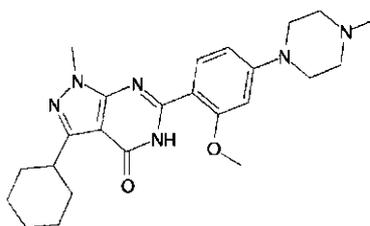
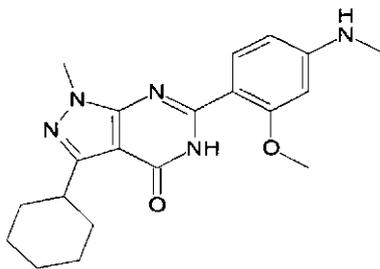
- 5 Los ejemplos de grupo heteroarilo como R³ incluyen un grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y que contiene de 1 a 4 heteroátomos que consisten en átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre, y un grupo heteroarilo policíclico que comprende dos o más de dichos compuestos monocíclicos, iguales o diferentes, condensados entre sí, siendo ejemplos de los grupos heteroarilo monocíclicos y policíclicos pirrol, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo y tetrazolilo.
- 10 En un caso, un inhibidor de PDE7 útil en la invención tiene la fórmula:

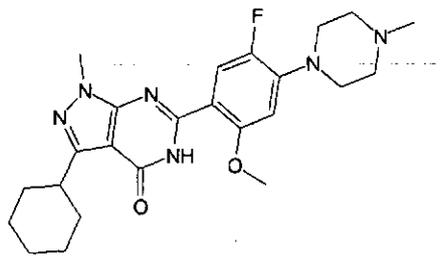
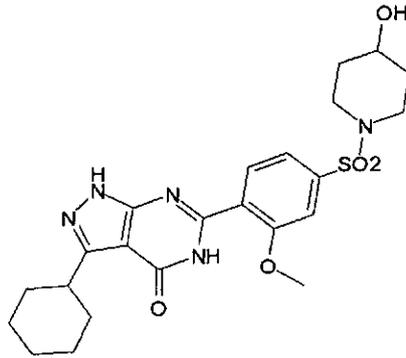


Compuesto 1.

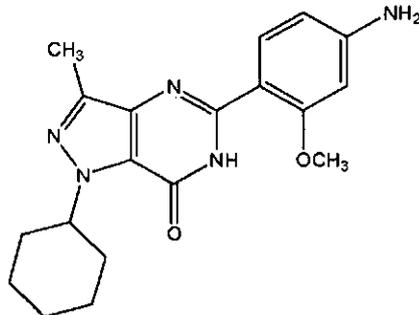
La actividad del compuesto 1 en la inhibición de PDE seleccionadas se describe en los ejemplos 1 y 2. La eficacia del compuesto 1 en el modelo de Parkinson de MPTP se describe en los ejemplos 5 y 6.

En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:





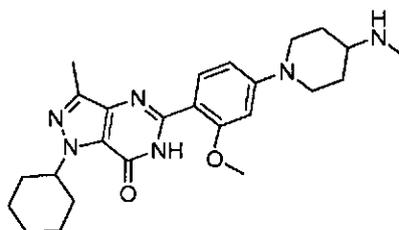
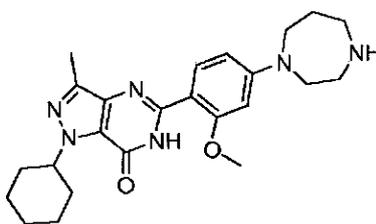
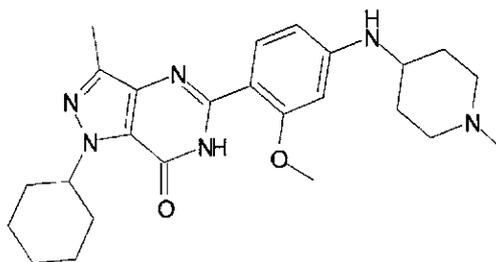
En otro caso, un inhibidor de PDE7 útil en los métodos descritos en la presente memoria tiene la fórmula:



Compuesto 2.

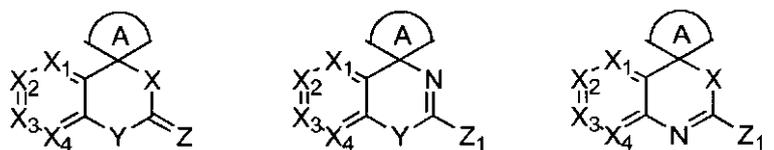
5 La actividad del compuesto 2 en la inhibición de PDE seleccionadas se describe en los ejemplos 1 y 2. La eficacia del compuesto 2 en el modelo de Parkinson de MPTP se describe en el ejemplo 7.

En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



La preparación de los compuestos anteriores se describe en los documentos EP 1454897, WO 2003/053975 y US 20050148604.

- 5 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos US 2002/0198198, WO 2002/076953, WO 2002/074754, WO 2006/092691, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4623-4626, y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4627-4631. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



10

Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

(a) X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

N, con la condición de que no más de dos de los grupos X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan simultáneamente un átomo de nitrógeno, o,

15 C-R₁, en el que R₁ se selecciona de:

Q₁, o

alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, estando estos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos Q₂;

20

el grupo X₅-R₅ en el que,

X₅ se selecciona de:

un enlace sencillo,

5 alquileno inferior, alquencileno inferior o alquinileno inferior; opcionalmente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, estando los átomos de carbono de estos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos, iguales o diferentes, seleccionados de SR₆, OR₆, NR₆R₇, =O, =S o =NR₆ en los que R₆ y R₇ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y,

10 R₅ se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente interrumpido con C(=O) o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquencilo opcionalmente interrumpido con C(=O) o con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, o un grupo bicíclico, estando estos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de Q₃, heteroarilo o alquilo inferior opcionalmente sustituido con Q₃;

en los que Q₁, Q₂ y Q₃ son iguales o diferentes y se seleccionan de:

15 hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, SO₃H, P(=O)(OH)₂, OR₂, OC(=O)R₂, C(=O)OR₂, SR₂, S(=O)R₂, NR₃R₄, Q-R₂, Q-NR₃R₄, NR₂-Q-NR₃R₄ o NR₃-Q-R₂, en los que Q se selecciona de C(=NR), C(=O), C(=S) o SO₂, R se selecciona de hidrógeno o alquilo inferior y R₂, R₃ y R₄ son iguales o diferentes y se seleccionan de:

hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente interrumpido con C(=O), (CH₂)_n-arilo, (CH₂)_n-heteroarilo, (CH₂)_n-cicloalquilo opcionalmente interrumpido con C(=O) o con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, en los que n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

20 estando estos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o varios grupos seleccionados de alquilo inferior, halógeno, CN, CH₃, SO₃H, SO₂CH₃, CF₃, C(=O)NHSO₂CH₃, OR₆, COOR₆, C(=O)R₆, NR₆R₇, C(=O)NR₆R₇ o SO₂NR₆R₇, en los que R₆ y R₇ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de OR, COOR o NRR₈, en los que R y R₈ son hidrógeno o alquilo inferior, y,

25 R₆ y R₇ y/o R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O), SO₂ o N, y que pueden estar sustituidos con,

un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, y que pueden estar sustituidos con un alquilo inferior, o,

30 un alquilo inferior opcionalmente sustituido con OR', NR'R", C(=O)NR'R" o COOR' en los que R' y R" son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo inferior opcionalmente sustituido con OR o COOR, en los que R es hidrógeno o alquilo inferior, y R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N; o,

35 (b) X es O, S o NR₉, en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, CN, OH, NH₂, alquilo inferior, alquencilo inferior o alquinilo inferior, estando estos grupos no sustituidos o sustituidos con cicloalquilo opcionalmente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquencilo opcionalmente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, arilo, heteroarilo, OR₁₀ o NR₁₀R₁₁ en los que R₁₀ y R₁₁ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

40 (c) Y se selecciona de O, S o N-R₁₂, en el que R₁₂ se selecciona de hidrógeno, CN, OH, NH₂, alquilo inferior, alquencilo inferior o alquinilo inferior, estando estos grupos no sustituidos o sustituidos con cicloalquilo opcionalmente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquencilo opcionalmente interrumpido con 1 o 2 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, arilo, heteroarilo, OR₁₀ o NR₁₀R₁₁ en los que R₁₀ y R₁₁ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

45 (d) Z se elige de CH-NO₂, O, S o NR₁₃ en el que R₁₃ se selecciona de hidrógeno, CN, OH, NH₂, arilo, heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalquencilo opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, C(=O)R₁₄, C(=O)NR₁₄R₁₅, OR₁₄, o, alquilo inferior, no sustituido o sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de OR₁₄ o NR₁₄R₁₅;

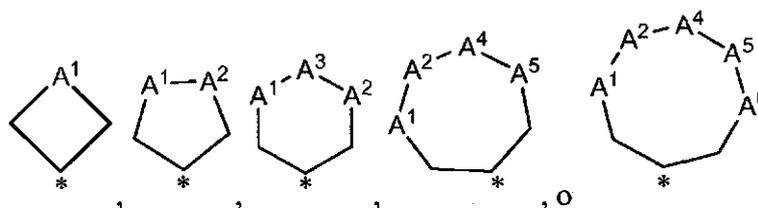
50 seleccionándose R₁₄ y R₁₅ independientemente de hidrógeno o alquilo inferior, o, R₁₄ y R₁₅, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos de O, S o N, y que puede estar sustituido con un alquilo inferior;

(e) Z₁ se elige de H, CH₃ o NR₁₆R₁₇ en el que R₁₆ y R₁₇ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, CN, arilo, heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O),

SO₂ o N, cicloalqueno opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, C(=O)R₁₄, C(=O)NR₁₄R₁₅, OR₁₄, o, alquilo inferior no sustituido o sustituido con uno o varios grupos seleccionados de OR₁₄ o NR₁₄R₁₅,

- 5 seleccionándose R₁₄ y R₁₅ de hidrógeno o alquilo inferior, y, R₁₄ y R₁₅ y/o R₁₆ y R₁₇, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos de O, S o N, y que pueden estar sustituidos con un alquilo inferior;

(f) A es un ciclo seleccionado de:



en los que

- 10 A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ y A₆ son iguales o diferentes y se seleccionan de O, S, C, C(=O), SO, SO₂ o NR₁₈ en el que R₁₈ se selecciona de hidrógeno, arilo, heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalqueno opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, alquilo inferior no sustituido o sustituido con arilo, heteroarilo, cicloalquilo
- 15 opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, cicloalqueno opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N, CN, NR₁₉R₂₀, C(=O)NR₁₉R₂₀, OR₁₉, C(=O)R₁₉ o C(=O)OR₁₉, en los que R₁₉ y R₂₀ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior;

* representa el átomo de carbono compartido entre el ciclo A y el ciclo de la cadena principal que contiene X y/o Y;

- 20 cada átomo de carbono del ciclo A no está no sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes, seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido con OR₂₁, NR₂₁R₂₂, COOR₂₁ o CONR₂₁R₂₂, halogenoalquilo inferior, CN, F, =O, SO₂NR₁₉R₂₀, OR₁₉, SR₁₉, C(=O)OR₁₉, C(=O)NR₁₉R₂₀ o NR₁₉R₂₀, en los que R₁₉ y R₂₀ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con OR₂₁, NR₂₁R₂₂, COOR₂₁ o CONR₂₁R₂₂, en los que R₂₁ y R₂₂ son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno o alquilo inferior, y, R₁₉ y R₂₀, y/o, R₂₁ y R₂₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un
- 25 anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;

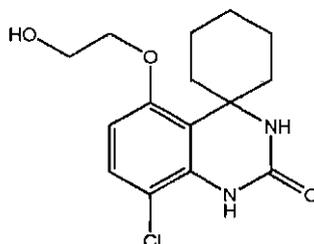
dos átomos del ciclo A, que no son adyacentes pueden estar unidos por 2, 3 o 4 átomos de carbono de la cadena, que puede estar interrumpida con 1 heteroátomo elegido de O, S o N; con la condición de que no más de dos de los grupos A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ y A₆ representen simultáneamente un heteroátomo; y

sus formas tautómeras, sus formas racémicas, sus isómeros y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

- 30 En relación con los compuestos anteriores, halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Los halógenos preferidos son F y Cl. El alquilo inferior incluye cadenas de carbonos lineales y ramificadas que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupo alquilo incluyen metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo. Alqueno inferior incluye radicales hidrocarbonados lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los ejemplos de dichos grupos alqueno son etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo y 3-hexen-1-ilo. Alquino inferior incluye radicales hidrocarbonados lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Los ejemplos de dichos grupos alquino son etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo y 3-pentin-1-ilo. Halogenoalquilo inferior incluye un alquilo inferior como se ha definido antes, sustituido con uno o varios halógenos. Un ejemplo de halogenoalquilo es trifluorometilo. Arilo se entiende que se refiere a un carbocido aromático que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo arilo es fenilo. Heteroarilo incluye
- 40 ciclos aromáticos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, de 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, S y N. Los grupos heteroarilo representativos tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en un anillo aromático de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de dichos grupos son tetrazol, piridilo y tienilo. El cicloalquilo representativo contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término "interrumpido" significa que en una cadena principal, un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo o un grupo como se define en la presente memoria. Por ejemplo, en "cicloalquilo o cicloalqueno opcionalmente interrumpido con C(=O) o con 1 heteroátomo elegido de O, S, S(=O), SO₂ o N", el término "interrumpido" significa que el C(=O) o un heteroátomo pueden sustituir a un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos de dichos grupos son morfolina o piperazina. Cicloalqueno incluye cicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene al menos un doble enlace. Los anillos heterocíclicos incluyen
- 50 heteroarilo como se ha definido antes y cicloalquilo o cicloalqueno, como se ha definido antes, interrumpido con 1, 2 o 3 heteroátomos elegidos de O, S, S(=O), SO₂ o N. Los sustituyentes bicíclicos se refieren a dos ciclos, que son

iguales o diferentes y que se eligen de arilo, anillo heterocíclico, cicloalquilo o cicloalqueno, condensados entre sí para formar dichos sustituyentes bicíclicos. Un ejemplo de un sustituyente bicíclico es indolilo.

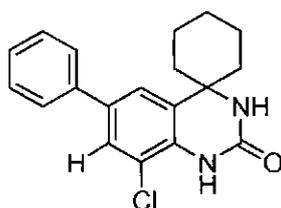
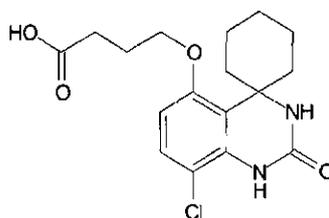
En un caso, un inhibidor de PDE7 útil en los métodos descritos en la presente memoria tiene la fórmula:



Compuesto 3.

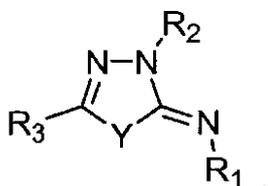
- 5 La actividad del compuesto 3 en la inhibición de PDE seleccionadas se describe en los ejemplos 1 y 2. La eficacia del compuesto 3 en el modelo de Parkinson de MPTP se describe en el ejemplo 7.

En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



- 10 La preparación de los compuestos anteriores se describe en los documentos US 2002/0198198, WO 2002/076953, WO 2002/074754, WO 2006/092691, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4623-4626 y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4627-4631.

- 15 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos EP 1193261, WO 2002/28847, US 20030045557, patente de EE.UU. nº 7.122.565, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4607-4613; y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4615-4621. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

Y es S u O;

5 R_1 es alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocido, arilo o un grupo policíclico; cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos X_1-R_4 , iguales o diferentes, en el que X_1 es un enlace sencillo, alquileno inferior, alquenileno C_2-C_6 , cicloalquileno, arileno o heterociclo divalente y R_4 es:

(1) H, =O, NO_2 , CN, halógeno, halogenoalquilo inferior, alquilo inferior, ácido carboxílico bioisótero;

(2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5 , SOR_5 , SO_3R_5 , SR_5 , OR_5 ;

10 (3) $C(=O)NR_7R_8$, $C(=S)NR_7R_8$, $C(=CH-NO_2)NR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_7R_8$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_7R_8$, $C(=NR_7)NHR_8$, $C(=NR_7)R_8$, $C(=NR_9)NHR_8$, $C(=NR_9)R_8$, $SO_2NR_7R_8$ o NR_7R_8 , en donde R_7 y R_8 son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5 , R_6 , $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5 , $C(=NR_9)NHR_{10}$, $C(=NR_9)R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$ o $C(=S)NR_9R_{10}$;

R_2 es alquilo inferior, alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocido, arilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

(1) H, ácido carboxílico bioisótero, halogenoalquilo inferior, halógeno,

15 (2) $COOR_5$, OR_5 , SO_2R_5 ,

(3) $SO_2NR_{11}R_{12}$, $C(=O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}R_{12}$, en donde R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5 , R_6 , $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5 , $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

20 R_3 es $X_2-R'_3$, en donde X_2 es un enlace sencillo, o un grupo seleccionado de alquileno C_1-C_4 , alquenileno C_2-C_6 , alquinileno C_2-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y que se seleccionan de:

(1) H, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 , arilo, heterociclo, =O, CN,

(2) OR_5 , $=NR_5$; o

25 (3) $NR_{13}R_{14}$, en donde R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan de R_5 , R_6 , $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5 , $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$;

R'_3 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo o un grupo policíclico; cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos X_3-R_{17} en donde X_3 es un enlace sencillo, alquileno inferior, alquenileno C_2-C_6 , alquinileno C_2-C_6 , cicloalquileno, arileno, heterociclo divalente, o un grupo policíclico divalente, y, R_{17} es:

(1) H, =O, NO_2 , CN, halogenoalquilo inferior, halógeno, ácido carboxílico bioisótero, cicloalquilo,

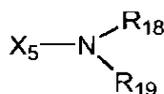
30 (2) $COOR_5$, $C(=O)R_5$, $C(=S)R_5$, SO_2R_5 , SOR_5 , SO_3R_5 , SR_5 , OR_5 ;

(3) $C(=O)NR_{15}R_{16}$, $C(=S)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-CN)NR_{15}R_{16}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_{15}R_{16}$, $C(=CH-NO_2)NR_{15}R_{16}$, $SO_2NR_{15}R_{16}$, $C(=NR_{15})NHR_{16}$, $C(=NR_{15})R_{16}$, $C(=NR_9)NHR_{16}$, $C(=NR_9)R_{16}$ o $NR_{15}R_{16}$, en donde R_{15} y R_{16} son iguales o diferentes y se seleccionan de OH, R_5 , R_6 , $C(=O)NR_5R_6$, $C(=O)R_5$, SO_2R_5 , $C(=S)NR_9R_{10}$, $C(=CH-NO_2)NR_9R_{10}$, $C(=N-CN)NR_9R_{10}$, $C(=N-SO_2NH_2)NR_9R_{10}$, $C(=NR_9)NHR_{10}$ o $C(=NR_9)R_{10}$,

35 (4) heterocido opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R_5 ;

en donde R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo inferior, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , X_4 -cicloalquilo X_4 -cicloalquenilo, X_4 -arilo, X_4 -heterociclo o X_4 -grupo policíclico, en donde X_4 es un enlace sencillo, alquileno inferior o alquenileno C_2-C_6 ; cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan de halógeno, =O, $COOR_{20}$, CN, OR_{20} , O-alquilo inferior opcionalmente sustituido con OR_{20} , $C(=O)$ -alquilo inferior, halogenoalquilo inferior,

40

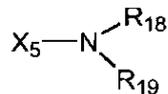


en el que X_5 es un enlace sencillo o alquileno inferior y R_{18} , R_{19} y R_{20} , son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

45 X_6 -heterociclo, X_6 -arilo, X_6 -cicloalquilo, X_6 -cicloalquenilo o X_6 -grupo policíclico, en donde X_6 es un enlace sencillo o alquileno inferior, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos, iguales o diferentes,

seleccionados de halógenos, COOR₂₁, OR₂₁ o (CH₂)_nNR₂₁R₂₂, en los que n es 0, 1 o 2, y R₂₁ y R₂₂ son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

R₉ se selecciona de H, CN, OH, alquilo inferior, O-alquilo inferior, arilo, heterociclo, SO₂NH₂ o



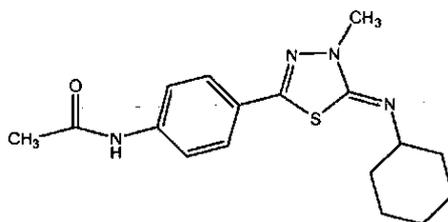
5 en el que X₅ es un enlace sencillo o alquileo inferior y R₁₈ y R₁₉ son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo inferior;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo inferior, ciclopropilo o heterociclo;

o sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 En relación con los compuestos anteriores, arilo se refiere a un carbocido insaturado, que comprende exclusivamente átomos de carbono en la estructura cíclica, el número de los cuales es entre 5 y 10, que incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo. Heterociclo se refiere a un monociclo no saturado o saturado que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono en la estructura cíclica y al menos un heteroátomo en la estructura cíclica, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los heterociclos adecuados incluyen morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirimidinilo, 2- y 3-furanilo, 2- y 3-tienilo, 2- y 3-piridilo, 2- y 3-piraniilo, hidroxipiridilo, pirazolilo, isoxazolilo, tetrazol, imidazol, triazol y similares. Los grupos policíclicos incluyen al menos dos ciclos, iguales o diferentes, seleccionados de grupos arilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno condensados entre sí para formar dicho grupo policíclico tal como 2- y 3-benzotienilo, 2- y 3-benzofuranilo, 2-indolilo, 2- y 3-quinolinilo, acridinilo, quinazolinilo, indolilo benzo[1,3]dioxolilo y 9-tioxantano. Grupos bicíclicos se refiere a dos ciclos, que son iguales o diferentes y que se eligen de arilo, heterociclo, cicloalquilo o cicloalqueno, condensados entre sí para formar dichos grupos bicíclicos. Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Alquilo inferior se refiere a un alquilo que es lineal o ramificado y contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, n-butilo, pentilo, hexilo y similares. Alqueno se refiere a una cadena de átomos de carbono lineal o ramificada, insaturada, que comprende uno o varios dobles enlaces, preferiblemente uno o dos dobles enlaces. Alquino se refiere a una cadena de átomos de carbono lineal o ramificada, insaturada, que comprende uno o varios triples enlaces, preferiblemente uno o dos triples enlaces. Halogenoalquilo inferior se refiere a un alquilo inferior sustituido con uno o varios halógenos; los grupos halogenoalquilo inferior preferidos incluyen grupos perhalogenoalquilo tales como CF₃. Cicloalquilo se refiere a monocarbocido saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono; incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cicloalqueno se refiere a monocarbociclo insaturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalqueno adecuado son 3-ciclohexeno y 3-ciclohepteno. Ácido carboxílico bioisótero tiene el significado clásico; los ácidos carboxílicos bioisóteros comunes son tetrazole-5-ilo, C(=O)N(H)OH, isoxazol-3-ilo, hidroxitiadiazolilo, sulfonamido, sulfonilcarboxamido, ácido fosfónico, fosfonamido, ácido fosfínico, ácidos sulfónicos, acil-sulfonamido, mercaptoazol, acil-cianamidas.

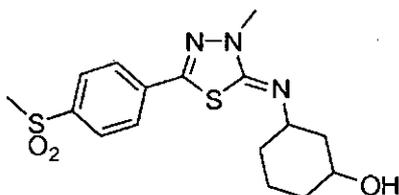
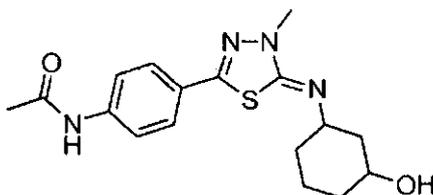
35 En un caso, un inhibidor de PDE7 útil en los métodos descritos en la presente memoria tiene la fórmula:



Compuesto 4.

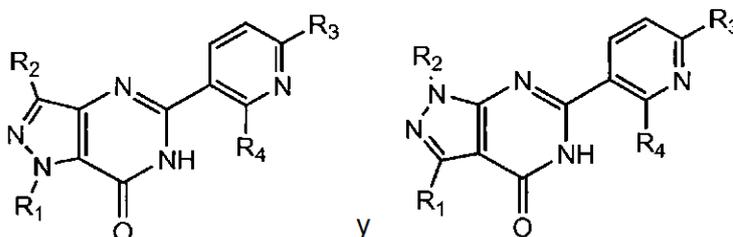
La actividad del compuesto 4 en la inhibición de varias PDE se describe en los ejemplos 1 y 2. La eficacia del compuesto 4 en el modelo de Parkinson de MPTP se describe en el ejemplo 7.

En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



5 La preparación de los compuestos anteriores se describe en los documentos EP 1193261, WO 02/28847, US 20030045557, patente de EE.UU. nº 7.122.565, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4607-4613; y *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 4615-4621.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos WO 2004/111054, US 20060128728 y US 20070270419. En un caso los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



10 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido o grupo terc-butilo;

R₂ es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₃;

R₃ es un grupo: NR₅R₆, C(=O)R₇ o S(O)₀₋₂R₈;

15 R₄ es un átomo de hidrógeno o grupo alcoxilo C₁₋₃ que no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de flúor;

R₅ y R₆ son, iguales o diferentes entre sí, un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, grupo acilo sustituido o no sustituido, grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido y anillo de heterocicloalquilo sustituido o no sustituido formado con un átomo de nitrógeno que está unido a R₅ y R₆;

20 R₇ es un grupo: OR₉ o NR₅R₆;

R₈ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo: NR₅R₆, grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido o grupo arilo sustituido o no sustituido;

R₉ es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

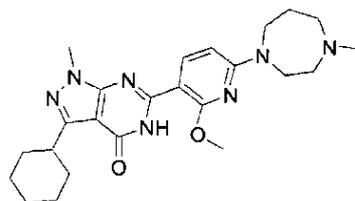
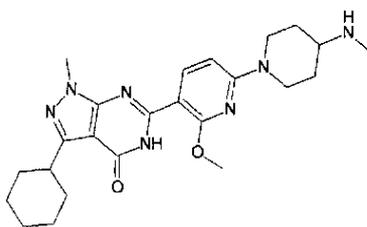
o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

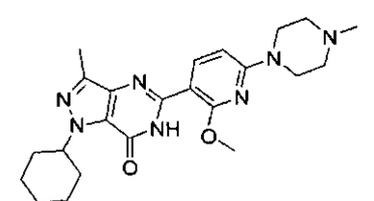
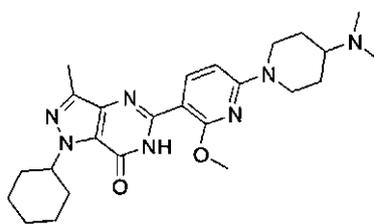
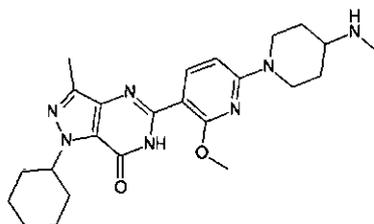
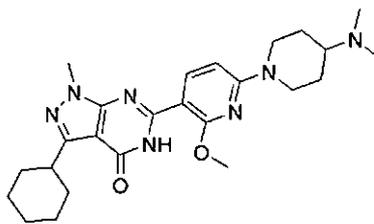
25 En relación con los compuestos anteriores, la expresión "grupo alquilo C₁₋₃" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₈" incluye un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. La expresión "grupo heterocicloalquilo" es grupo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene los mismos o diferentes 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, y los ejemplos pueden

30 incluir pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo y

azetidínico. La expresión "grupo alcoxi C₁-C₃" significa grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. La expresión "grupo acilo" significa grupo acilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "grupo arilo" es grupo fenilo, naftilo, bifenilo, que tiene de 6 a 12 átomos de carbono y la expresión "grupo heteroarilo" es grupo monocíclico o policíclico de 5 a 7 miembros que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y los mismos o diferentes 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos incluyen pirrol, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazolilo, piridazinilo y pirimidinilo. Los ejemplos de sustituyente adecuado del "grupo alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido" incluyen grupo hidroxilo y átomo de halógeno, y los ejemplos de sustituyente adecuado del "grupo acilo sustituido o no sustituido" incluyen átomo de halógeno y grupo nitro. Además, los ejemplos de sustituyente adecuado del "grupo arilo sustituido o no sustituido" incluyen alquilo C₁-C₃, átomo de halógeno, grupo amino, acilo grupo, grupo amida, grupo hidroxilo, grupo acilamino, grupo carboxilo y grupo sulfonylo. Los ejemplos de sustituyente adecuado del "grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido" es alquilo C₁-C₃, grupo hidroxilo y grupo oxo y los ejemplos de sustituyente adecuado del "grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido" pueden incluir grupo carboxi, grupo acilo, grupo alcoxi, grupo amino, grupo alquilamino, grupo acilamino, grupo hidroxilo, grupo oxo, grupo etilendioxo, grupo metilo, grupo etilo y grupo hidroxietilo.

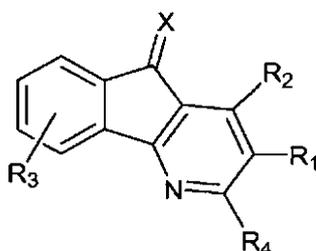
En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:





La preparación de los compuestos anteriores se describe en los documentos WO 2004/111054, US 20060128728 y US 20070270419.

- 5 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. n° 6.903.109, documentos US 20040082578, WO 2003/088963 y US 20060154949. En un caso los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

- 10 (a) R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

(i) COR₅, en donde R₅ se selecciona de H, alquilo C₁₋₈ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; en donde los sustituyentes en el grupo alquilo, arilo y arilalquilo se seleccionan de alcoxi C₁₋₈, fenilacetiloxi, hidroxilo, halógeno, p-tosiloxi, mesiloxi,

amino, ciano, carboalcoxi o $NR_{20}R_{21}$, en donde R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C_{3-7} , bencilo o arilo;

(ii) $COOR_6$, en donde R_6 se selecciona de H, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; en donde los sustituyentes en el grupo alquilo, arilo y arilalquilo se seleccionan de alcoxi C_{1-8} , fenilacetiloxi, hidroxil, halógeno, p-tosiloxi, mesiloxi, amino, ciano, carboalcoxi o $NR_{20}R_{21}$, en donde R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C_{3-7} , bencilo o arilo;

(iii) ciano;

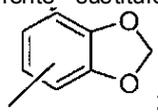
(iv) una lactona o lactama formada con R_4 ;

(v) $CONR_7R_8$ en donde R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C_{3-7} , trifluorometilo, hidroxil, alcoxi, acilo, alquilcarbonilo, carboxilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alcoxi, acilo, alquilcarbonilo, carboxilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sustituidos con carboxilo, alquilo arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, hidroxil, tiol, alcoxi o arilalquilo;

o R_7 y R_8 considerados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo o heteroarilo;

(vi) un éster carboxílico o ácido carboxílico bioisómero incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos;

(b) R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente



sustituido, en donde el heterociclilo es 1,3-dioxolano o furano o R_2 es

(c) R_3 es de 1 a 4 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-8} , ciano, carboalcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, alquilsulfonilo C_{1-8} , halógeno, nitro, hidroxil, trifluorometoxi, carboxilato C_{1-8} , arilo, heteroarilo y heterociclilo;

(ii) $NR_{10}R_{11}$ en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , carboxialquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, o R_{10} y R_{11} considerados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo o heteroarilo;

(iii) $NR_{12}COR_{13}$ en donde R_{12} se selecciona de hidrógeno o alquilo y R_{13} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi C_{1-3} , carboxialquilo, $R_{30}R_{31}N(CH_2)_p$, $R_{30}R_{31}NCO(CH_2)_p$, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterociclilo, o R_{12} y R_{13} considerados junto con el grupo carbonilo forman un grupo heterociclilo que contiene carbonilo, en donde R_{30} y R_{31} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo y alcoxi, y p es un número entero 1-6, en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con carboxilo, alquilo, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, hidroxil, tiol, alcoxi o arilalquilo;

(d) R_4 se selecciona del grupo que consiste en (i) hidrógeno, (ii) alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificada, (iii) bencilo, y (iv) $NR_{13}R_{14}$, en donde R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; en donde los grupos alquilo C_{1-3} y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-8} , ciano, carboalcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, alquilsulfonilo C_{1-8} , halógeno, nitro, hidroxil, trifluorometoxi, carboxilato C_{1-8} , amino, $NR_{13}R_{14}$, arilo y heteroarilo; y

(e) X se selecciona de S y O;

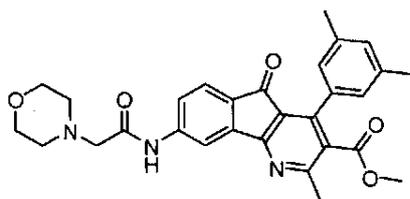
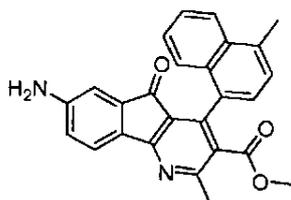
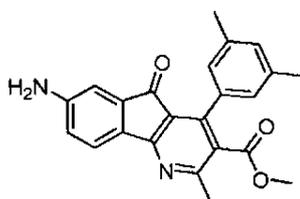
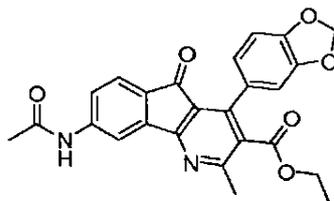
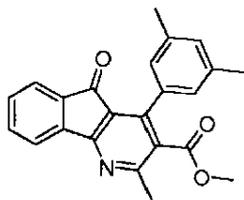
y sus formas de sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables.

En un caso alternativo, R_1 , R_3 y R_4 son como antes, y R_2 es $NR_{15}R_{16}$, donde R_{15} y R_{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo y heterociclilo, o R_{15} y R_{16} considerados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo o heteroarilo.

En relación con los compuestos anteriores, "alquilo" se refiere a alquilo de cadena lineal, cíclica o ramificada. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos tales como halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo C_{1-C_8} , alcoxi C_{1-C_8} , alquiltio C_{1-C_8} , (alquil C_{1-C_8})-amino, di(alquil C_{1-C_8})-amino, (mono-, di-, tri-

y per-)halogenoalquilo, formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, (alquil C₁-C₈)-CO-O-, (alquil C₁-C₈)-CO-NH-, carboxamida, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, tiol, arilo, aril(C₁-C₈)alquilo heterocíclico y heteroarilo. El término "bioisómero" se define como "grupos o moléculas que tienen propiedades químicas y físicas que producen propiedades biológicas ampliamente similares." (*Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, M. E. Wolff, ed. 5ª edición, Vol. 1, 1995, Pág. 785). El término "alilo" como se usa en la presente memoria, sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa un radical orgánico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (de cadena lineal o ramificada) derivado de un ácido orgánico por eliminación del grupo hidroxilo. "Ariilo" o "Ar," usado solo o como parte de un grupo sustituyente, es un radical aromático carbocíclico incluyendo, pero no limitado a fenilo, 1- o 2-naftilo y similares. El radical aromático carbocíclico puede estar sustituido por sustitución independiente de 1 a 5 de los átomos de hidrógeno del mismo por halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, (alquil C₁-C₈)-amino, di(alquil C₁-C₈)amino, (mono-, di-, tri- y per-)halogenoalquilo, formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, (alquil C₁-C₈)-CO-O-, (alquil C₁-C₈)-CO-NH- o carboxamida. Los radicales arilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, toliilo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y similares. El término "heteroarilo" se refiere a un radical cíclico, completamente insaturado que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales un átomo del anillo se selecciona de S, O y N; 0-2 átomos del anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de S, O y N; y el resto de los átomos del anillo son carbono. El radical puede estar unido al resto de la molécula por cualquiera de los átomos del anillo. Los términos "heterociclo," "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico total o parcialmente saturado, opcionalmente sustituido, que es, por ejemplo, un sistema anular monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

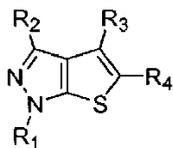
En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



La preparación de los compuestos anteriores se describe en la patente de EE.UU. nº 6.903.109, documentos US 20040082578, WO 2003/088963 y US 20060154949.

- 5 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. 6.958.328, documentos WO 2002/085894 y US 20030212089. Estos inhibidores de PDE7 tienen la misma fórmula que las descritas antes (p. ej., patente de EE.UU. nº 6.903.109), excepto que R₁ no es un éster carboxílico o ácido carboxílico bioisómero. La preparación de estos compuestos se describe en la patente de EE.UU. nº 6.958.328, documentos US 20030212089
- 10 y WO 2002/085894.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos WO 2006/004040 y EP 1775298. En un caso los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ es grupo alquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, o grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido (p. ej., ciclohexilo, cicloheptilo o tetrahidropiraniilo);

5 R₂ es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido (p. ej., metilo);

R₃ es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o un átomo de halógeno; y

R₄ es grupo arilo sustituido o no sustituido, grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo CONR₅R₆ o CO₂R₇,

10 en donde R₅ y R₆ son, iguales o diferentes entre sí, un átomo de hidrógeno; grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, grupo arilo sustituido o no sustituido, grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo NR₇COR₈, COR₈, NR₉R₁₀; grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido; grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; grupo arilo sustituido o no sustituido; grupo heteroarilo sustituido o no sustituido; o grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en los que el anillo se forma junto con el átomo de nitrógeno que une R₅ y R₆;

en donde R₇ es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido;

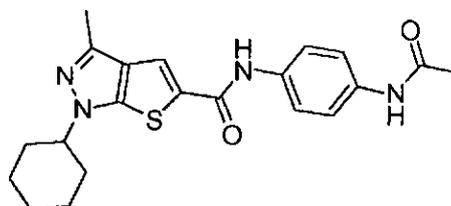
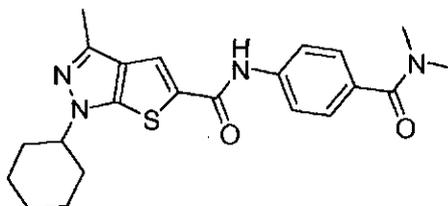
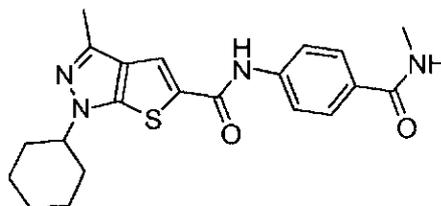
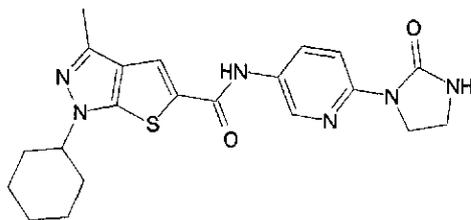
en donde R₈ es grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo OH, OR₇ o NR₉R₁₀;

20 en donde R₉ y R₁₀ son, iguales o diferentes entre sí, un átomo de hidrógeno; grupo alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; un grupo SO₂R₇ o grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en el que el anillo se forma junto con el átomo de nitrógeno que une R₅ y R₆;

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

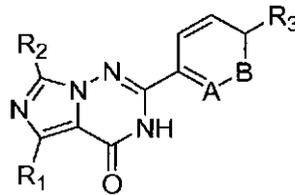
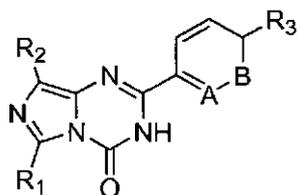
25 En relación con los compuestos anteriores, la expresión "grupo cicloalquilo" significa grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. La expresión "grupo heterocicloalquilo" puede ser grupo heterocíclico monocíclico o policíclico de 3 a 7 miembros que contiene los mismos o diferentes de 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. La expresión "grupo arilo" puede ser grupo hidrocarbonado aromático, que consiste en anillo monobencénico, o anillo de benceno de unión o condensado, tal como fenilo, naftilo, bifenilo y similares; un grupo bicíclico o tricíclico, que consiste en anillo de benceno condensado con cicloalquilo o anillo heterocíclico, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidroindeno, indolina, cumarona, y similares. La expresión "grupo heteroarilo" puede ser grupo heteroarilo monocíclico de 5 a 7 miembros o grupo heteroarilo policíclico, y que tiene de 2 a 8 átomos de carbono con 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, en el que el grupo heteroarilo policíclico tiene el sistema anular condensado entre sí por el mismo o diferente anillo de benceno o heteroarilo monocíclico; o el grupo policíclico que consiste en grupo heteroarilo condensado con cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo. Los ejemplos de sustituyente adecuado de la presente invención pueden incluir grupo alquilo C₁₋₈ de cadena lineal, ramificada o cíclica, que puede estar sustituido con uno o más de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metoximetilo, hidroximetilo, trifluorometilo, grupo alcoxi C₁₋₃, átomo de halógeno y grupo hidroxilo; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo alcoxi sustituido o no sustituido tal como grupo metoxi, etoxi; grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ o grupo acilo tal como amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, acilamino y similares; grupo carboxílico; grupo éster sustituido o no sustituido; grupo fosfato; grupo sulfónico; grupo arilo sustituido o no sustituido; grupo heteroarilo sustituido o no sustituido; grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado que puede estar sustituido; grupo carbamoilo sustituido o no sustituido; grupo amida sustituido o no sustituido; grupo tioamida sustituido o no sustituido; átomo de halógeno; grupo nitro; grupo sulfona sustituido o no sustituido; grupo sulfonamida sustituido o no sustituido; grupo oxo; grupo urea sustituido o no sustituido; grupo alqueno de cadena lineal, ramificada o cíclica, tal como etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares.

En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



La preparación de los compuestos anteriores se describe en los documentos EP 1775298 y WO 2006/004040.

- 5 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos WO 2004/111053 y US 20060128707. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

A es N o CR₄;

- 10 B es N o CH;

R₁ es grupo cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido o grupo terc-butilo;

R₂ es un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₆;

R₃ es un átomo de hidrógeno; nitro grupo; grupo ciano; un átomo de halógeno; grupo heteroarilo; grupo alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; grupo alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido; grupo heterocicloalquilo saturado o

insaturado que está sustituido o no sustituido; un grupo: NR_5R_6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, SO_2R_7 , OR_8 , NR_8COR_7 , $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_7$;

R_4 es un átomo de hidrógeno o grupo alcoxi C_{1-3} que no está sustituido o está sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 R_5 y R_6 son, iguales o diferentes entre sí, un átomo de hidrógeno; grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; grupo acilo sustituido o no sustituido; o grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

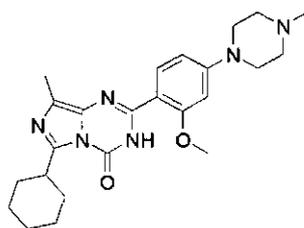
R_7 es un átomo de hidrógeno; grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; OH; OR_8 o NR_5R_6 ;

R_8 es un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; o grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

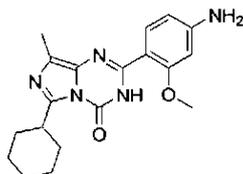
10 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En relación con los compuestos anteriores, la expresión "grupo alquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y la expresión "grupo alqueno C_{2-6} " se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. La expresión "grupo heterocicloalquilo" es grupo heterocíclico de 3 a 7 miembros que contiene los mismos o diferentes de 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, y los ejemplos pueden incluir piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, morfolinilo, azetidino y homopiperazinilo. La expresión "grupo heteroarilo" es grupo monocíclico o policíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 2 a 8 átomos de carbono y los mismos o diferentes de 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos incluyen pirrol, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazolilo, piridazinilo y pirimidinilo. El "átomo de halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos del sustituyente adecuado de "grupo alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido", "grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido", "grupo alqueno sustituido o no sustituido", "grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido" y "grupo acilo sustituido o no sustituido" incluyen un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo alcoxi tal como metoxi y etoxi; grupo amino sustituido o no sustituido tal como amino, metilamino, etilamino y dimetilamino; grupo acilo sustituido o no sustituido tal como acetilo y propionilo; grupo arilo sustituido o no sustituido; grupo heteroarilo sustituido o no sustituido; grupo heterocicloalquilo saturado o insaturado que está sustituido o no sustituido; grupo carbamilo sustituido o no sustituido; grupo amida sustituido o no sustituido; átomo de halógeno; grupo nitro; grupo sulfona sustituido o no sustituido; grupo oxo; grupo urea; un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada o cíclico que está sustituido o no sustituido tal como etenilo, propenilo y ciclohexenilo.

En otros casos, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



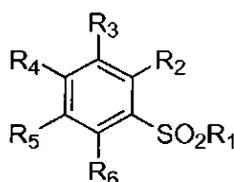
35



La preparación de los compuestos anteriores se describe en los documentos US 20060128707 y WO 2004/111053.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. n° 6.617.357, US 20020156064 y *Molecular Pharmacology*, 66:1679-1689, 2004. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:

40



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ es NR_aR_b donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo C₁₋₆, o representan un anillo de 5 a 7 miembros compuestos de carbonos o carbonos y uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N o S;

- 5 R₂ es H, alquilo C₁₋₈, alquil(C₁₋₃)-Ar, alquil(C₁₋₃)-cicloalquilo(C₃₋₆), alquenilo C₂₋₈, alquenil(C₂₋₄)-Ar o alquenil(C₂₋₄)-cicloalquilo(C₃₋₆) en donde Ar es fenilo sustituido o no sustituido;

R₃ es NO₂, halógeno, CN, C(O)OR₇, COR₁ o NR_aR_b donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo C₁₋₆;

R₄ es H, O-alquilo C₁₋₆, halógeno, C(O)NR_aR_b, C(O)OR₇, alquilo C₁₋₈, OCHF₂, CH₂OR₈, O-alquil(C₁₋₃)-Ar o CH₂NHC(O)CH₃;

- 10 R₅ es H, halógeno o alquilo;

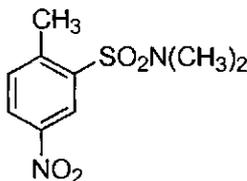
R₆ es alquilo C₁₋₈, O-alquilo C₁₋₄ o halógeno;

R₇ es hidrógeno o un grupo que forma éster o amida;

R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

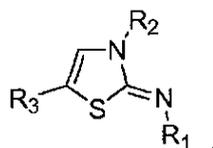
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 15 En un caso, un inhibidor de PDE7 útil en los métodos de la invención tiene la fórmula:



La preparación de los compuestos anteriores se describe en la patente de EE.UU. n° 6.617.357, US 20020156064 y *Molecular Pharmacology*, 66:1679-1689, 2004.

- 20 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. n° 6.852.720, EP 1 348 433 y WO 2003/082277. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

- 25 R₁ es un grupo seleccionado de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, oxo, NR₄R₅, CO₂R₄, CONR₄R₅, OR₄, S(O)_nR₄, S(O)_nNR₄R₅, tetrazolilo y alquilo (C₁₋₆) que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de OR₄, NR₄R₅ y CO₂R₄; en donde n es un número entero de 0 a 2 inclusive, R₄ y R₅
- 30 son iguales o diferentes e independientemente entre sí son un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula X₁-R_a, en donde X₁ es un enlace sencillo o un grupo alquilenilo (C₁₋₆), y R_a es un grupo seleccionado de alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

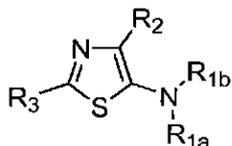
R₂ es un grupo seleccionado de alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), arilo y cicloalquilo,

5 R_3 es un grupo seleccionado de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, oxo, alquilo (C_{1-C_6}), OR_6 , NR_6R_7 , COR_6 , CO_2R_6 , $CONHOH$, $CONR_6R_7$, $S(O)_mR_6$, $S(O)_mNR_6R_7$, NR_6COR_7 , $NR_6SO_2R_7$, $N(SO_2R_7)_2$, $NR_6CONR_7R_8$, $C(=NCN)NR_6R_7$, $NR_6C(=NCN)NR_5R_7$ y tetrazolio opcionalmente sustituido con un alquilo (C_{1-C_4}) en donde m es un número entero de 0 a 2 inclusive, R_6 y R_7 son iguales o diferentes, e independientemente entre sí son un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula X_2R_b , en donde X_2 es un enlace sencillo o un grupo alquileo (C_{1-C_6}), R_b es un grupo seleccionado de alquilo (C_{1-C_6}), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, alcoxi (C_{1-C_6}), alquilo (C_{1-C_6}), amino, monoalquil(C_{1-C_6})-amino, dialquil(C_{1-C_6})-amino (siendo cada alquilamino igual o diferente, independientemente entre sí), carboxi, alcoxi(C_{1-C_6})-carbonilo y bencilo, y R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-C_6});

10 una de sus formas racémicas, uno de sus isómeros, uno de sus N-óxidos, o una de sus sales de ácido o base farmacéuticamente aceptable.

15 La preparación de los compuestos anteriores se describe en la patente de EE.UU. n° 6.852.720, documentos EP 1348433 y WO 2003/082277.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. n° 6.753.340, documentos US 20030191167, EP 1348701 y WO 2003/082839. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



20 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R_{1a} es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo (C_{1-C_6}) y aril-alquilo(C_{1-C_6}),

25 R_{1b} es un grupo seleccionado de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de halógeno, trifluorometilo, nitro, ciano, oxo, NR_4R_5 , CO_2R_4 , $CONR_4R_5$, OR_4 , $S(O)_nR_4$, $S(O)_nNR_4R_5$, tetrazolio y alquilo (C_{1-C_6}) que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de OR_4 , NR_4R_5 y CO_2R_4 , en donde n es un número entero de 0 a 2 inclusive, R_4 y R_5 son iguales o diferentes e independientemente entre sí son un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula X_1R_a , en donde X_1 es un enlace sencillo o un grupo alquileo (C_{1-C_6}), y R_a es un grupo seleccionado de alquilo (C_{1-C_6}), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo,

30 R_2 es un grupo seleccionado de alquilo (C_{1-C_6}), alqueno (C_{2-C_6}), alquino (C_{2-C_6}), arilo y cicloalquilo,

35 R_3 es un grupo seleccionado de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, oxo, alquilo (C_{1-C_6}), OR_6 , NR_6R_7 , COR_6 , CO_2R_6 , $CONHOH$, $CONR_6R_7$, $S(O)_mR_6$, $S(O)_mNR_6R_7$, NR_6COR_7 , $NR_6SO_2R_7$, $N(SO_2R_7)_2$, $NR_6CONR_7R_8$, $C(=N-CN)NR_6R_7$, $NR_6C(=N-CN)NR_6R_7$ y tetrazolio opcionalmente sustituido con un alquilo (C_{1-C_4}) en donde m es un número entero de 0 a 2 inclusive, R_6 y R_7 son iguales o diferentes e independientemente entre sí son un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula X_2R_b , en donde X_2 es un enlace sencillo o un grupo alquileo (C_{1-C_6}), R_b es un grupo seleccionado de alquilo (C_{1-C_6}), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre sí de hidroxilo, alcoxi (C_{1-C_6}), alquilo (C_{1-C_6}), amino, monoalquil(C_{1-C_6})-amino, dialquil(C_{1-C_6})-amino (siendo cada alquilamino igual o diferente, independientemente entre sí), carboxi, alcoxi(C_{1-C_6})-carbonilo y bencilo, y R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_{1-C_6}); o

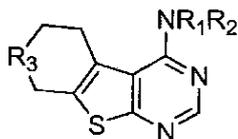
una de sus formas racémicas, uno de sus isómeros, uno de sus N-óxidos, o una de sus sales de ácido o base farmacéuticamente aceptable.

45 La preparación de estos compuestos se describe en la patente de EE.UU. n° 6.753.340, documentos US 20030191167, EP 1348701 y WO 2003/082839.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. n° 6.849.638, documentos US 20030119829 y WO 2002/088138.

50

En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

5 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterociclo totalmente saturado de 2-6 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono, o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1, 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y R_4 - R_5 o R_1 y R_2 se combinan para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado de 5-7 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en NH, NR_8 , S y O, o se combinan para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo insaturado de 5-7 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, S y O,

25 en donde dicho anillo saturado o insaturado puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterociclo totalmente saturado de 2-6 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O, halógeno, halogenoalquilo de 1-2 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado y R_9 - R_{10} ; o

R_1 y R_2 se combinan para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado bicíclico de 8-10 miembros;

30 R_3 se selecciona del grupo que consiste en NH, S, $S(=O)_2$ y O;

R_4 se selecciona de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquino de 2-8 átomos de carbono, $C(=C)$, $S(=O)_2$ y $C(=O)O$;

35 R_5 se selecciona de hidrógeno, OH, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquino de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterociclo totalmente saturado de 2-6 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O y NR_6R_7 ,

45 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono y alquino de 2-8 átomos de carbono, o R_6 y R_7 se combinan junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo insaturado de 5-7 miembros, que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O, o para formar un anillo saturado de 5-7 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de NH, S y O;

R_8 se selecciona de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquino de 2-8 átomos de carbono, R_{11} - R_{12} , cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterociclo totalmente saturado de 2-6 átomos de

carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R₉ se selecciona de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alqueno de 2-8 átomos de carbono y alquino de 2-8 átomos de carbono,

R₁₀ se selecciona de OH, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

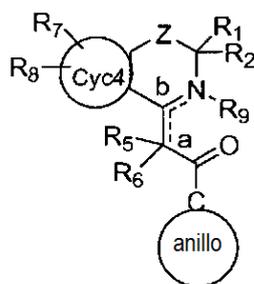
R₁₁ se selecciona de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alqueno de 2-8 átomos de carbono y alquino de 2-8 átomos de carbono; y

R₁₂ se selecciona de cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterociclo totalmente saturado de 2-6 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

y una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La preparación de estos compuestos se describe en la patente de EE.UU. nº 6.849.638, documentos US 20030119829 y WO 2002/088138.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos US 2005222138 y WO 2003/064389. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ y R₂ son cada uno independientemente, (1) átomo de hidrógeno o (2) alquilo C₁₋₈ o

R₁ y R₂ se pueden considerar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar Cyc1,

en donde R₁ y R₂ no representan átomo de hidrógeno al mismo tiempo;

Z es (1) CR₃R₄, (2) O, (3) S o (4) un enlace;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente, (1) átomo de hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₈, (3) alcoxi C₁₋₈ o (4) hidroxí, o

5 R₃ y R₄ se pueden considerar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar Cyc1 o C(O);

R₅ y R₆ son cada uno independientemente, (1) átomo de hidrógeno o (2) alquilo C₁₋₈, o

R₅ y R₆ se pueden considerar junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar Cyc1;

10 Cyc1, que está representado por R₁ y R₂, R₃ y R₄, R₅ y R₆ es, cada uno independientemente, (1) cicloalquilo C₃₋₁₀, o (2) heterociclo monocíclico de 3-10 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y Cyc1 puede estar sustituido con R₁₀;

R₁₀ es (1) alquilo C₁₋₈, (2) alcoxi C₁₋₈, (3) hidroxí, (4) COOR₁₁, (5) oxo, (6) SO₂R₁₂ o (7) COR₁₃;

R₁₁ es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₁₂ y R₁₃ son (1) alquilo C₁₋₈, o (2) fenilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₈;

15 R₇ y R₈ son cada uno independientemente, (1) átomo de hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₈, (3) alcoxi C₁₋₈, (4) hidroxí, (5) ciano, (6) átomo de halógeno, (7) COOR₁₄, (8) CONR₁₅R₁₆, (9) Cyc2, (10) alqueno C₂₋₈, (11) alquino C₂₋₈, (12) NR₅₁R₅₂, (13) nitro, (14) formilo, (15) acilo C₂₋₈, (16) alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxí, alcoxi C₁₋₈, Cyc2, NR₅₁R₅₂ o NR₅₃-Cyc2, (17) NR₅₄COR₅₅, (18) NR₅₆SO₂R₅₇, (19) SO₂NR₅₈R₅₉, (20) alqueno C₂₋₈ sustituido con COOR₁₄, (21) CH=N-OH, (22) (alquilo C₁₋₈)-NR₆₀-(alqueno C₁₋₈)-R₆₁, (23) alquilo C₁₋₈, (24) alquilo C₁₋₈ sustituido con 1-3 átomos de halógeno, (25) alcoxi C₁₋₈ sustituido con 1-3 átomos de halógeno, (26) alcoxi C₁₋₈ sustituido con Cyc2, (27) O-Cyc2, (28) OSO₂R₆₅ o (29) CH=N-OR₁₃₇;

20 R₁₄ es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₅₁ y R₅₂, R₅₈ y R₅₉ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₅₃, R₅₄, R₅₆ y R₆₀ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

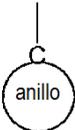
25 R₅₅ es átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o alcoxi C₁₋₈; R₅₇ es alquilo C₁₋₈;

R₆₁ es NR₆₂R₆₃ o hidroxí;

R₆₂ y R₆₃ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₆₅ es C₁₋₈ alquilo;

R₁₃₇ es C₁₋₈ alquilo;

30  (en lo sucesivo se abrevia como anillo) es Cyc2 en donde el grupo que se une al carbonilo es carbono;

R₇, R₈ y Cyc2 representados por el anillo son cada uno independientemente, (1) carbocido mono, bi o tricíclico (condensados o espiránicos) C₃₋₁₅, o (2) heterociclo mono, bi o tricíclico (condensados o espiránicos) de 3-15 miembros, que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Cyc2 puede estar sustituido con 1-5 de R₁₇ o R₁₇';

35 R₁₇ es (1) alquilo C₁₋₈, (2) alqueno C₂₋₈, (3) alquino C₂₋₈, (4) alcoxi C₁₋₈, (5) alquilo C₁₋₈, (6) hidroxí, (7) átomo de halógeno, (8) nitro, (9) oxo, (10) carboxí, (11) formilo, (12) ciano, (13) NR₁₈R₁₉, (14) fenilo, fenoxí o fenilí, que puede estar sustituido con 1-5 de R₂₀, (15) alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈, que puede estar sustituido con 1-5 de R₂₁ (16) OCOR₂₂, (17) CONR₂₃R₂₄, (18) SO₂NR₂₅R₂₆ (19) COOR₂₇, (20) COCOR₂₈, (21) COR₂₉, (22) COCOR₃₀, (23) NR₃₁COR₃₂, (24) SO₂R₃₃, (25) NR₃₄SO₂R₃₅ o (26) SOR₆₄;

40 R₁₈ y R₁₉, R₃₁ y R₃₄ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, hidroxí, átomo de halógeno, nitro o COOR₃₆;

- R₂₂ y R₆₄ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₈;
- R₂₃, R₂₄, R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o fenilo;
- 5 R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₂, R₃₃ y R₃₅ son (1) alquilo C₁₋₈, (2) alqueno C₂₋₈, (3) alquilo C₁₋₈ sustituido con 1-5 de R₃₇, (4) difenilmetilo, (5) trifenilmetilo, (6) Cyc3, (7) alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈ sustituido con Cyc3, (8) alquilo C₁₋₈ sustituido con O-Cyc3, S-Cyc3 o SO₂-Cyc3;
- R₃₆ es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- R₃₇ es alcoxi C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, benciloxi, átomo de halógeno, nitro o COOR₃₈;
- R₃₈ es átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈;
- 10 Cyc3 es (1) carbociclo mono, bi o tricíclico (condensados o espiránicos) C₃₋₁₅, o (2) heterociclo mono, bi o tricíclico (condensados o espiránicos) de 3-15 miembros que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;
- Cyc3 puede estar sustituido con 1-5 de R₃₉;
- 15 R₃₉ es (1) alquilo C₁₋₈, (2) alqueno C₂₋₈, (3) alquino C₂₋₈, (4) alcoxi C₁₋₈, (5) alquiltio C₁₋₈, (6) hidroxilo, (7) átomo de halógeno, (8) nitro, (9) oxo, (10) ciano, (11) bencilo, (12) benciloxi, (13) alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ o alquiltio C₁₋₈ sustituido con 1-5 de R₄₀, (14) fenilo, fenoxi, feniltio, fenilsulfonilo o benzoilo que puede estar sustituido con 1-5 de R₄₁, (15) OCOR₄₂, (16) SO₂R₄₃, (17) NR₄₄COR₄₅, (18) SO₂NR₄₆R₄₇, (19) COOR₄₈ o (20) NR₄₉R₅₀;
- R₄₀ es átomo de halógeno;
- R₄₁ es alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, átomo de halógeno o nitro;
- R₄₂, R₄₃ y R₄₅ son alquilo C₁₋₈;
- 20 R₄₄ y R₄₈ son átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- R₄₆ y R₄₇, R₄₉ y R₅₀ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- R₁₇ es (1) SH, (2) NR₆₆CHO, (3) Cyc5, (4) alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₈ sustituido con Cyc5, (5) CO-(NH-resto de aminoácido-CO)n-OH, (6) NR₆₇CONR₆₈R₆₉, (7) CONR₇₀NR₇₁R₇₂, (8) CONR₇₃OR₇₄, (9) CONR₇₅COR₇₆, (10) C(S)NR₇₇R₇₈, (11) CONR₇₉C(S)COOR₈₀, (12) NR₈₁COCOR₈₂, (13) NR₈₃COOR₈₄, (14) CONR₈₅C(S)R₈₆, (15) OCOR₈₇, (16) SOR₈₈, (17) CONR₉₉R₉₀, (18) SO₂NR₉₁R₉₂, (19) COOR₉₃, (20) COCOR₉₄, (21) COR₉₅, (22) COCOR₉₆, (23) NR₉₇COR₉₈, (24) SO₂R₉₉, (25) NR₁₀₀SO₂R₁₀₁ o (26) NR₁₀₂R₁₀₃;
- 25 n es un número entero 1 o 2;
- R₆₆, R₇₃, R₇₅, R₇₇, R₇₉, R₈₁, R₈₃, R₈₅, R₉₇, R₁₀₀ y R₁₀₂ son átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- 30 R₆₇ y R₆₈, R₇₀ y R₇₁ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈; R₈₉ y R₉₁ son (1) átomo de hidrógeno, (2) C₁₋₈ alquilo, (3) fenilo o (4) alquilo C₁₋₈ sustituido con ciano o alcoxi C₁₋₈;
- R₁₀₃ es Cyc6;
- R₆₉, R₇₂, R₇₄, R₇₆, R₇₈, R₈₀, R₈₂, R₈₄, R₈₆, R₈₇, R₈₈, R₉₀ y R₉₂ son (1) átomo de hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₈, (3) alqueno C₂₋₈, (4) alquino C₂₋₈, (5) alquilo C₁₋₈ sustituido con 1-5 de R₁₀₄, (6) difenilmetilo, (7) trifenilmetilo, (8) Cyc6, (9) alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈ sustituido con Cyc6 o (10) alquilo C₁₋₈ sustituido con O-Cyc6, S-Cyc6 o SO₂-Cyc6;
- 35 R₁₀₄ es (1) alcoxi C₁₋₈, (2) alquiltio C₁₋₈, (3) benciloxi, (4) átomo de halógeno, (5) nitro, (6) COOR₁₀₅, (7) ciano, (8) NR₁₀₆R₁₀₇, (9) N₁₀₈COR₁₀₉, (10) hidroxilo, (11) SH, (12) SO₃H, (13) S(O)OH, (14) OSO₃H, (15) alquenoiloxi C₂₋₈, (16) alquinoiloxi C₂₋₈, (17) COR₁₁₀, (18) SO₂R₁₁₁ o (19) C₁₋₈ alcoxi o alquiltio C₁₋₈ sustituido con hidroxilo;
- R₁₀₅ es átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈;
- R₁₀₆ y R₁₀₇ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- 40 R₁₀₈ es átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;
- R₁₀₉ y R₁₁₁ son alquilo C₁₋₈;
- R₁₁₀ es alquilo C₁₋₈ o átomo de halógeno;
- 45 R₉₃, R₉₄, R₉₅, R₉₆, R₉₈, R₉₉ y R₁₀₁ son (1) alquino C₂₋₈, (2) alquilo C₁₋₈ sustituido con R₁₂₈ que puede estar sustituido con 1-4 de R₂₉, (3) Cyc8, (4) alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈ sustituido con Cyc8, o (5) alquilo C₁₋₈ sustituido con O-Cyc8, S-Cyc8 o SO₂-Cyc8; R₁₂₈ es (1) ciano, (2) NR₁₀₆R₁₀₇, (3) NR₁₀₈COR₁₀₉, (4) hidroxilo, (5) SH, (6) SO₃H, (7) S(O)OH, (8)

OSO₃H, (9) alqueniiloxi C₂₋₈, (10) alquiniiloxi C₂₋₈, (11) COR₁₁₀, (12) SO₂R₁₁₁ o (13) alcoxi C₁₋₈ o alquiltio C₁₋₈ sustituido con hidroxí;

R₁₂₉ tiene el mismo significado que R₁₀₄;

Cyc5 y Cyc6 pueden estar sustituidos con 1-5 de R₁₁₂;

5 R₁₁₂ es (1) alquilo C₁₋₈, (2) alqueniilo C₂₋₈, (3) alquiniilo C₂₋₈, (4) alcoxi C₁₋₈, (5) alquiltio C₁₋₈, (6) hidroxí, (7) átomo de halógeno, (8) nitro, (9) oxo, (10) ciano, (11) bencilo, (12) benciloxi, (13) alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ o alquiltio C₁₋₈ sustituido con 1-5 de R₁₁₃, (14) fenilo, fenoxi, feniltio o benzoilo, que puede estar sustituido con 1-5 de R₁₁₄, (15) COR₁₁₅, (16) SO₂R₁₁₆, (17) NR₁₁₇COR₁₁₈, (18) SO₂NR₁₁₉R₁₂₀, (19) COOR₁₂₁, (20) NR₁₂₂R₁₂₃, (21) COR₁₂₄, (22) CONR₁₂₅R₁₂₆, (23) SH, (24) alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxí o NR₁₂₇-benzoilo, o (25) Cyc7;

10 R₁₁₃ es átomo de halógeno;

R₁₁₄ es alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, átomo de halógeno o nitro;

R₁₁₅, R₁₁₆ y R₁₁₈ son alquilo C₁₋₈;

R₁₁₇, R₁₂₁, R₁₂₄ y R₁₂₇ son átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R₁₁₉ y R₁₂₀, R₁₂₂ y R₁₂₃, R₁₂₅ y R₁₂₆ son cada uno independientemente, átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

15 Cyc7 puede estar sustituido con 1-5 grupos seleccionados de (1) alquilo C₁₋₈, (2) alcoxi C₁₋₈, (3) átomo de halógeno o (4) nitro;

Cyc8 puede estar sustituido con R₁₃₀ y puede estar además sustituido con 1-4 de R₁₃₁;

R₁₃₀ es (1) COR₁₂₄, (2) CONR₁₂₅R₁₂₆, (3) SH, (4) alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxí o NR₁₂₇-benzoilo o (5) Cyc7;

R₁₃₁ tiene el mismo significado que R₁₁₂;

20 Cyc5, Cyc6, Cyc7 y Cyc8 son (1) carbociclo mono, bi o tricíclico (condensado o espiránico) C₃₋₁₅, o (2) heterociclo mono, bi o tricíclico (condensado o espiránico) de 3-15 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

en donde cuando R₁₇ es Cyc5, Cyc5 no es fenilo que puede estar sustituido con 1-5 seleccionados de alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, hidroxí, átomo de halógeno, nitro, COOH o COO(alquilo C₁₋₈);

25 en donde Cyc7 no es fenilo;

Cyc4 es (1) carbociclo monocíclico C₅₋₇, o (2) heterociclo monocíclico de 5-7 miembros que comprende 1-2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; (abreviado como una línea de trazos a en lo sucesivo;) y (abreviado como una línea de trazos b en lo sucesivo;) son (1) un enlace, o (2) un doble enlace;

R₉ (1) está ausente, o (2) es átomo de hidrógeno; en donde

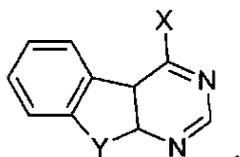
30 (1) cuando la línea de trazos a es un enlace, la línea de trazos b es un doble enlace, y R₉ está ausente,

(2) cuando la línea de trazos a es un doble enlace, la línea de trazos b es un enlace, y R₉ es átomo de hidrógeno y R₆ está ausente, y

(3) la 2-(3,3-dimetil-3,4-dihidro-(2H)-isoquinolin-1-iliden)-1-feniletan-1-ona está excluida, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

35 La preparación de esos compuestos se describe en los documentos US 2005222138 y WO 2003/064389.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en el documento WO 2003/057149. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

(1) X se selecciona de halógeno y NR₁R₂,

(2) Y se selecciona de NR₃, S y O, con la condición de que Y no es S cuando X es Cl,

(3) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, policicloalquilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2-6 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y R₄R₅ o R₁ y R₂ se combinan para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado monocíclico de 5-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en NH, NR₆, S y O, o se combinan para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado policíclico condensado de 6-10 miembros, que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en NH, NR₆, S y O, o se combinan para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo insaturado de 5-7 miembros, que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, en donde dicho anillo saturado monocíclico, anillo saturado policíclico o anillo insaturado pueden estar sustituidos con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2-6 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O, halógeno, halogenoalquilo de 1-2 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado y R₇R₈,

(4) R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

(5) R₄ se selecciona de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, C(=O), S(=O)₂ y C(=O)O,

(6) R₅ se selecciona de hidrógeno, OH, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, tioxi de 1-8 átomos de carbono, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2-6 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de NH, S y O y NR₉R₁₀,

(7) R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono y alquinilo de 2-8 átomos de carbono,

(8) R₈ se selecciona de OH, arilo de 6-12 átomos de carbono, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel

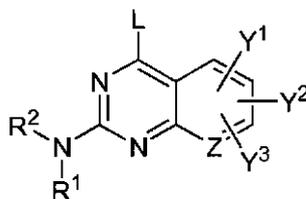
perhalogenado, halogenoalcoxi de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que puede estar sustituido con alquilo de 1-6 átomos de carbono, alqueno de 2-6 átomos de carbono, alquino de 2-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo de 1-6 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalogenado, arilo de 6-12 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(9) R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alqueno de 2-8 átomos de carbono y alquino de 2-8 átomos de carbono, o R_9 y R_{10} se combinan junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo insaturado de 5-7 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O, o para formar un anillo saturado de 5-7 miembros que puede contener 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados de NH, NR_{11} , S y O;

(10) R_1 se selecciona de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alqueno de 2-8 átomos de carbono y alquino de 2-8 átomos de carbono, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 La preparación de esos compuestos se describe en el documento WO 2003/057149.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en el documento US 20030092721, patente de EE.UU. n° 7.022.849, WO 2002/102315 y US 2006116516. En un caso, Los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



20

Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue: R_1 es H o alquilo;

R_2 es (a) heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1, T2, T3; o (b) arilo condensado con un heteroarilo o anillo de heterociclo en donde el sistema de anillos combinado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1, T2, T3;

25 L es (a) OR_4 , $C(O)R_4$, $C(O)OR_4$, SR_4 , NR_3R_4 , $C(O)NR_3R_4$, $NR_3SO_2R_{4b}$, halógeno, nitro o halogenoalquilo; o (b) alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo o cicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1a, T2a y/o T3a;

Y_1 , Y_2 y Y_3 son independientemente (a) hidrógeno, halógeno o $-OR_{4a}$; o (b) alquilo, alqueno o alquino, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1b, T2b y/o T3b;

30 R_3 y R_4 son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1a, T2a y/o T3a; o

R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un anillo de heterociclo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1a, T2a y/o T3a;

35 R_{4a} es hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, (aril)alquilo, (heteroaril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, cicloalquilo o (cicloalquil)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1b, T2b y/o T3b;

40 R_{4b} es alquilo alqueno, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1a, T2a y/o T3a;

Z es N o CH;

T1-1b, T2-2b y T3-3b son cada uno independientemente;

45 (1) hidrógeno o T6, donde T6 es (i) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo (cicloalquil)alquilo, cicloalqueno, (cicloalqueno)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo; (ii) un grupo (i) el cual está él mismo sustituido con uno o más de los grupos (i) iguales o diferentes; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está independientemente sustituido con uno o más de los siguientes grupos

(2) a (13) de la definición de T1-1b, T2-2b y T3-3b;

(2) -OH o -OT6;

(3) -SH o -ST6;

(4) -C(O)_tH, -C(O)_tT6 o -O-C(O)T6, donde t es 1 o 2;

5 (5) -SO₃H, -S(O)_tT6 o S(O)_tN(T9)T6;

(6) halógeno;

(7) ciano;

(8) nitro;

(9) -T4-NT7T8;

10 (10) -T4-N(T9)-T5-NT7T8;

(11) -T4-N(T10)-T5-T6;

(12) -T4-N(T10)-T5-H; y

(13) oxo;

15 T4 y T5 son cada uno independientemente un enlace sencillo, T11S(O)_tT12-, T11C(O)T12-, T11C(S)T12, T11OT12, T11ST12, T11OC(O)T12, T11C(O)OT12, T11C(=NT9a)T12 o T11C(O)C(O)T12;

T7, T8, T9, T9a y T10 son:

(1) cada uno independientemente hidrógeno o un grupo proporcionado en la definición de T6, o

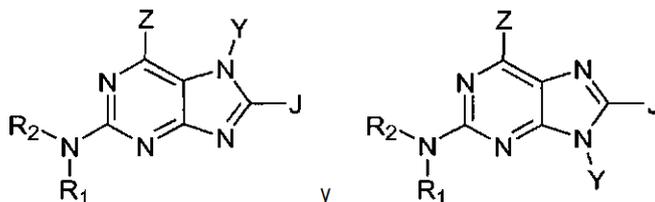
20 (2) T7 y T8 juntos pueden ser alquileo o alquenileno, completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos citados en la descripción de T1-1b, T2-2b y T3-3b, o

(3) T7 o T8, junto con T9, pueden ser alquileo o alquenileno, completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos citados en la descripción de T1-1b, T2-2b y T3-3b, o

25 (4) T7 y T8 o T9 y T10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un grupo N=CT13T14 donde T13 y T14 son cada uno independientemente H o un grupo proporcionado en la definición de T6; y T11 y T12 son cada uno independientemente un enlace sencillo, alquileo, alquenileno o alquinileno.

La preparación de esos compuestos se describe en los documentos US 20030092721, patente de EE.UU. nº 7.022.849, WO 2002/102315 y US 2006116516.

30 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. nº 6.838.559, documentos U.S. 20030100571 y WO 2002/102314. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

35 R₁ es H o alquilo;

R₂ es (a) heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1, T2, T3; (b) arilo sustituido con 1 a 3 grupos T1, T2, T3, con la condición de que al menos uno de T1, T2, T3 es distinto de H; o (c) arilo condensado con un anillo de heteroarilo o heterociclo, en donde el sistema de anillos

combinado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1, T2, T3;

Y es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocido, heteroarilo, (aril)alquilo o (heteroaril)alquilo cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1a, T2a, T3a;

5 J es (a) hidrógeno, halógeno o OR₄, o (b) alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocido o cicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1b, T2b, T3b;

Z es (a) OR₄, SR₄, NR₃R₄, NR₃SO₂R_{4a} halógeno, nitro, halogenoalquilo; o (b) alquilo, arilo, heteroarilo, heterocido o cicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1c, T2c, T3c;

10 R₃ es H, alquilo, alquenilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocido o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T1c, T2c, T3c;

R₄ es alquilo, alquenilo, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocido o (heterocido)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T1d, T2d o T3d; o

15 R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un anillo de heterocido de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1c, T2c o T3c;

R_{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, (aril)alquilo, (heteroaril)alquilo, heterocido, (heterocido)alquilo, cicloalquilo o (cicloalquil)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T1d, T2d o T3d;

20 T1, T1a, T1b, T1c, T1d, T2, T2a, T2b, T2c, T2d, T3, T3a, T3b, T3c y T3d (en lo sucesivo abreviados T1-1d, T2-2d y T3-3d) son independientemente

(1) hidrógeno o T6, donde T6 es

(a) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquenilo, (cicloalquenil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterocido, (heterociclo)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo;

(b) un grupo (a) que está él mismo sustituido con uno o más grupos (a) iguales o diferentes; o

25 (c) un grupo (a) o (b) que está independientemente sustituido con uno o más (preferiblemente de 1 a 3) de los siguientes grupos (2) a (13) de la definición T1-1d, T2-2d y T3-3d,

(2) OH o OT6,

(3) SH o ST6,

(4) C(O)t H, C(O)t T6 o OC(O)T6, donde t es 1 o 2;

30 (5) SO₃H, S(O)t T6 o S(O)t N(T9)T6,

(6) halógeno,

(7) ciano,

(8) nitro,

(9) T4NT7 T8,

35 (10) T4N(T9)-T5NT7T8,

(11) T4N(T10)-T5-T6,

(12) T4N(T10)-T5H,

(13) oxo,

40 T4 y T5 son cada uno independientemente un enlace sencillo, T11-S(O)-T12, T11-C(O)-T12, T11-C(S)-T12, T11-O-T12, -T11S-T12, -T11OC(O)-T12, -T11-C(O)O-T12, -T11C(=NT9a)-T12 o T11-C(O)-C(O)-T12;

T7, T8, T9, T9a y T10 son

(1) cada uno independientemente hidrógeno o un grupo proporcionado en la definición de T6, o

(2) T7 y T8 pueden ser juntos alquilenos o alquilenos, completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8

miembros junto con los átomos a los que están unidos, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos citados en la descripción de T1-1d, T2-2d y T3-3d, o

(3) T7 o T8, junto con T9, pueden ser alquileo o alquenileo completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos citados en la descripción de T1-1d, T2-2d y T3-3d, o

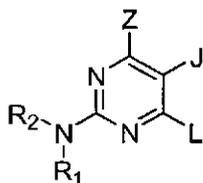
(4) T7 y T8 o T9 y T10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un grupo N=CT13 T14 donde

T13 y T14 son cada uno independientemente H o un grupo proporcionado en la definición de T6; y

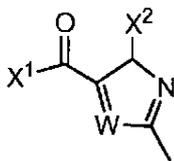
T11 y T12 son cada uno independientemente un enlace sencillo, alquileo, alquenileo o alquileno.

La preparación de esos compuestos se describe en la patente de EE.UU. nº 6.838.559, documentos U.S. 20030100571 y WO 2002/102314.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. nº 7.087.614, documentos U.S. 20030162802 y WO 2002/192313. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:



R_{1a} es hidrógeno o alquilo; R_{2a} es ⁱ, W es S; X₁ es alcoxi; y X₂ es alquilo;

Z es halógeno, halogenoalquilo, oxazolilo, NR_{3a}R_{4a}, C(O)-N(H)-alquileo-COOH o fenilo que no está sustituido o está sustituido con heteroarilo, CO_tH o CO_tT₆;

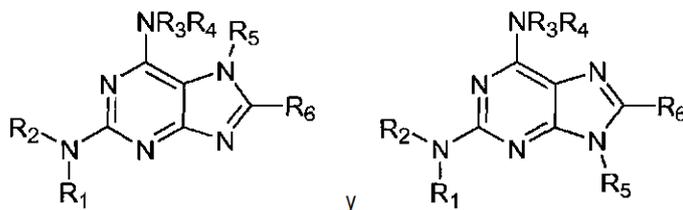
R_{3a} es hidrógeno o alquilo;

R_{4a} es alquilo, alcoxi, (heteroaril)alquilo no sustituido o sustituido, heterociclo no sustituido o sustituido, (heterocido)alquilo no sustituido o sustituido, o (aril)alquilo, en donde el grupo arilo está sustituido con 1 o 2 grupos T1 y/o T2 y/o sustituido además con un grupo T3; o R_{3a} y R_{4a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar un anillo de heterociclo no sustituido o sustituido;

R_{5a} es un (heteroaril)alquilo no sustituido o sustituido, o (aril)alquilo, en donde el grupo arilo está sustituido con 1 o 2 grupos T1 y/o T2 y/o sustituido además con un grupo T3; o R_{5a} y R_{6a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se combinan para formar un anillo de heterociclo no sustituido o sustituido; R_{6a} es hidrógeno o alquilo; J es hidrógeno o alquilo; T1 y T2 son independientemente alcoxi, alcoxicarbonilo, heteroarilo, SO₃H o SO₂R_{8a} donde R_{8a} es alquilo, amino, alquilamino o dialquilamino; o T1 y T2 junto con el anillo de arilo al que están unidos se combinan para formar un anillo bicíclico; T3 es H, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, o ciano; t es 1 o 2; y T6 es alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, alcoxi o heteroarilo.

La preparación de esos compuestos se describe en la patente de EE.UU. nº 7.087.614, documentos U.S. 20030162802 y WO 2002/192313.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos US 20030104974, WO 2002/088080 y WO 2002/088079. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:

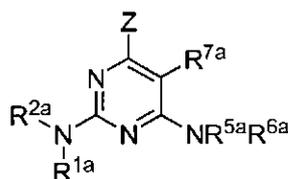


5

Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

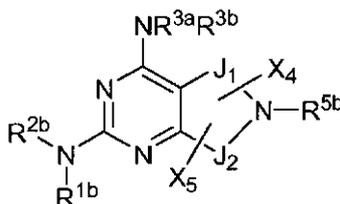
10 R_1 es H o alquilo; R_2 es heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo 4-sustituido; R_3 es hidrógeno o alquilo; R_4 es alquilo, (aril)alquilo opcionalmente sustituido, (heteroaril)alquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituido; o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido; R_5 es alquilo, (aril)alquilo opcionalmente sustituido, o (heteroaril)alquilo opcionalmente sustituido; y R_6 es hidrógeno o alquilo.

En un caso relacionado, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



15 en donde R_{1a} es H o alquilo; R_{2a} es heteroarilo opcionalmente sustituido; Z es halógeno, alquilo, alquilo sustituido, halogenoalquilo, o $NR_{3a}R_{4a}$; R_{3a} es hidrógeno o alquilo; R_{4a} es alquilo, (heteroaril)alquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, (heterociclo)alquilo opcionalmente sustituido, o (aril)alquilo, en donde el grupo arilo está sustituido con 1 o 2 grupos T1 y T2 y opcionalmente sustituido además con un grupo T3; o R_{3a} y R_{4a} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un anillo de heterociclo opcionalmente sustituido; R_{5a} es (aril)alquilo, en donde el grupo arilo está sustituido con 1 o 2 grupos T1 y T2, y opcionalmente sustituido además con un grupo T3; R_{6a} es hidrógeno o alquilo; R_{7a} es hidrógeno o alquilo; T1 y T2 son independientemente alcoxi, alcocarbonilo, heteroarilo o SO_2R_{8a} donde R_{8a} es alquilo, amino, alquilamino o dialquilamino; o T1 y T2 junto con los átomos a los que están unidos se pueden combinar para formar un anillo (p. ej., benzodioxol); T3 es H, alquilo, halógeno, halogenoalquilo, o ciano.

25 En otro caso relacionado, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:

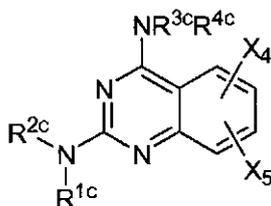


30 en donde R_{1b} es H o alquilo; R_{2b} es heteroarilo opcionalmente sustituido; R_{3b} es H o alquilo; R_{4b} es (aril)alquilo opcionalmente sustituido; R_{5b} es H, alquilo, o $C(O)(CH_2)_vOYR_{6b}$, donde Y es un enlace o C(O), R_{6b} es hidrógeno o alquilo, y v es un número entero de 0 a 2; J_1 y J_2 son independientemente alquilenos C_{1-13} opcionalmente sustituido, con la condición de que J_1 y J_2 no son ambos mayores de alquilenos C_2 ; X_4 y X_5 son sustituyentes opcionales unidos a cualquier átomo de carbono disponible en uno o ambos de J_1 y J_2 , independientemente seleccionados de hidrógeno, OR_7 , NR_8R_9 , alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, o heteroarilo; R_7 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, C(O)alquilo, C(O)alquilo sustituido, C(O)cicloalquilo, C(O)cicloalquilo sustituido, C(O)arilo, C(O)arilo sustituido, C(O)O-alquilo, C(O)O-alquilo sustituido, C(O)heterocicloalquilo, C(O)heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, y heteroarilo; y R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo,

35

5 cicloalquilo sustituido, alqueno, alquino, C(O)alquilo, C(O)alquilo sustituido, C(O)cicloalquilo, C(O)cicloalquilo sustituido, C(O)arilo, C(O)arilo sustituido, C(O)O-alquilo, C(O)O-alquilo sustituido, C(O)heterocicloalquilo, C(O)heteroarilo, S(O)₂alquilo, S(O)₂alquilo sustituido, S(O)₂cicloalquilo, S(O)₂cicloalquilo sustituido, S(O)₂arilo, S(O)₂arilo sustituido, S(O)₂heterocicloalquilo, S(O)₂heteroarilo, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, y heteroarilo, o R₈ y R₉ considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos completan un anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

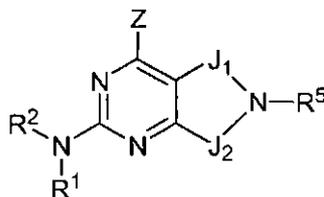
En un caso adicional relacionado, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



10 en donde R_{1c} es H o alquilo; R_{2c} es heteroarilo opcionalmente sustituido; R_{3c} es H o alquilo; R_{4c} es (aril)alquilo opcionalmente sustituido; y X₄ y X₅ son sustituyentes opcionales unidos a cualquier átomo de carbono disponible en uno o ambos de J₁ y J₂, independientemente seleccionados de hidrógeno, OR₇, NR₈R₉, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocicloalquilo, o heteroarilo.

15 La preparación de esos compuestos se describe en los documentos US 20030104974, WO 2002/088080 y WO 2002/088079.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos US 20030092908 y WO 2002/087513. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



20 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ es hidrógeno o alquilo;

25 R₂ es (a) heteroarilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T₁, T₂, T₃; (b) arilo sustituido con 1 a 3 grupos T₁, T₂, T₃, con la condición de que al menos uno de T₁, T₂, T₃ es distinto de H; o (c) arilo condensado a un anillo de heteroarilo o heterociclo en donde el sistema de anillo combinado puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos T₁, T₂, T₃;

Z es NR₃R₄, NR₃SO₂R_{4a}, OR₄, SR₄, halogenoalquilo, o halógeno;

30 R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T_{1a}, T_{2a} o T_{3a}; o

R₃ y R₄ se pueden considerar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterociclo o heteroarilo, opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T_{1a}, T_{2a} o T_{3a};

35 R_{4a} es alquilo, alqueno, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T_{1a}, T_{2a} o T_{3a};

R_{3b} y R_{4b} son independientemente H, alquilo, alqueno, arilo, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclo o (heterociclo)alquilo;

R₅ es

(1) hidrógeno o ciano;

5 (2) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterocido, (heterocido)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T1b, T2b o T3b; o

(3) C(O)R₆, C(O)OR₆, C(O)-C(O)OR o SO₂R_{6a};

R₆ es H, alquilo, alquenilo, NR_{3b}R_{4b}, heterociclo, (heterociclo)alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, (ariloxi)alquilo, (NR_{3b}R_{4b})alquilo, heteroarilo, arilo o (aril)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T1b, T2b o T3b;

10 R_{6a} es alquilo, alquenilo, NR_{3b}R_{4b}, heterociclo, (heterociclo)alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, (ariloxi)alquilo, (NR_{3b}R_{4b})alquilo, heteroarilo, arilo o (aril)alquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente independientemente sustituido, cuando la valencia lo permite, con 1 a 3 grupos T1b, T2b o T3b;

J₁ y J₂ son independientemente alquilenos C₁₋₃ opcionalmente sustituido, con la condición de que J₁ y J₂ no son ambos mayores que alquilenos C₂; y

15 T1-1b, T2-2b y T3-3b son cada uno independientemente

(1) hidrógeno o T6, donde T6 es (i) alquilo, (hidroxi)alquilo, (alcoxi)alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquenilo, (cicloalquenal)alquilo, arilo, (aril)alquilo, heterociclo, (heterocido)alquilo, heteroarilo o (heteroaril)alquilo; (ii) un grupo (i) que está él mismo sustituido con uno o más de los grupos (i) iguales o diferentes; o (iii) un grupo (i) o (ii) que está independientemente sustituido con uno o más (preferiblemente de 1 a 3) de los siguientes grupos (2) a (13) de la definición de T1-1b, T2-2b y T3-3b,

(2) OH o OT6,

(3) SH o ST6,

(4) C(O)tH, C(O)_tT6 o OC(O)T6, donde t es 1 o 2,

(5) SO₃H, S(O)_tT6 o S(O)_tN(T9)T6,

25 (6) halógeno,

(7) ciano,

(8) nitro,

(9) T4-NT7T8,

(10) T4-N(T9)-T5-NT7T8,

30 (11) T4-N(T10)-T5-T6,

(12) T4-N(T10)-T5H,

(13) oxo,

35 T4 y T5 son cada uno independientemente (1) un enlace sencillo, (2) T11-S(O)_t-T12, (3) T11-C(O)-T12, (4) T11-C(S)-T12, (5) -T11-O-T12, (6) T11-S-T12, (7) T11-O-C(O)-T12, (8) T11-C(O)-O-T12, (9) T11-C(=NT9a)-T12 o (10) T11-C(O)-C(O)-T12,

T7, T8, T9, T9a y T10,

(1) son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo proporcionado en la definición de T6, o

40 (2) T7 y T8 juntos pueden ser alquilenos o alquenileno, completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos citados en la descripción de T1-1b, T2-2b y T3-3b, o

(3) T7 o T8, junto con T9, pueden ser alquilenos o alquenileno completando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, cuyo anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos citados en la descripción de T1-1b, T2-2b y T3-3b, o

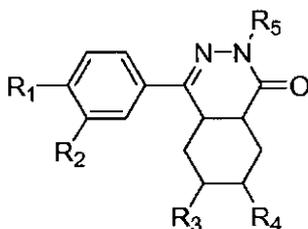
45 (4) T7 y T8 o T9 y T10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se pueden combinar para formar un grupo N=CT13T14 donde T13 y T14 son cada uno independientemente H o un grupo proporcionado en la definición

de T6; y

T11 y T12 son cada uno independientemente un enlace sencillo, alquileo, alquilenilo o alquinileno.

La preparación de esos compuestos se describe en los documentos US 20030092908 y WO 2002/087513.

- 5 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos US 20040127707 y WO 2002/085906. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:

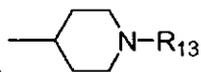


Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

- R₁ es alcoxi-1-2C o alcoxi-1-2C que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
- 10 R₂ es flúor, bromo o cloro,
- R₃ y R₄ son ambos hidrógeno o juntos forman un enlace adicional,
- R₅ es R₆, C_mH_{2m}-R₇, C_nH_{2n}-C(O)R₈, CH(R₉)₂, C_pH_{2p}-Y-Aril₁, R₁₂ o R₂₆, en donde
- R₆ alquilo 1-8C, cicloalquilo 3-10C, (cicloalquil 3-7C)metilo, alqueno 3-7C, alquino 3-7C, fenil-(alqueno 3-4C), policicloalquilo 7-10C, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, indanilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, N-metilpiperidilo, tetrahidropirano, 6-metil-3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 1,3,4-trimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-6-ilo, 3-tiofen-2-il[1,2,4]tiadiazol-5-ilo, 1,1-dióxido-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilo, ácido 4-(4-il-but-1-oxi)benzoico, o un radical fenilo no sustituido, o sustituido con R₆₁ y/o R₅₂, en donde
- 15 R₆₁ es hidroxilo, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, nitro, ciano, halógeno, carboxilo, hidroxicarbonil-(alquilo 1-4C), (alcoxi 1-4C)carbonilo, hidroxialquilo 1-4C, amino, mono o di-(alquil 1-4C)amino, (alquil 1-4C)carbonilamino, aminocarbonilo, mono o di-(alquil-1-4C)aminocarbonilo, aminosulfonilo, mono o di-(alquil 1-4C)aminosulfonilo, 4-metilfenilsulfonamido, imidazolilo; tetrazol-5-ilo, 2-(alquil 1-4C)tetrazol-5-ilo o 2-benciltetrazol-5-ilo y
- 20 R₆₂ es alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, nitro o halógeno,
- R₇ es hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, nitroxi(O-NO₂), carboxilo, carboxifenilo, fenoxi, alcoxi 1-4C, cicloalcoxi 3-7C, (cicloalquil 3-7C)metoxi, (alquil 1-4C)carbonilo, (alquil 1-4C)carboniloxi, (alquil 1-4C)carbonilamino, (alcoxi 1-4C)carbonilo, aminocarbonilo, mono o di-(alquil 1-4C)aminocarbonilo, amino, mono o di-(alquil 1-4C)amino, o un radical piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolinilo no sustituido, o sustituido con R₇₁ y/o R₇₂, en donde
- 25 R₁₁ es hidroxilo, alquilo 1-4C, hidroxialquilo 1-4C, o (alcoxi 1-4C)carbonilo, y
- R₇₂ es alquilo 1-4C, carboxilo, aminocarbonilo o (alcoxi 1-4C)carbonilo,
- 30 R₈ es radical fenilo, naftilo, fenantrenilo o antracénilo no sustituido o sustituido con R₈₁ y/o R₈₂, en donde
- R₈₁ es hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C, carboxilo, aminocarbonilo, mono o di-(alquil 1-4C)aminocarbonilo, (alquil 1-4C)carboniloxi, (alcoxi-1 4C)carbonilo, amino, mono o di-(alquil 1-4C)amino, (alquil 1-4C)carbonilamino o (alcoxi 1-4C) que está completa o predominantemente sustituido con flúor, y
- R₈₂ es hidroxilo, halógeno, alquilo 1-4C, alcoxi 1-4C o alcoxi 1-4C que está completa o predominantemente sustituido con flúor,
- 35 R₉ es C_qH_{2q}-fenilo,
- Y es un enlace u O (oxígeno),
- Arilo₁ es un radical fenilo, naftilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, cumarinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, N-benzosuccinimidilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, pirrolilo, un 2-((alquil 1-4C))-tiazol-4-ilo no sustituido, o un radical fenilo sustituido con R₁₀ y/o R₁₁, en donde
- 40

R₁₀ es hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, alquilo 1-4C, trifluorometilo, alcoxi 1-4C, carboxilo, hidroxicarbonil-(alquilo 1-4C), (alquil 1-4C)carbonilo, (alcoxi 1-4C)carbonilo, amino, mono o di-(alquil 1-4C)amino, (alquil 1-4C)carbonilamino, aminocarbonilo, mono o di-(alquil 1-4C)amino-carbonilo, imidazolilo o tetrazolilo, y R₁₁ es hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo 1-4C, o alcoxi 1-4C,

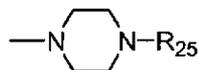
5 m es un número entero de 1 a 8, n es un número entero de 1 a 4, p es un número entero de 1 a 6, q es un número entero de 0 a 2,



R₁₂ es un radical de fórmula (a)

10 en donde R₁₃ es S(O)₂-R₁₄, S(O)₂-(CH₂)_r-R₁₅, (CH₂)_s-S(O)₂R₁₆, C(O)R₁₇, C(O)-(CH₂)_rR₁₈, (CH₂)_s-C(O)-R₁₉, Hetarilo₁, Arilo₂ o Aril₃-(alquilo 1-4C), R₁₄ es alquilo 1-4C, 5-dimetilaminonaftalin-1-ilo, N(R₂₀)R₂₁, fenilo o fenilo sustituido con R₂₂ y/o R₂₃, R₁₅ es N(R₂₀)R₂₁, R₁₆ es N(R₂₀)R₂₁,

15 R₁₇ es alquilo 1-4C, hidroxicarbonil-(alquilo 1-4C), fenilo, piridilo, 4-etil-piperazin-2,3-dion-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo o N(R₂₀)R₂₁, R₁₈ es N(R₂₀)R₂₁, R₁₉ es N(R₂₀)R₂₁, fenilo, fenilo sustituido con R₂₂ y/o R₂₃ y/o R₂₄, R₂₀ y R₂₁ son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo 1-7C, cicloalquilo 3-7C, (cicloalquil 3-7C)metilo o fenilo, o R₂₀ y R₂₁ juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-morfolinilo, anillo de 1-pirrolidinilo, anillo de 1-piperidinilo, anillo de 1-hexahidroazepino o un anillo de 1-piperazinilo de fórmula (b)

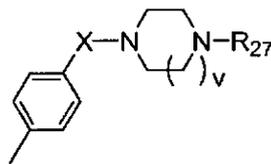


20 en donde R₂₅ es pirid-4-ilo, pirid-4-ilmetilo, (alquil 1-4C)-dimetilamino, dimetilaminocarbonilmetilo, N-metil-piperidin-4-ilo, 4-morfolino-etilo o tetrahydrofuran-2-ilmetilo, R₂₂ es halógeno, nitro, ciano, carboxilo, alquilo 1-4C, trifluorometilo, alcoxi 1-4C, (alcoxi 1-4C)carbonilo, amino, mono o di-(alquil 1-4C)amino, aminocarbonilo (alquil 1-4C)carbonilamino o mono o di-(alquil 1-4C) aminocarbonilo, R₂₃ es halógeno, amino, nitro, alquilo 1-4C, o alcoxi 1-4C, R₂₄ es halógeno,

Hetarilo₁ es pirimidin-2-ilo, tieno-[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-ilo, tiazolilo, imidazolilo o furanilo, Arilo₂ es piridilo, fenilo o fenilo sustituido con R₂₂ y/o R₂₃, Arilo₃ es piridilo, fenilo, fenilo sustituido con R₂₂ y/o R₂₃, 2-oxo-2H-cromen-7-ilo o 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenilo,

r es un número entero de 1 a 4, s es un número entero de 1 a 4,

25 R₂₆ es un radical de fórmula (c)



30 en donde R₂₇ es C(O)R₂₈, (CH₂)_t-C(O)R₂₉, (CH₂)_uR₃₀, Arilo₄, Hetarilo₂, fenilprop-1-en-3-ilo o 1-metilpiperidin-4-ilo, R₂₈ hidrógeno, alquilo 1-4C, OR₃₁, furanilo, indolilo, fenilo, piridilo, fenilo sustituido con R₃₄ y/o R₃₅ o piridilo sustituido con R₃₆ y/o R₃₇, R₂₉ es N(R₃₂)R₃₃, R₃₀ es N(R₃₂)R₃₃, tetrahydrofuranilo o piridinilo, R₃₁ es alquilo 1-4C, R₃₂ es hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, o (cicloalquil 3-7C)metilo, R₃₃ es hidrógeno, alquilo 1-4C, cicloalquilo 3-7C, o (cicloalquil-3-7C)metilo, o

R₃₂ y R₃₃ juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-hexahidroazepinilo,

35 Arilo₄ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, fenilo sustituido con R₃₄ y/o R₃₅, piridilo sustituido con R₃₆ y/o R₃₇, R₃₄ es halógeno, nitro, alquilo 1-4C, trifluorometilo o alcoxi 1-4C, R₃₅ es halógeno o alquilo 1-4C, R₃₆ es halógeno, nitro, alquilo 1-4C, trifluorometilo o alcoxi-1-4C, R₃₇ es halógeno o alquilo 1-4C,

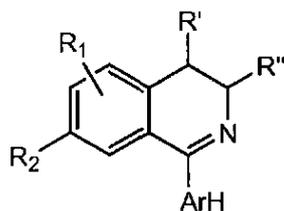
Hetarilo₂ es indol-4-ilo, 2-metil-quinolin-4-ilo, 5-cloro-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridazin-4-ilo, 1,3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo o 3-o-tolil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo,

40 t es un número entero de 1 a 4, u es un número entero de 1 a 4, v es un número entero de 1 a 2, X es -C(O)- o -S(O)₂- y las sales de estos compuestos.

La preparación de esos compuestos se describe en los documentos US 20040127707 y WO 2002/085906.

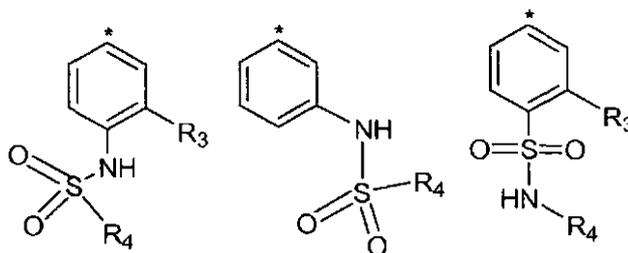
En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los

compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. nº 6.818.651, US 20040044212 y WO 2002/040450. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



5 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

o R₁ indica hidrógeno y R₂ indica flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo o fenoxi, o R₁ indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o ciano y R₂ indica hidrógeno, R' y R'' indican ambos hidrógeno o juntos representan un enlace y Ar representa un radical fenilo de fórmulas IIa, IIb o IIc



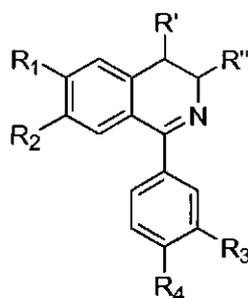
10 en donde R₃ indica hidrógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, aminocarbonilo, alcoxi 1-4C, trifluorometoxi, (alcoxi 1-4C)carbonilo o mono o di-(alquil 1-4C)aminocarbonilo,

R₄ representa alquilo 1-4C, naftalenilo, 5-dimetilaminonaftalen-1-ilo, feniletén-2-ilo, 3,5-dimetiloxazol-4-ilo, 5-cloro-3-metilbenzo[b]tíofen-2-ilo, 6-cloro-imidazo[2,1b]-tiazol-5-ilo, o representa un radical fenilo o tíofero que no está sustituido o está sustituido con uno o más radicales iguales o diferentes seleccionados del grupo halógeno, ciano, alquilo 1-4C, trifluorometilo, alcoxi 1-4C que está sustituido total o principalmente con flúor, alcoxi 1-4C, (alquil 1-4C)carbonilamino, (alcoxi 1-4C)carbonilo, fenilsulfonilo o isoxazolilo, o

15 uno de sus hidratos, solvatos, sales, hidratos de una sal o solvatos de una sal.

La preparación de esos compuestos se describe en la patente de EE.UU. nº 6.818.651, documentos US 20040044212 y WO 2002/040450.

20 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en el documento WO 2002/040449. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

25 o bien R₁ indica hidrógeno y R₂ indica flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo o fenoxi, o

R₁ indica hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o ciano y R₂ indica hidrógeno,

R' y R'' indican ambos hidrógeno o juntos representan un enlace,

R₃ indica hidrógeno, hidroxilo, nitro, amino, carboxilo, aminocarbonilo, alcoxi 1-4C, trifluorometoxi, (alcoxi 1-4C)carbonilo o mono o di-(alquil 1-4C)aminocarbonilo, y R₄ indica C(O)-X-R₅, N(H)-C(O)-R₆ o N(H)-C(O)-N(H)-R₂, en donde

X indica O o N(H),

- 5 R₅ indica hidrógeno, alquilo 1-4C, (cicloalquil 3-7C)metilo, 6,6-dimetilbicyclo[3,3,1]hept-2-ilo, alquinilo 3-7C, (alquil 1-4C)carbonil-(alquilo 1-4C), aminocarbonil-(alquilo 1-4C), furan-2-ilmetilo, 2-piridin-2-ilet-1-ilo, 2-piridin-3-ilmetilo, N-metilpiperidin-3-ilo, 1-bencilpiperidin-4-ilo, morfolin-4-il-et-2-ilo, morfolin-4-il-et-1-ilo, 2-benzo[1,3]dioxol-4-il-et-1-ilo, croman-4-ilo, 1-metoxicarbonil-2-indol-3-il-et-1-ilo, 1,3-bis-metoxicarbonilprop-1-ilo, 1-metoxicarbonil-3-metilsulfanil-et-1-ilo, 1-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-et-1-ilo o 4-metiltiazol-5-il-et-2-ilo, o representa un radical bencilo, fenil-et-1-ilo o 10 1-metoxicarbonil-2-fenil-et-2-ilo, que no está sustituido o está sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de halógeno, trifluorometilo y fenilo,

R₆ indica 2,4-diclorofenoximetilo, 2-terc-butoxicarbonilamino-et-1-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, Ar1 o Ar2-CH=CH-,

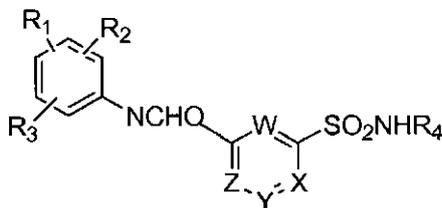
- 15 donde Ar1 representa 3-clorofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-fenoxifenilo, indol-5-ilo, 2-metilpiridin-5-ilo, quinolin-6-ilo o 2-benzotiazol-6-ilo, Ar2 representa furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, indol-3-ilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo o piridin-3-ilo,

R₇ representa alquilo 1-4C, alqueno 3-7C, cicloalquilo 3-7C, 1-etoxicarbonil-2-fenil-et-1-ilo, tiofen-2-ilet-1-ilo o un radical fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquilo 1-4C, trifluorometilo, (alquil 1-4C)tio, alcoxi 1-4C, alcoxi 1-4C que está completa o predominantemente sustituido con flúor, (alquil 1-4C)carbonilo y fenoxi, o

- 20 una de sus sales.

La preparación de esos compuestos se describe en el documento WO 2002/040449.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en el documento WO 2001/098274. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



- 25 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

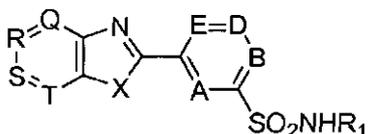
W, X, Y y Z, que pueden ser iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de nitrógeno o un grupo C(R⁵) [en donde R₅ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, -NO₂ o -CN] con la condición de que dos o más de W, X, Y y Z son grupos C(R₅);

- 30 R₁, R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, es cada uno un átomo o grupo -L₁(Alq₁)_rL₂(R₆)_s en donde L₁ y L₂, que pueden ser iguales o diferentes, es cada uno un enlace covalente o un átomo o grupo conector, r es cero o el número entero 1, Alq₁ es una cadena alifática o heteroalifática, s es un número entero 1, 2 o 3, y R₆ es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo seleccionado de alquilo, -OR₇ [donde R₇ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido], -SR₇, NR₇R₈ [donde R₈ es como se acaba de definir para R₇ y pueden ser iguales o diferentes], -NO₂, CN, CO₂R₇, SO₃H, S(O)R₇, SO₂R₇, OCO₂R₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, CSNR₇R₈, OCR₇, OCOR₇, N(R₇)COR₈, N(R₇)CSR₈, S(O)NR₇R₈, SO₂NR₇R₈, N(R₇)SO₂R₈, N(R₇)CON(R₈)(R₉) [donde R₉ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido], N(R₇)CSN(R₈)(R₉), N(R₇)SO₂N(R₈)(R₉), C(R₇)=NO(R₈), grupo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo]; con la condición de que uno o más de R₁, R₂ o R₃ es un sustituyente distinto de un átomo de hidrógeno;

- 40 R₄ representa un grupo fenilo, 1- o 2- naftilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo opcionalmente sustituido; y sus sales, solvatos, hidratos y N-óxidos.

La preparación de esos compuestos se describe en el documento WO 2001/098274.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en el documento WO 2001/074786. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



5 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ representa un grupo arilo o heteroarilo;

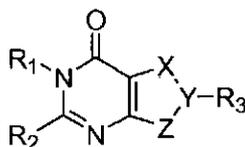
10 A, B, P y E, que pueden ser iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₂) [en donde R₂ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, -NO₂ o -CN] con la condición de que dos o más de A, B, D y E son grupos C(R₂); X representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo N(R₃) en donde R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

15 Q, R, S y T, que pueden ser iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₄) [en donde R₄ es un átomo o grupo -L₁(Alq₁)rL₂(R₅)s en donde L₁ y L₂, que pueden ser iguales o diferentes, es cada uno un enlace covalente o un átomo o grupo conector, r es cero o el número entero 1, Alquilo, es una cadena alifática o heteroalifática, s es un número entero 1, 2 o 3, y R₅ es un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo seleccionado de alquilo, OR₆ [donde R₆ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido], SR₆, NR₆R₇ [donde R₇ es como se acaba de definir para R₆ y pueden ser iguales o diferentes], NO₂, CN, CO₂R₆, SO₃H, S(O)R₆, SO₂R₆, OCO₂R₆, CONR₆R₇, OCONR₆R₇, CSNR₇R₇, OCR₆, OCOR₆, N(R₆)COR₇, N(R₆)CSR₇, S(O)NR₆R₇, SO₂NR₆R₇, N(R₆)SO₂R₇; N(R₆)CON(R₇)(R₈) [donde R₈ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido], N(R₆)CSN(R₇)(R₈), N(R₆)SO₂N(R₇)(R₈), C(R₆)=NO(R₇), grupo cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo] con la condición de que dos o más de Q, R, S y T son grupos C(R₄); y sus sales, solvatos, hidratos y N-óxidos.

20

La preparación de esos compuestos se describe en el documento WO 2001/074786.

25 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en el documento WO 2000/068230. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

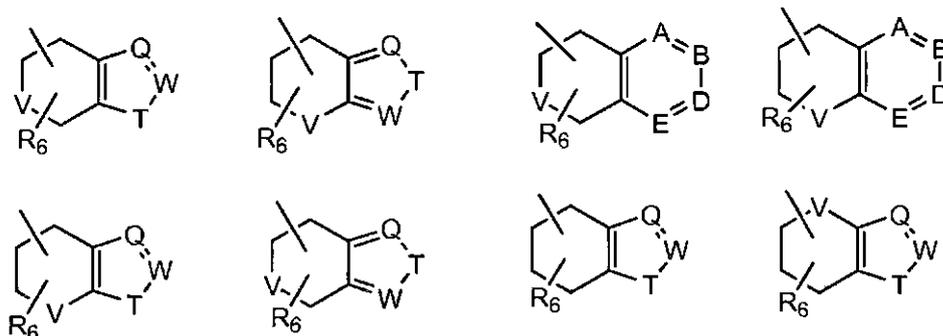
X-Y-Z representa NR₄-C=N o N=C-NR₄;

R₁ representa H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilo;

30 R₂ representa OR₈, NR₈R₉, SR₁₃, alquilo, o CF₃;

R₃ representa halógeno, alquilo, CF₃ o OR₈;

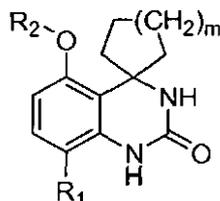
R₄, que puede estar unido a cualquiera de X o Z, es un resto seleccionado de



en donde la unión es a través de cualquier posición en el anillo saturado, con la condición de que la unión no está en una posición adyacente a V, y el anillo saturado puede estar sustituido en cualquier posición con uno o más R₆;

- 5 A, B, D y E son iguales o diferentes y cada uno representa C_nR₅, N o N-O;
V representa O, S, NR₇ o C(L¹_mR₁₄)(L²_nR₁₄);
Q y W son iguales o diferentes y cada uno representa CL_nR₅ o N;
T representa O, S o NR₇;
L¹ y L² son iguales o diferentes y cada uno representa C(R₁₅)₂;
- 10 m y n son iguales o diferentes y cada uno representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
los R₅ son iguales o diferentes y cada uno representa H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, OR₈, NR₈R₉, CO₂R₁₀, CONR₁₁R₁₂, CONHOH, SO₂NR₁₁R₁₂, SON₁₁R₁₂, COR₁₃, SO₂R₁₃, SOR₁₃, SR₁₃, CF₃, NO₂ o CN;
R₆ representa H, alquilo, cicloalquilo, OR₈, NR₈R₉, CO₂R₁₀, CONR₁₁R₁₂, SO₂NR₁₁R₁₂, SON₁₁R₁₂, COR₁₃, SO₂R₁₃, SOR₁₃, SR₁₃, CF₃, CN o =O;
- 15 R₇ representa H o alquilo;
R₈ representa H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocido o heterocidoalquilo;
R₉ representa R₈ o alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilalquilcarbonilo, cicloalquilalcoxycarbonilo, cicloalquilalquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterociclocarbonilo, heterociclosulfonilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxycarbonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilalquilcarbonilo, heteroarilalcoxycarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocidoalquilcarbonilo, heterocidoalcoxycarbonilo o heterocidoalquilsulfonilo; o
NR₈R₉ representa un anillo heterocíclico tal como morfolina;
R₁₀ representa H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, o heterocidoalquilo;
- 25 R₁₁ y R₁₂ son iguales o diferentes y cada uno es R₈, o NR₁₁R₁₂ representa un anillo heterocíclico tal como morfolina;
R₁₃ representa alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocido o heterocidoalquilo;
- 30 los R₁₄ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, OR₈, NR₈R₉, CO₂R₁₀, CONR₁₁R₁₂, CONHOH, SO₂NR₁₁R₁₂, SON₁₁R₁₂, COR₁₃, SO₂R₁₃, SOR₁₃, SR₁₃, CF₃, NO₂ y CN, con la condición de que cuando tanto m como n representan 0, si uno de R₁₄ es OR₈, NR₈R₉ o SR₁₃, el otro no es OR₈, NR₈R₉ o SR₁₃; y
R₁₅ representa H, alquilo, o F; o
una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- La preparación de esos compuestos se describe en el documento WO 2000/068230, incorporado por referencia en su totalidad en la presente memoria.
- 35 En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos US 20040106631, EP 1400244 y WO

2004/026818. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

- 5 m es 1, 2 o 3; R₁ es metilo, cloro, bromo o fluoro; R₂ es -Q¹-Q²-Q³-Q⁴ o alquilo (C₁-C₆), dicho alquilo (C₁-C₆) está sustituido con 1 a 3 de OR₄, COOR₄, NR₄R₅, NRC(=O)R₄, C(=O)NR₄R₅ o SO₂NR₄R₅;
- R₄ es alquilo (C₁-C₆), sustituido con 1 a 3 de F, CN, S(=O)R₆, SO₃H, SO₂R₆, SR₇, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, C(=O)R₇, NR'C(=O)R₇, NR'SO₂R₆, C(=O)NR₇R₈, O-C(=O)NR₇R₈ o SO₂NR₇R₈;
- 10 R₅ es H o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1 a 3 de F, CN, S(=O)R₆, SO₃H, SO₂R₆, SR₇, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, C(=O)R₇, NR'C(=O)R₇, NR'SO₂R₆, C(=O)NR₇R₈, O-C(=O)NR₇R₈ o SO₂NR₇R₈; o dicho alquilo (C₁-C₆) está
- (1) sustituido con 1 a 3 de OC(=O)R_{4a}, SR_{4a}, S(=O)R₃, C(=NR₉)R_{4a}, C(=NR₉)-NR_{4a}R_{5a}, NR-C(=NR₉)-NR_{4a}R_{5a}, NR_{4a}COOR_{4a}, NR-C(=O)NR_{4a}R_{5a}, NR-SO₂-NR_{4a}R_{5a}, NR-C(=NR₉)-R_{4a} o NR-SO₂-R₃; y
- 15 (2) opcionalmente sustituido con 1 o 2 de OR_{4a}, COOR_{4a}, C(=O)-R_{4a}, NR_{4a}R_{5a}, NRC(=O)R_{4a}, C(=O)NR₄R_{5a} o SO₂NR_{4a}R_{5a};
- R₉ es H, CN, OH, OCH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂ o alquilo (C₁-C₆); y R₃ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1 a 3 de F, CN, S(=O)R₆, SO₃H, SO₂R₆, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, OR₇, SR₇, COOR₇, C(=O)R₇, O-C(=O)NR₇R₈, NR₇R₈, NR'C(=O)R₇, NR'SO₂R₆, C(=O)NR₇R₈ o SO₂NR₇R₈;
- 20 R_{4a} y R_{5a} son iguales o diferentes y son H o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1 a 3 de F, CN, S(=O)R₆, SO₃H, SO₂R₆, C(=O)-NH-SO₂-CH₃, OR₇, SR₇, COOR₇, C(=O)R₇, O-C(=O)NR₇R₈, NR₇R₈, NR'C(=O)R₇, NR'SO₂R₆, C(=O)NR₇R₈ o SO₂NR₇R₈;
- 25 Q¹ es un enlace sencillo o alquileo (C₁-C₆); Q² es un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que comprende 1 o 2 O o N; Q³ es alquileo (C₁-C₆); Q⁴ es un heterociclilo de 4 a 8 miembros, aromático o no aromático, que comprende de 1 a 4 O, S, S(=O), SO₂ o N, estando dicho heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 de OR, NRR', -CN o alquilo (C₁-C₆);
- R es H o alquilo (C₁-C₆);
- R₆ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1 o 2 OR';
- R₇ y R₈ son iguales o diferentes y son H o alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con 1 o 2 OR';
- R₉ es H, CN, OH, OCH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂ o alquilo (C₁-C₆);
- 30 R' es H o alquilo (C₁-C₆); y R'' es H o alquilo (C₁-C₆);
- con la condición de que (1) el átomo de Q² unido a Q¹ es un átomo de carbono; y (2) el átomo de Q⁴ unido a Q³ es un átomo de carbono;
- o una de sus formas racémicas, isómeros, derivados farmacéuticamente aceptables.
- 35 La preparación de esos compuestos se describe en los documentos US 20040106631, EP 1400244 y WO 2004/026818.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en la patente de EE.UU. nº 6.936.609 y US 20040249148. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



5 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ representa arilo (C₆-C₁₀), que está opcionalmente sustituido igual o diferentemente con radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, formilo, carbamilo, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆), y opcionalmente con un radical de fórmula SO₂NR₅R₆, en donde R₅ y R₆ independientemente entre sí indican hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), o NR₅R₆ indica heterociclo de 4 a 8 miembros, unido por un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido igual o diferentemente por radicales seleccionados del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo (C₁-C₆), y acilo (C₁-C₆),

10

R₂ representa un radical hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,

R₃ representa metilo o etilo,

A representa O, S o NR₇, en donde R₇ indica hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₃),

15 E representa un enlace o alcanodiilo (C₁-C₃),

R₄ representa arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5 a 10-miembros, donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos igual o diferentemente con radicales seleccionados del grupo que consiste en halógeno, formilo, carboxilo, carbamilo, -SO₃H, aminosulfonilo, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), 1,3-dioxo-propano-1,3-diilo, alquiltio (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₆) y alquil-(C₁-C₆)-sulfonilo, -NR₈R₉ y heteroarilo o fenilo de 5 a 6-miembros, opcionalmente sustituido con metilo,

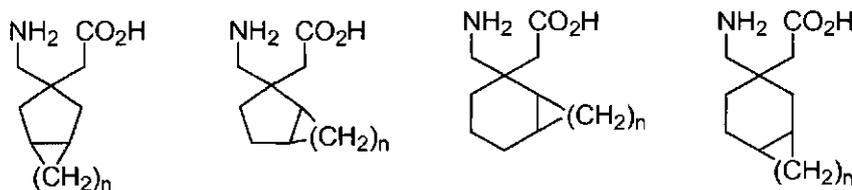
20

en donde R₈ y R₉ independientemente entre sí, indican hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), o acilo (C₁-C₆) o sus sales.

La preparación de esos compuestos se describe en la patente de EE.UU. nº 6.936.609 y US 20040249148.

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en el documento WO 2006/092692. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen las fórmulas:

25

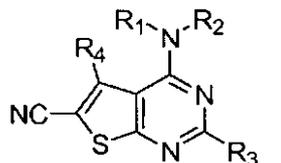


en donde n es un número entero de 1 a 4, y donde haya estereocentros, cada centro puede ser independientemente R o S.

La preparación de esos compuestos se describe en los documentos WO 2006/092692.

30

En otro caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se seleccionan de los compuestos descritos en general o específicamente en los documentos US 2006229306 y WO 2004/065391. En un caso, los inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria tienen la fórmula:



5 Los sustituyentes para los compuestos anteriores se definen como sigue:

R₁ y R₂ o bien

(1) representan independientemente:

(a) un átomo de hidrógeno;

10 (b) un grupo seleccionado de grupos alquilo, alqueno y alquino, en donde cada grupo alquilo, alqueno y alquino está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, mono y di-alquilamino, oxo, amino y mono y di-alquilamino; o

(c) un grupo de fórmula (CH₂)_n-R₆, en donde n es un número entero de 0 a 4, y R₆ representa un grupo cicloalquilo o cicloalqueno;

15 (2) R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 3 a 8-miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo es saturado o insaturado y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilendioxo, amino, mono y di-alquilamino, mono y di-alquilamino, nitro, ciano y trifluorometilo;

20 R₃ es un grupo de fórmula (CH₂)_n-G, en donde n es un número entero de 0 a 4, y G representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico que comprende de 0 a 4 heteroátomos, cuyo grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

(1) átomos de halógeno;

25 (2) grupos alquilo y alqueno, en donde cada grupo alquilo y alqueno está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y

(3) grupos fenilo, hidroxilo, hidroxicarbonilo, alcoxi, alquilendioxo, arilo, alquilo, amino, mono y di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, ciano, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo.

La preparación de esos compuestos se describe en los documentos US 2006229306 y WO 2004/065391.

30 Otros compuestos útiles en los métodos descritos en la presente memoria incluyen derivados de imidazopiridina (documento WO 2001/34601), derivados de dihidropurina (documento WO 2000/68203), derivados de pirrol (documento WO 2001/32618), derivados de benzotiazolimidazolona (documento DE 19950647), compuestos heterocíclicos (documento WO 2002/87519), derivados de guanina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11:1081, 2001) y derivados de benzotienotriazina (*Eur. J. Med. Chem.* 36:333, 2001).

35 Inhibidores polipeptídicos o peptídicos

En algunos casos, el agente inhibidor de la PDE7 comprende inhibidores polipeptídicos o peptídicos de PDE7 aislados, incluyendo inhibidores peptídicos naturales aislados e inhibidores peptídicos sintéticos que inhiben la actividad de la PDE7. Como se usa en la presente memoria, la expresión "inhibidores polipeptídicos o peptídicos de PDE7 aislados" se refiere a polipéptidos o péptidos que inhiben la escisión del cAMP dependiente de PDE7 uniéndose a la PDE7, compitiendo con la PDE7 por la unión a un sustrato y/o interactuando directamente con la PDE7 para inhibir la escisión dependiente de PDE7 del cAMP, que son sustancialmente puros y están esencialmente exentos de otras sustancias con las que se pueden encontrar en la naturaleza en una medida práctica y adecuada para su uso previsto.

45 Los inhibidores peptídicos se han usado con éxito in vivo para interferir con interacciones proteína-proteína y sitios catalíticos. Por ejemplo, recientemente se han aprobado inhibidores peptídicos para moléculas de adhesión

estructuralmente relacionadas con LFA-1 para uso clínico en coagulopatías (Ohman, E.M., et al., *European Heart J.* 16:50-55, 1995). Se han descrito péptidos lineales cortos (<30 aminoácidos) que previenen o interfieren con la adhesión dependiente de integrina (Murayama, O., et al., *J. Biochem.* 120:445-51, 1996). También se han usado con éxito péptidos más largos, de longitud en el intervalo de 25 a 200 restos de aminoácidos, para bloquear la adhesión dependiente de integrina (Zhang, L., et al., *J. Biol. Chem.* 271(47):29953-57, 1996). En general, los inhibidores peptídicos más largos tienen mayores afinidades y/o velocidades de disociación más lentas que los péptidos cortos, y por lo tanto puede ser inhibidores más potentes. También se ha mostrado que los inhibidores peptídicos cíclicos son inhibidores eficaces de integrinas in vivo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria humana (Jackson, D.Y., et al., *J. Med. Chem.* 40:3359-68, 1997). Un método para producir péptidos cíclicos implica la síntesis de péptidos en los que los aminoácidos terminales del péptido son cisteínas, permitiendo así que el péptido exista en una forma cíclica por enlaces disulfuro entre los aminoácidos terminales, lo que se ha mostrado que mejora la afinidad y la semivida in vivo para el tratamiento de neoplasmas hematopoyéticos (p. ej., patente de EE.UU. n° 6.649.592 de Larson).

Inhibidores peptídicos de PDE7 sintéticos

Los péptidos inhibidores de PDE7 útiles en los métodos descritos en la presente memoria se ilustran mediante secuencias de aminoácidos que imitan las regiones diana importantes para la actividad enzimática de la PDE7, tal como el dominio catalítico de la PDE7. La PDE7A y PDE7B tienen una identidad de 70% en el dominio catalítico (Hetman, J.M., et al., *PNAS* 97(1):472-476, 2000). El dominio catalítico de la PDE7A1 es desde el resto de aminoácido 185 a 456 de la SEQ ID NO: 2. El dominio catalítico de la PDE7A2 es desde el resto de aminoácido 211 a 424 de la SEQ ID NO: 4. El dominio catalítico de la PDE7B es desde el resto de aminoácido 172 a 420 de la SEQ ID NO: 6. Los péptidos inhibidores útiles en la práctica de los métodos descritos en la presente memoria varían de tamaño desde aproximadamente 5 aminoácidos a aproximadamente 250 aminoácidos. También se puede usar la modelización molecular y el diseño molecular racional para generar y cribar péptidos que imiten la estructura molecular de las regiones catalíticas de la PDE7 e inhiban la actividad enzimática de la PDE7. Las estructuras moleculares usadas para la modelización incluyen regiones CDR de anticuerpos monoclonales anti-PDE7. Los métodos para identificar péptidos que se unen a una diana particular son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la impresión molecular se puede usar para la construcción nueva de estructuras macromoleculares tales como péptidos que se unan a una molécula particular. Véase, por ejemplo, Shea, K.J., "Molecular Imprinting of Synthetic Network Polymers: The De Novo Synthesis of Macromolecular Binding and Catalytic Sites," *TRIP* 2(5):[sin números de página], 1994.

Como un ejemplo ilustrativo, un método para preparar compuestos miméticos de péptidos que se unen a la PDE7, es como sigue. Se polimerizan monómeros funcionales de una región de unión de un anticuerpo anti-PDE7 que presente inhibición de PDE7 (molde). Después se retira el molde, seguido de la polimerización de una segunda clase de monómero en el hueco dejado por el molde, para proporcionar una nueva molécula que presenta una o más propiedades deseadas que son similares al molde. Además de preparar péptidos de esta forma, también se pueden preparar otras moléculas de unión a la PDE7 que son agentes inhibidores de la PDE7, tales como polisacáridos, nucleósidos, fármacos, nucleoproteínas, lipoproteínas, hidratos de carbono, glicoproteínas, esteroides, lípidos y otros materiales biológicamente activos. Este método es útil para diseñar una amplia variedad de compuestos miméticos biológicos que son más estables que sus homólogos naturales porque normalmente se preparan por polimerización por radicales libres de monómeros funcionales, dando como resultado un compuesto con una cadena principal no biodegradable.

Los péptidos inhibidores de la PDE7 se pueden preparar usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como la técnica sintética en estado sólido descrita inicialmente por Merrifield en *J. Amer. Chem. Soc.* 85:2149-2154, 1963. La síntesis automática se puede lograr, por ejemplo, usando el sintetizador de péptidos Applied Biosystems 431A (Foster City, Calif.) de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Se pueden encontrar otras técnicas, por ejemplo, en Bodanszky, M., et al., *Peptide Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1976, así como en otros trabajos de referencia conocidos por los expertos en la técnica. Los péptidos también se pueden preparar usando técnicas de ingeniería genética convencional conocidas para los expertos en la técnica.

Se puede ensayar la capacidad de un péptido inhibidor de PDE7 candidato para funcionar como un agente inhibidor de PDE7 en uno de varios ensayos, incluyendo, por ejemplo, un ensayo de fosfodiesterasa PDE7 como se describe en el ejemplo 1.

Inhibidores de la expresión de la PDE7

En algunos casos de los métodos descritos en la presente memoria, el agente inhibidor de PDE7 es un inhibidor de la expresión de la PDE7 capaz de inhibir la escisión del cAMP dependiente de PDE7 (PDE7A, PDE7B, o ambas). En la práctica de este caso descrito en la presente memoria, los inhibidores de la expresión de la PDE7 representativos incluyen moléculas de ácido nucleico de sentido contrario de la PDE7 (tales como ARNm de sentido contrario, ADN de sentido contrario u oligonucleótidos de sentido contrario), ribozimas de PDE7 y moléculas de ARNi de PDE7.

Las moléculas de ADN y ARN de sentido contrario actúan directamente bloqueando la traducción del ARNm de la PDE7 por hibridación al ARNm de la PDE7 y previniendo la traducción de la proteína PDE7. Una molécula de ácido

nucleico de sentido contrario se puede construir en una serie de formas diferentes, con la condición de que sea capaz de interferir con la expresión de la PDE7. Por ejemplo, se puede construir una molécula de ácido nucleico de sentido contrario invirtiendo la región codificante (o una parte de la misma) del ADNc de PDE7A1 (SEQ ID NO: 1), ADNc de PDE7A2 (SEQ ID NO: 3) o ADNc de PDE7B (SEQ ID NO: 5), con respecto a su orientación normal para la transcripción, para permitir la transcripción de su complemento. Los métodos de diseño y administración de oligonucleótidos de sentido contrario son bien conocidos en la técnica y se describen, p. ej., en Mautino et al., *Hum Gene Ther* 13:1027-37, 2002; y Pachori et al., *Hypertension* 39:969-75, 2002.

La molécula de ácido nucleico de sentido contrario normalmente es sustancialmente idéntica a al menos una parte del gen o genes diana. Sin embargo, no es necesario que el ácido nucleico sea perfectamente idéntico para inhibir la expresión. En general, se puede usar una mayor homología para compensar el uso de una molécula de ácido nucleico de sentido contrario más corta. El porcentaje de identidad mínimo típicamente es mayor que aproximadamente 65%, pero un porcentaje de identidad mayor puede ejercer una represión más eficaz de la expresión de la secuencia endógena. Se prefiere típicamente un porcentaje de identidad sustancialmente mayor de más de aproximadamente 80%, aunque típicamente es más preferido de aproximadamente 95% a la identidad absoluta.

No es necesario que la molécula de ácido nucleico de sentido contrario tenga el mismo patrón de intrones o exones que el gen diana, y segmentos no codificantes del gen diana pueden ser igualmente eficaces para lograr la supresión de sentido contrario de la expresión del gen diana como segmentos codificantes. Una secuencia de ADN de al menos aproximadamente 8 o así nucleótidos se puede usar como la molécula de ácido nucleico de sentido contrario, aunque es preferible una secuencia más larga. En la presente descripción, un ejemplo representativo de un agente inhibidor de PDE7 útil es una molécula de ácido nucleico de sentido contrario de PDE7 que es al menos 90 por ciento idéntica al complemento de una parte del ADNc de la PDE7A1, que consiste en la secuencia de ácido nucleico expuesta en la SEQ ID NO: 1. Otro ejemplo representativo de un agente inhibidor de PDE7 útil es una molécula de ácido nucleico de PDE7 de sentido contrario que es al menos 90 por ciento idéntica al complemento de una parte del ADNc de la PDE7A2 que consiste en la secuencia de ácido nucleico expuesta en la SEQ ID NO: 3. Otro ejemplo representativo de un agente inhibidor de PDE7 útil es una molécula de ácido nucleico de PDE7 de sentido contrario que es al menos 90 por ciento idéntica al complemento de una parte del ADNc de la PDE7B que consiste en la secuencia de ácido nucleico expuesta en la SEQ ID NO: 5.

Dirigir los oligonucleótidos de sentido contrario para que se unan al ARNm de la PDE7 es otro mecanismo que se puede usar para reducir el nivel de síntesis de la proteína PDE7. Por ejemplo, la síntesis de poligalacturonasa y del receptor muscarínico de acetilcolina de tipo 2 se inhibe mediante oligonucleótidos de sentido contrario dirigidos a sus respectivas secuencias de ARNm (patente de EE.UU. n° 5.739.119 de Cheng, y patente de EE.UU. n° 5.759.829 de Shewmaker). Además, se han demostrado ejemplos de inhibidores de sentido contrario con la proteína nuclear ciclina, el gen de resistencia a multifármacos (MDG1), ICAM-1, E-selectina, STK-1, receptor GABA_A estriatal y EGF humano (véase, p. ej., patente de EE.UU. n° 5.801.154 de Baracchini; patente de EE.UU. n° 5.789.573 de Baker; patente de EE.UU. n° 5.718.709 de Considine; y patente de EE.UU. n° 5.610.288 de Reubenstein).

Se ha descrito un sistema que permite que un experto en la técnica determine qué oligonucleótidos son útiles en los métodos descritos en la presente memoria, que implica detectar sitios adecuados en el ARNm diana usando la escisión con Rnasa H como un indicador para la accesibilidad de secuencias dentro de los transcritos. Scherr, M., et al., *Nucleic Acids Res.* 26:5079-5085, 1998; Lloyd, et al., *Nucleic Acids Res.* 29:3665-3673, 2001. Se añade una mezcla de oligonucleótidos de sentido contrario que son complementarios de determinadas regiones del transcrito de PDE7 a extractos celulares que expresan la PDE7, e hibridan con el fin de crear un sitio vulnerable a la RNasaH. Este método se puede combinar con la selección de secuencia asistida por ordenador, que puede predecir la selección óptima de secuencia para composiciones de sentido contrario, basándose en su capacidad relativa de formar dímeros, horquillas u otras estructuras secundarias que reducirían o prohibirían la unión específica al ARNm diana en una célula hospedante. Estos análisis de la estructura secundaria y las consideraciones de selección del sitio diana se pueden realizar usando el software de análisis de cebadores OLIGO (Rychlik, I, 1997) y el software del algoritmo BLASTN 2.0.5 (Altschul, S.F., et al., *Nucl. Acids Res.* 25:3389-3402, 1997). Los compuestos de sentido contrario dirigidos contra la secuencia diana comprenden preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 50 nucleótidos de longitud. Los oligonucleótidos de sentido contrario comprenden de aproximadamente 9 a aproximadamente 35 o así nucleótidos de longitud. Los autores de la invención contemplan todas las composiciones de oligonucleótidos en el intervalo de 9 a 35 nucleótidos (es decir, aquellos de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, o 35 o así, bases de longitud) como muy preferidas para la práctica de los métodos basados en oligonucleótidos de sentido contrario de la descripción. Las regiones diana altamente preferidas del ARNm de la PDE7 son aquellas que están en o cerca del codón de inicio de la traducción AUG, y aquellas secuencias que son sustancialmente complementarias a las regiones 5' del ARNm, p. ej., entre las regiones 0 y +10 de la secuencia de nucleótidos del gen de la PDE7 (SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5).

El término "oligonucleótido" como se usa en la presente memoria, se refiere a un oligómero o polímero de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN) o miméticos de los mismos. Este término también cubre las oligonucleobases compuestas de nucleótidos naturales, azúcares y enlaces (cadena principal) internucleósidos covalentes, así como oligonucleótidos que tienen modificaciones no naturales. Estas modificaciones permiten

introducir algunas propiedades deseables que no se ofrecen mediante los oligonucleótidos naturales, tales como propiedades tóxicas reducidas, mayor estabilidad frente a la degradación por nucleasas y absorción celular potenciada. En casos ilustrativos, los compuestos de sentido contrario de la invención difieren del ADN natural por la modificación de la cadena principal de fosfodiéster para prolongar la vida del oligonucleótido de sentido contrario, en el que los sustituyentes fosfatos son sustituidos por fosforotioatos. Igualmente, uno o ambos extremos del oligonucleótido se pueden sustituir por uno o más derivados de acridina que se intercalan entre pares de bases adyacentes dentro de una cadena de ácido nucleico.

Otra alternativa al método de sentido contrario es el uso de "ARN interferente" (ARNi). Los ARN bicatenarios (ARNbc) pueden producir el silenciamiento de genes en mamíferos in vivo. La función natural del ARNi y la cosupresión parece que son protección del genoma contra la invasión por elementos genéticos móviles tales como retrotransposones y virus que producen ARN o ARNbc aberrantes en la célula hospedante cuando se vuelven activos (véase, p. ej., Jensen, J., et al., *Nat. Genet.* 21:209-12, 1999). La molécula de ARN bicatenaria se puede preparar sintetizando dos cadenas de ARN capaces de formar una molécula de ARN bicatenaria, cada una con una longitud de aproximadamente 19 a 25 (p. ej., 19-23 nucleótidos). Por ejemplo, una molécula de ARNbc útil en los métodos descritos en la presente memoria puede comprender el ARN que corresponde a una parte de al menos una de las SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5 y sus complementos. Preferiblemente, al menos una cadena del ARN tiene un extremo saliente 3' de 1-5 nucleótidos. Las cadenas de ARN sintetizadas se combinan en condiciones que forman una molécula bicatenaria. La secuencia de ARN puede comprender al menos una parte de 8 nucleótidos de la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 5, con una longitud total de 25 nucleótidos o menos. El diseño de las secuencias de ARNip para una diana dada depende del experto en la técnica. Están disponibles servicios comerciales que diseñan la secuencia de ARNip y garantizan al menos 70% de inactivación de la expresión (Qiagen, Valencia, CA). Los ejemplos de ARNhc (en horquilla corto) y ARNip de PDE7 están disponibles en el comercio en Sigma-Aldrich Company (producto nº SHDNA_-NM_002603; SASI_Hs01_00183420 a SASI_Hs01_00010490).

Los ARNbc se pueden administrar como composición farmacéutica y realizar por métodos conocidos, en donde el ácido nucleico se introduce en una célula diana deseada. Los métodos de transferencia de genes usados habitualmente incluyen métodos con fosfato de calcio, DEAE-dextrano, electroporación, microinyección y víricos. Dichos métodos se enseñan en Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., 1993. Las moléculas de ácido nucleico terapéuticas se puede modificar para que crucen la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, se ha demostrado que un oligonucleótido de sentido contrario fosforotiolato dirigido hacia el mesencéfalo de Abeta de la proteína precursora de amiloide (APP) dado por administración i.c.v. puede revertir las deficiencias de aprendizaje y memoria en un modelo de ratón de Alzheimer. Banks W.A. et al., *Journal of Pharm. and Exp. Therapeutics*, 297(3):1113-1121, 2001.

Ribozimas:

En algunos casos, un agente inhibidor de PDE7 es una ribozima que escinde específicamente el ARNm de una PDE7 diana, tal como PDE7A, PDE7B o ambas. Las ribozimas que se dirigen a la PDE7 se pueden usar como agentes inhibidores de PDE7 para disminuir la cantidad y/o actividad biológica de la PDE7. Las ribozimas son moléculas de ARN catalíticas que pueden escindir moléculas de ácido nucleico que tienen una secuencia que es completa o parcialmente homóloga a la secuencia de la ribozima. Se pueden diseñar transgenes de ribozimas que codifican ARN de ribozimas que se emparejan específicamente con un ARN diana y escinden la cadena principal de fosfodiéster en un sitio específico, inactivando funcionalmente así el ARN diana. Al llevar a cabo esta escisión, la propia ribozima no se altera, y por lo tanto es capaz de recircular y escindir otras moléculas. La inclusión de secuencias de ribozima dentro de los ARN de sentido contrario les confiere actividad de escisión de ARN sobre ellas, aumentando así la actividad de las construcciones de sentido contrario.

Las ribozimas útiles en la práctica de los métodos descritos en la presente memoria típicamente comprende una región de hibridación de al menos aproximadamente 9 nucleótidos que es complementaria en la secuencia de nucleótidos a al menos parte del ARNm de PDE7 diana, y una región catalítica que está adaptada para escindir el ARNm de PDE7 diana (véase, en general, la patente europea nº 0321201; WO 88/04300; Haseloff, J., et al., *Nature* 334:585-591, 1988; Fedor, M.J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1668-1672, 1990; Cech, T.R., et al., *Ann. Rev. Biochem.* 55:599-629, 1986).

Las ribozimas se pueden dirigir directamente a las células en forma de oligonucleótidos de ARN que incorporan secuencias de ribozimas, o introducir en la célula como un vector de expresión que codifica el ARN de ribozima deseado. Las ribozimas se pueden usar y aplicar de la misma manera que se ha descrito para los polinucleótidos de sentido contrario.

El ARN y ADN de sentido contrario, ribozimas y moléculas de ARNi útiles en los métodos de la invención se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica para la síntesis de moléculas de ADN y ARN. Estos incluyen técnicas para la síntesis química de oligodesoxirribonucleótidos y oligorribonucleótidos bien conocidos en la técnica, tal como por ejemplo, síntesis química de fosfoamidita en fase sólida. Alternativamente, se pueden generar moléculas de ARN por transcripción in vitro e in vivo de secuencias de ADN que codifican la molécula de ARN de sentido contrario. Dichas secuencias de ADN se pueden incorporar en una amplia variedad de vectores que incorporan promotores de ARN polimerasa adecuados tales como promotores de polimerasa de T7 o SP6.

Alternativamente, se pueden introducir establemente en líneas celulares construcciones de ADNc de sentido contrario que sintetizan ARN de sentido contrario de forma constitutiva o inducible, dependiendo del promotor usado.

Se pueden introducir diferentes modificaciones bien conocidas de las moléculas de ADN como un medio de aumentar la estabilidad y la semivida. Las modificaciones útiles incluyen, pero no se limitan a la adición de secuencias flanqueadoras de ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos en los extremos 5' y/o 3' de la molécula, o el uso de fosforotioato o 2'O-metilo en lugar de los enlaces fosfodiéster dentro de la cadena principal del oligodesoxirribonucleótido.

IV. Métodos de cribado para inhibidores de PDE7 útiles para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento

Se proporcionan métodos para identificar un agente que inhibe la actividad de PDE7 útiles para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento en un sujeto mamífero que lo necesite. Dichos métodos comprenden: (a) determinar la CI_{50} para inhibir la actividad de PDE7A para una pluralidad de cada uno de una pluralidad de agentes; (b) seleccionar agentes de la pluralidad de agentes que tienen una CI_{50} para la inhibición de la actividad de PDE7A menor que aproximadamente $1 \mu M$; (c) determinar la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 de los agentes que tienen una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7 menor que aproximadamente $1 \mu M$; (d) identificar agentes útiles para tratar un trastorno del movimiento, seleccionado compuestos que tienen una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 10 veces mayor que la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7; y (e) evaluar la actividad de los compuestos identificados en un ensayo de modelo de trastorno neurológico del movimiento, en donde un agente que tiene una CI_{50} para la inhibición de la PDE7 menor que aproximadamente $1 \mu M$, y una CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE4 10 veces mayor que la CI_{50} para inhibir la PDE7, y se determina que es eficaz para tratar al menos una anomalía del movimiento en un ensayo de modelo, es indicativo de un agente inhibidor de PDE7 útil para tratar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento en un sujeto mamífero.

Los agentes representativos que se pueden usar en la práctica de dichos modelos incluyen moléculas que se unen a la PDE7 e inhiben la actividad enzimática de la PDE7 (tal como inhibidores moléculas pequeñas o péptidos bloqueadores que se unen a la PDE7 y reducen la actividad enzimática), y moléculas que disminuyen la expresión de la PDE7 a nivel de transcripción y/o traducción (tal como moléculas de ácido nucleico de sentido contrario de PDE7, moléculas de ARNi específicas de PDE7 y ribozimas de PDE7), previniendo de esta forma que la PDE7 escinda el cAMP.

V. Composición general, descripción y definiciones

Se describe en la presente memoria una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de un agente inhibidor de PDE7 eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7, en donde dicha inhibición enzimática de la PDE7 es el modo de acción terapéutico principal del inhibidor de PDE7 en el tratamiento de la anomalía del movimiento. En algunos casos de este método, el trastorno neurológico del movimiento se puede tratar con un agonista de receptor de dopamina o un precursor de un agonista de receptor de dopamina. En algunos casos de este método, el trastorno neurológico del movimiento se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI).

En otros casos, el trastorno neurológico del movimiento se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington (es decir, corea de Huntington) y parkinsonismo inducido por fármacos.

Para cada uno de los compuestos químicos inhibidores de PDE7 útiles en el método descrito en la presente memoria, están incluidos todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos. Los compuestos incluyen no solo los compuestos racémicos, sino también los isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un agente inhibidor de PDE7 como un enantiómero individual, se puede obtener por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o uso de un reactivo auxiliar quiral, por ejemplo, véase Ma, Z., et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 8(6):883-888, 1997. La resolución del producto final, un compuesto intermedio o un material de partida, se puede lograr por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Además, en situaciones donde son posibles tautómeros de los compuestos, se pretende que la presente invención incluya todas las formas tautómeras de los compuestos.

Los agentes inhibidores de PDE7 que contienen restos ácidos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con cationes adecuados. Dichos cationes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cationes de metales alcalinos (p. ej., sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (p. ej., calcio o magnesio). Las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes inhibidores de PDE7, que contienen un centro básico, son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos incluyen sales de hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, benzenosulfonato y p-toluenosulfonato. En vista de lo anterior, cualquier

referencia a compuestos útiles en el método descrito en la presente memoria, se pretende que incluya agentes inhibidores de PDE7, así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos para usar en los métodos descritos en la presente memoria se pueden administrar de forma terapéutica como el producto químico puro, pero se prefiere administrar los agentes inhibidores de PDE7 como una composición o formulación farmacéutica. Por consiguiente, se describen en la presente memoria composiciones o formulaciones farmacéuticas que comprenden un agente inhibidor de PDE7, o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. Los vehículos adecuados son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Los compuestos para usar en los métodos descritos en la presente memoria, también se puede llevar en un sistema de suministro para proporcionar liberación sostenida o absorción o actividad potenciadas del compuesto, tal como un sistema de liposoma o hidrogel para inyección, una sistema de micropartículas, nanopartículas o micelas para el suministro oral o parenteral, o un sistema de cápsulas por fases para el suministro oral.

En particular, un agente inhibidor de PDE7 útil en el método descrito en la presente memoria, es útil solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agonista de receptor de dopamina, un precursor de un agonista de receptor de dopamina, otro agente dopaminérgico, o combinaciones de los anteriores. Los ejemplos de agonistas de receptores de dopamina y precursores incluyen, por ejemplo, levodopa (también denominada "L-dopa"), carbidopa, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfin y lisurida. Otros agentes útiles en la combinación con un agente inhibidor de PDE7 selectivo incluyen medicaciones anticolinérgicas, tales como biperideno-HCl, mesilato de benzotropina, procididina y trihexifenidilo; inhibidores de monoaminoxidasa B, tales como Eldepryl™, Atapryl™ y Carbex™ y el antagonista de NMDA amantadina (Symmetrel™).

En un caso, un agente inhibidor de PDE7 selectivo es útil en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales o precursores de agentes terapéuticos que activan el receptor de dopamina D1 y/o aumentan la concentración de dopamina en los terminales nerviosos nigroestriatales y/o hendidura sináptica nigroestriatal. Dichos agentes incluyen L-dopa, agonistas no selectivos del receptor de dopamina tales como apomorfin, bromocriptina, y pergolida; y agentes selectivos de D1 tales como ABT-431, A86929, y SKF38393.

En un caso, se describe el tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de un agente inhibidor de PDE7 eficaz para inhibir la actividad enzimática de la PDE7, en donde dicha inhibición enzimática de la PDE7 es el modo de acción terapéutico principal del inhibidor de PDE7 en el tratamiento de la anomalía del movimiento. Como se demuestra en los ejemplos 5-7 de la presente memoria, los inhibidores de PDE7 selectivos son útiles en el tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de la enfermedad de Parkinson. En el contexto de la enfermedad de Parkinson el tratamiento incluyen la terapia sintomática para reducir, aliviar, ocultar o prevenir los síntomas de al menos una anomalía del movimiento seleccionada del grupo que consiste en temblor en reposo, rigidez, bradicinesia o deficiencia de reflejos posturales.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en los métodos descritos en la presente memoria incluyen aquellos en los que el principio activo se administra en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. Más específicamente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo de síntomas o para aliviar síntomas existentes del sujeto que se está tratando. La determinación de las cantidades eficaces depende de los expertos en la técnica, en especial a la luz de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria. Se apreciará además que la cantidad de un compuesto requerida para usar en el tratamiento varía con la naturaleza de la afección que se está tratando, y la edad y afección del paciente, y en último término es determinada por el médico que atiende. Sin embargo, en general, las dosis usadas para el tratamiento humano adulto típicamente están en el intervalo de 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día.

Una "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que logra el efecto deseado para tratar o mejorar una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno neurológico del movimiento. La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos compuestos se puede determinar por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., para determinar la DL50 (la dosis letal para 50% de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población).

En un caso, una dosis terapéuticamente eficaz es una cantidad de agente inhibidor de PDE7 suficiente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 en una célula neuronal. En otro caso de los métodos descritos en la presente memoria, una dosis terapéuticamente eficaz es una cantidad de agente inhibidor de PDE7 suficiente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 en neuronas estriatales. La determinación de una dosis eficaz de un agente inhibidor de PDE7 suficiente para cruzar una membrana celular e inhibir la actividad enzimática de la PDE7 dentro de una célula, se puede determinar usando un ensayo celular para la inhibición de PDE7, como describen Smith S.J. et al., *Molecular Pharmacology* 66(6): 1679-1689 (2004). La determinación de una dosis eficaz de un agente inhibidor de PDE7 suficiente para inhibir la actividad enzimática de la PDE7 en el estriado se puede determinar usando un ensayo para medir el efecto de un agente inhibidor de PDE7 en los niveles de cAMP en el estriado, como

describen Siuciak J.A. et al., *Neuropharmacology* 51: 386-396 (2006).

La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa como la relación entre la DL50 y la DE50. Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de dichos análisis se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificaciones para usar en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos preferiblemente está dentro de un intervalo de concentraciones en la circulación que incluye el intervalo de DE50 que depende de la forma farmacéutica usada, y la vía de administración usada.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los agentes inhibidores de PDE7 se pueden determinar por procedimientos farmacéuticos convencionales que usan modelos de animales experimentales, tales como el modelo murino de MPTP descrito en los ejemplos 5-7. Usando dichos modelos de animales, se pueden determinar el NOAEL (nivel de efectos adversos no observados) y la MED (dosis mínima eficaz) usando procedimientos convencionales. La relación de dosis entre los efectos de NOAEL y MED es la relación terapéutica, que se expresa como la relación de NOAEL/MED. Los agentes inhibidores de PDE7 que presentan relaciones o índices terapéuticos altos son los más preferidos. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular en estudios animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificaciones para uso en seres humanos. La dosificación del agente inhibidor de PDE7 preferiblemente está dentro de un intervalo de concentraciones en la circulación que incluyen la MED con poca o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica usada y la vía de administración usada.

Para cualquier formulación de compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede calcular usando modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis en un modelo animal para lograr una concentración plasmática en la circulación o intervalo en el tejido cerebral que induya la MED. También se pueden medir los niveles cuantitativos del agente inhibidor de PDE7 en el plasma o cerebro, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 4 de la presente memoria.

La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación las puede elegir el médico individual en vista de la afección del paciente. La cantidad de dosificación y el intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

La dosis deseada se puede administrar convenientemente en una sola dosis o como múltiples dosis administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como 2, 3, 4 o más subdosis al día. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que es el más adecuado para un paciente individual, y la dosificación varía con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones descritas antes son ilustrativas del caso promedio, pero puede haber casos individuales en los que sean reconocidas dosificaciones mayores o menores, y estas están dentro del alcance de la presente invención.

Las formulaciones descritas en la presente memoria se pueden administrar de una forma convencional para el tratamiento de las enfermedades indicadas, tales como por vía oral, parenteral, transmucosa (p. ej., administración sublingual o bucal), tópica, transdérmica, rectal, por inhalación (p. ej., nasal o inhalación pulmonar profunda). La administración parenteral incluye, pero no se limita a intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular. La administración parenteral también se puede llevar a cabo usando una técnica de alta presión, tal como un sistema POWDERJECT™.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un agente inhibidor de PDE7 para tratar trastornos neurológicos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI).

Para administración bucal u oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos o pastillas formuladas de una forma convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de maíz o polivinilpirrolidona), cargas (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón), o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos para usar en los métodos descritos en la presente memoria se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen esos compuestos se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, tales como lecitina,

monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico; y conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico.

5 Dichas preparaciones también se pueden formular como supositorios, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Las composiciones para inhalación se pueden proporcionar típicamente en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano. Las formulaciones tópicas y transdérmicas típicamente comprenden vehículos acuosos y no acuosos convencionales, tales como gotas oculares, cremas, pomadas, lociones, pastas, o en forma de escayola, 10 parche o membrana que contienen medicamento.

Además, las composiciones para usar en los métodos descritos en la presente memoria se pueden formular para la administración parenteral por inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulaciones, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para constituir con un vehículo adecuado (p. ej., agua estéril, exenta de pirógenos) antes de usar. 15

Una composición para usar en los métodos descritos en la presente memoria también se puede formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (p. ej., una emulsión en un aceite aceptable), resinas de intercambio iónico, o derivados poco solubles (p. ej., una sal poco soluble). 20

Por lo tanto, se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE7, junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para la misma. Se describe en la presente memoria un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE7, cuyo procedimiento comprende mezclar un inhibidor de PDE7, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. 25

Barrera hematoencefálica:

En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 se administra para que pase a través o sobrepase la barrera hematoencefálica. Preferiblemente el agente, compuesto o composición inhibidores administrado en el método de tratamiento puede cruzar a través de la barrera hematoencefálica en cantidades suficientes y a una velocidad suficiente para así permite el tratamiento del trastorno del movimiento. Los métodos para permitir que los agentes pasen a través de la barrera hematoencefálica son conocidos en la técnica, e incluyen minimizar el tamaño del agente, proporcionar factores hidrófobos que faciliten el paso, y la conjugación con una molécula vehículo que tiene permeabilidad sustancial a través de la barrera hematoencefálica. 30

En algunos casos, una cantidad eficaz de un agente inhibidor de PDE7 es una cantidad que alcanza una concentración dentro del tejido cerebral de o por encima de la CI_{50} para la actividad de un agente inhibidor de PDE7 dado. En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 se administra en una forma y con una dosificación que da una concentración máxima de aproximadamente 1, 1.5, 2, 2.5, 5, 10, 20 o más veces la concentración CI_{50} para inhibir la mayor parte de la PDE7A o PDE7B. 35

En algunos casos, un agente inhibidor de PDE7 o combinación de agentes se administra por un procedimiento quirúrgico implantando un catéter acoplado con un dispositivo de bomba. El dispositivo de bomba se puede implantar o colocar de forma extracorpórea. La administración de un agente inhibidor de PDE7 puede ser en pulsos intermitentes o como una infusión continua. Los dispositivos para inyección en zonas discretas del cerebro son conocidos en la técnica. En algunos casos, el agente inhibidor de PDE7 o una composición que comprende un agente inhibidor de PDE7 se administra localmente en el ventrículo del cerebro, sustancia negra, estriado, locus cerúleo, núcleo basal de Meynert, núcleo pedúnculo pontino, corteza cerebral y/o médula espinal, por inyección. 40 45

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo describe un ensayo para medir la potencia de inhibidores de PDE7 y demuestra la potencia de la inhibición de la PDE7 de varios agentes inhibidores de PDE7 representativos útiles en los métodos descritos en la presente memoria. 50

Métodos:

Se ensayó la actividad inhibidora de los compuestos listados en la tabla 1 en un ensayo de fosfodiesterasa PDE7 realizado usando enzimas PDE7A y 7B recombinantes humanas expresadas en un sistema de baculovirus. La enzima PDE7A recombinante humana se adquirió en BPS Bioscience (nº de catálogo 60070), nº de acceso en 55

Genbank NM_002603 (121 aminoácidos finales) con un marcador de GST N-terminal, PM=66 kDa, expresada en un sistema de expresión de células Sf9 infectadas por baculovirus, con una actividad específica de 302 pmol/min/μg. La enzima PDE7B recombinante humana se adquirió en BPS Bioscience (n° de catálogo 60071), n° de acceso en Genbank NM_018945 (107 aminoácidos finales), con un marcador de GST N-terminal, PM=66 kDa, expresada en un sistema de expresión de células Sf9 infectadas por baculovirus, con una actividad específica de 53 pmol/min/μg.

Tabla 1: Compuestos inhibidores de PDE7

Número de ID	Número del compuesto de referencia	PM
OM69	1	353,42
OM056	2	353,42
OM955	3	310,78
OM956	4	330,45

Ensayo de actividad de la PDE7:

El método de ensayo usado era un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) (obtenido de GE Healthcare, código de producto TRKQ7100), con [³H]-cGMP como sustrato (SPA manual, Amersham Biosciences). La PDE7A y PDE7B humanas purificadas (obtenida de BPS Bioscience, San Diego, CA) se diluyeron y se almacenaron en una solución que contenía Tris-Cl 25 mM (pH 8,0), NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, glicerol al 50%, y DTT 3 mM. Los ensayos de la PDE7 se llevaron a cabo en la siguiente mezcla de reacción (concentraciones finales): Tris-Cl (pH 8,0) 50 mM, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, BSA 0,5 mg/ml, DMSO al 5% (excepto para OM056 que era en DMSO 2,5%) y 2 ng de proteína recombinante PDE7A o 0,2 ng de proteína recombinante PDE7B en un volumen final de 0,1 ml.

Para la determinación de los valores de CI₅₀ frente a PDE7A o PDE7B, se llevaron a cabo ensayos por duplicado en una sola placa con 8 concentraciones de inhibidor, con un inhibidor de PDE7 conocido (BRL50481) como control positivo. Las concentraciones de inhibidor estaban en el intervalo de 0,61 nM a 10.000 nM, excepto en el caso de OM065, para el que el intervalo era de 0,24 nM a 4.000 nM. Las reacciones se iniciaron por adición de enzima, se incubaron durante 20 minutos a 30°C y después se terminaron por la adición de 50 μl de perlas de SPA que contienen Zn²⁺.

La mezcla se agitó, se dejó sedimentar durante 3 h, después se cuantificó la producción de [³H]-5'AMP a partir del sustrato, por recuento de centelleo en un contador de placa Wallac[®]. Los resultados en valores de cpm netos se ajustaron a un modelo logístico de 4 parámetros usando Excel Solver[®].

Resultados:

Los resultados del ensayo de inhibición de la enzima fosfodiesterasa PDE7 se resumen en la siguientes tabla 2, y se muestran en las figuras 3A a 6B.

Tabla 2: Valores de CI₅₀ para compuestos inhibidores de PDE7 representativos con respecto a la inhibición de PDE7A y PDE7B

Número de ID	Número de compuesto	IC ₅₀ de PDE7A	IC ₅₀ de PDE7B	Relación 7A/7B
OM69	1	1,30 nM	4,8 nM*	3,69
OM056	2	5,67 nM	9,27 nM	1,63
OM955	3	51,8 nM	106 nM	2,05
OM956	4	140 nM	144 nM	1,03

*OM69 fue ensayado previamente por los autores de la invención para la inhibición de la actividad de la PDE7A y PDE7B. Se observa en relación con el valor de la CI₅₀ para la inhibición de PDE7B con OM69, que en el ensayo inicial usando una metodología de ensayo diferente, se determinó que el valor de CI₅₀ era 96,9 mM. En este ensayo inicial, la señal de fondo (cuentas por minuto) era alta con respecto a la señal máxima y el coeficiente de Hill era bajo, hallazgos que ponen en cuestión la fiabilidad de los resultados del ensayo inicial.

Se cree que los resultados del ensayo mostrados antes en la tabla 2, que indican un valor de CI₅₀ para la inhibición de PDE7B con OM69 de 4,8 nM, es un valor más preciso, porque, como se muestra en la figura 2B, el valor de r²

para el ajuste a un modelo logístico de 4 parámetros de dosis-respuesta es 0,9988, como se esperaría para un inhibidor competitivo simple. El valor de CI_{50} para la inhibición de PDE7A con OM69 en el trabajo del ensayo inicial era 3,5 nM, que no es discordante con el valor para la inhibición de la PDE7A de 1,30 nM expuesto en la tabla 2.

5 Las figuras 3A, 4A, 5A y 6A son gráficas que ilustran la actividad inhibidora de la PDE7A (CI_{50}) expresada como cuentas por minuto ("CPM") frente a la concentración de los agentes inhibidores de PDE7 representativos OM69, OM955, OM956, y OM056, respectivamente, en un intervalo de concentraciones de 0,61 nM a 10.000 nM (para OM69, OM955 y OM956), o un intervalo de concentraciones de 0,24 nM a 4.000 nM (para OM056).

10 Las figuras 3B, 4B, 5B y 6B son gráficas que ilustran la actividad inhibidora de la PDE7B (CI_{50}) expresada como cuentas por minuto ("CPM") frente a la concentración de los agentes inhibidores de PDE7 representativos OM69, OM955, OM956, y OM056, respectivamente, en un intervalo de concentraciones de 0,61 nM a 10.000 nM (para OM69, OM955 y OM956), o un intervalo de concentraciones de 0,24 nM a 4.000 nM (para OM056).

Los resultados indican que OM69 y OM056 inhiben tanto la PDE7A como la PDE7B con potencia alta, mientras que OM955 y OM956 inhiben ambas estas enzimas con potencia moderada. Los compuestos OM69, OM056, OM955 y OM956 presentan poca o no presentan selectividad entre PDE7A y PDE7B.

15 Ejemplo 2

Este ejemplo describe un conjunto de ensayos para medir la selectividad de los inhibidores de PDE7, y demuestra que OM69 (compuesto 1), OM056 (compuesto 2), OM955 (compuesto 3) y OM956 (compuesto 4), inhibe cada uno selectivamente la PDE7 comparado con otras enzimas fosfodiesterasas ensayadas. Estos ensayos incluyen un representante de cada familia de PDE con la excepción de la PDE6.

20 Métodos:

La actividad de fosfodiesterasa se midió por un ensayo de centelleo por proximidad (SPA, GE Healthcare: código de producto TRKQ7100), con [3 H]-cAMP como sustrato para las PDE 3A, 4A, 8A, o con [3 H]-cGMP como sustrato para las PDE 1B, 2A, 5A, 9A, 10A y 11A. Las PDE1B, PDE2A, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE8A, PDE9A y PDE11A4 humanas purificadas se obtuvieron de BPS Bioscience, San Diego, CA. La PDE10A murina purificada también se obtuvo de BPS Bioscience. Hay que indicar que la PDE10A murina presenta una cinética y comportamiento inhibitorio que es indistinguible de la PDE10 humana. Por lo tanto, los resultados obtenidos usando la PDE10A murina se cree que son representativos de la PDE10 humana.

30 Las enzimas PDE purificadas se diluyeron y almacenaron cada una en una solución que contenía Tris-Cl 25 mM (pH 8,0), NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, glicerol al 50% y DTT 3 mM. Los ensayos de PDE se llevaron a cabo en el siguiente cóctel de ensayo (concentraciones finales): Tris-Cl 50 mM (pH 8,0), $MgCl_2$ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, BSA 0,5 mg/ml, DMSO al 2,5% y entre 0,2 ng y 6 ng de la proteína PDE (dependiendo de la actividad enzimática) en un volumen final de 0,1 ml.

35 Los ensayos se llevaron a cabo por duplicado con 4 concentraciones (10 μ M, 1,25 μ M, 0,156 μ M, y 0,019 μ M) de los inhibidores de PDE7 OM69 (compuesto 1), OM056 (compuesto 2), OM955 (compuesto 3) y OM956 (compuesto 4). Las reacciones se iniciaron por adición de enzima, se incubaron durante 20 minutos a 30°C y después se terminaron por la adición de 50 μ l de perlas de SPA que contienen Zn^{2+} .

40 La mezcla se agitó, y se dejó sedimentar durante 3 h. Después se cuantificó la producción de [3 H]-AMP o [3 H]-GMP a partir del sustrato, por recuento de centelleo en un contador de placa Wallac[®]. Los resultados en valores de cpm netos se ajustaron a un modelo logístico de 4 parámetros usando Excel Solver[®]. Para el cálculo de las relaciones de selectividad, los valores de CI_{50} obtenidos con cada enzima se dividieron entre los valores de CI_{50} obtenidos con la PDE7A en el ejemplo 1.

Resultados:

45 La tabla 3 muestra los resultados de los ensayos de selectividad para los 4 compuestos inhibidores de PDE7 frente al panel de PDE ensayadas. Los valores de la tabla 3 se muestran en unidades de número de veces de selectividad para la PDE7A frente a otras PDE, y se determinaron dividiendo el valor de CI_{50} frente a la PDE indicada entre el valor de CI_{50} frente a la PDE7A en el ejemplo 1. Así, por ejemplo, el valor de 342 veces para OM955 con la PDE1B significa que OM955 es 342 veces menos potente como un inhibidor de la PDE1B comparado con la PDE7A. Los números mostrados entre paréntesis son los valores de CI_{50} frente a la PDE7A de diferentes compuestos del ejemplo 1. Los valores de número de veces de selectividad proporcionados en la tabla 3 como "mayor que" reflejan situaciones en las que la concentración más alta del compuesto inhibía la enzima diana solo ligeramente (es decir, menos de 50%), y no se podían usar concentraciones mayores porque el compuesto se hacía insoluble en la mezcla de ensayo. Como resultado, solo se podía generar un cálculo mínimo de selectividad.

Tabla 3: Selectividad para la PDE7A de compuestos inhibidores de PDE7 representativos

Diana	OM69 (compuesto 1) selectividad, n° veces	OM056 (compuesto 2) selectividad, n° veces	OM955 (compuesto 3) selectividad, n° veces	OM956 (compuesto 4) selectividad, n° veces
PDE1B	29.608	>1750	342	>71
PDE2A	11.100	5670	209	546
PDE3A	8170	>1750	>192	>71
PDE4A	6500	942	113	>71
PDE5A	4630	3300	355	>71
PDE7A	1 (1,30 nM)	1 (5,67 nM)	1 (51,8 nM)	1 (140 nM)
PDE7B	3,7	1,6	2,0	1,0
PDE8A	>7700	>1750	>192	>71
PDE9A	>7700	>1750	>192	>71
PDE10A	1050	428	379	106
PDE11A	7070	2600	>192	>71

Discusión de los resultados:

5 Como se ha mostrado antes en la tabla 3, los agentes inhibidores de PDE7 representativos OM69, OM056, OM955, y OM956 son todos selectivos para la PDE7A y PDE7B comparado con las PDE1B, PDE2A, PDE3A, PDE4A, PDE5A, PDE8A, PDE9A, PDE10A, y PDE11A.

10 Como se muestra en la tabla 3, OM69 (compuesto 1) es un inhibidor potente tanto de la PDE7A ($CI_{50} = 1,3$ nM) como de la PDE7B ($CI_{50} = 4,8$ nM), presenta una selectividad 1000 veces mayor para la inhibición de la enzima PDE7A comparado con las otras PDE, y una selectividad de 250 veces para la inhibición de la enzima PDE7B comparado con las otras PDE.

15 Como se muestra además en la tabla 3, OM056 (compuesto 2) es un inhibidor potente tanto de la PDE7A ($CI_{50} = 5,7$ nM) como de la PDE7B ($CI_{50} = 9,27$), presenta una selectividad 400 veces mayor para la inhibición de la enzima PDE7A comparado con las otras PDE y una selectividad 200 veces mayor para la inhibición de la enzima PDE7B comparado con las otras PDE.

20 Como se muestra además en la tabla 3, OM955 (compuesto 3) es un inhibidor moderadamente potente tanto de la PDE7A ($CI_{50} = 51,8$ nM) como de la PDE7B ($CI_{50} = 106$ nM), y presenta una selectividad 100 veces mayor para la inhibición de la enzima PDE7A comparado con las otras PDE, y una selectividad 50 veces mayor para la inhibición de la enzima PDE7B comparado con las otras PDE.

25 Como se muestra también en la tabla 3, OM956 (compuesto 4) es un inhibidor moderadamente potente tanto de la PDE7A ($CI_{50} = 140$ nM) como de la PDE7B ($CI_{50} = 144$ nM), y presenta una selectividad 71 veces mayor para la inhibición de las enzimas PDE7A y PDE7B comparado con las otras PDE.

30 Estos resultados, considerados junto con los resultados descritos en los ejemplos 4-7, demuestran que la inhibición de la actividad de la PDE7 es necesaria y suficiente para la mejora de las anomalías del movimiento observadas después de administrar estos compuestos en el modelo de ratón de MPTP. Además, el uso de inhibidores selectivos de PDE7 en lugar de inhibidores no selectivos de PDE7, proporciona la ventaja de menor selectividad, porque no inhibirán significativamente las PDE que se sabe que producen efectos no deseados, tales como las PDE3 y PDE4.

Ejemplo 3

Este ejemplo describe un método para evaluar la estabilidad metabólica de inhibidores de PDE7 y la capacidad de los inhibidores de PDE7 de distribuirse en el cerebro de ratón in vivo.

30 Protocolo de ensayo animal

Cepa de ratón: Adultos machos C57BL/6J; reproductores retirados, de entre 7-9 meses de edad (Jackson

Laboratory, Bar Harbor, ME, EE.UU.), alojados individualmente.

Administración de compuesto: Cada inhibidor de PDE7 (OM69 (compuesto 1), OM056 (compuesto 2), OM955 (compuesto 3), y OM956 (compuesto 4)) se disolvió en un vehículo que consistía en DMSO, ácido fosfórico 0,03 M y Tween 80 (5:95:0.2) y se inyectaron por vía intraperitoneal con una dosis de 10 mg/kg.

- 5 Recogida de muestras de sangre y cerebro: Justo antes de recoger los tejidos, los ratones se anestesiaron con avertina. Se recogieron muestras de cerebro entero o plasma de 3 animales por tiempo de medición, a los 15 min, 30, min, 60 min, 120 min y 240 min, después de inyección. Las muestras de sangre se recogieron por sangrado retroorbital. Se preparó el plasma y los glóbulos rojos se separaron por centrifugación. Se llevó a cabo perfusión con solución salina en los ratones para separar la sangre que contaminaba. Los cerebros se retiraron y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido para el posterior análisis. Las muestras de plasma y cerebro se almacenaron a -80°C o en hielo seco, y la concentración de los compuestos se determinó por análisis de LC/MS/MS como sigue:

15 El tejido cerebral entero se homogeneizó usando un dispositivo Mini-Beadbeater-8TM (BioSpec Products, Bartlesville, OK). Las muestras de plasma o cerebro homogeneizadas precipitaron en acetonitrilo y se filtraron en un formato de 96 pocillos usando placas de filtración Captiva[®] de 0,20 micrómetros (Varian Corp, Lake Forest, CA). Los filtrados se evaporaron en atmósfera de nitrógeno hasta sequedad a 50°C y después se reconstituyeron para el análisis de LC-MS.

20 Se obtuvieron mediciones cuantitativas para el compuesto inhibidor en las muestras de plasma y cerebro usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Thermo Ultra (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA), usando ionización por electropulverización en el modo de adquisición de datos de seguimiento de múltiples reacciones. Los extractos de muestras se inyectaron en una columna de cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) empaquetada Xterra C18-MS de 2,1 x 30 mm (Waters Corp, Milford, MA). La fase móvil de elución del compuesto de la columna de HPLC se aplicó usando un sistema de bombeo cuaternario de HPLC Thermo Surveyor MS Plus (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA) y un autoinyector HTC PAL (LEAP Technologies, Chapel Hill, NC).

Resultados:

25 Los datos en la concentración tisular de OM69 (compuesto 1), OM056 (compuesto 2), OM955 (compuesto 3), y OM956 (compuesto 4), se recogieron de 3 ratones por punto de medición y se promediaron. La figura 7 ilustra gráficamente la concentración plasmática, concentración en el cerebro y la relación cerebro/plasma del compuesto OM69 (compuesto 1) a lo largo de una duración de 240 minutos. Como se muestra en la figura 7, en los primeros 15 min de exposición, OM69 se detectó en el plasma (51 ng/g) y tejido cerebral (25 ng/g). Los niveles máximos se observaron a los 30 min después de inyección IP (plasma 59 ng/g y cerebro 44 ng/g) después de lo cual tanto los niveles plasmáticos como del cerebro disminuyeron rápidamente. En todos los tiempos de medición, tanto los niveles cerebrales como los plasmáticos eran mayores que el límite inferior de cuantificación en el ensayo de LC/MS/MS (2 ng/g), las relaciones de cerebro a plasma eran 45-75%.

35 Usando el procedimiento descrito para el compuesto OM69, se calculó una relación de la exposición total en el cerebro (área bajo la curva: AUC) dividida entre la exposición total en el plasma para cada compuesto ensayado. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 4. Los valores de la relación mayores que "1" indican que el compuesto se concentraba en el cerebro. Los valores que se muestran como ">1" indican que los niveles del compuesto ya eran altos en el cerebro en el momento en el que se hizo la primera medición. Como resultado, la relación de 1 representa un cálculo mínimo en estos casos.

40 Tabla 4: Relación cerebro/plasma de los compuestos inhibidores de PDE7

Compuesto	Relación de la exposición total en el cerebro/exposición total en el plasma
OM69 (compuesto 1)	0,78
OM056 (compuesto 2)	1,8
OM955 (compuesto 3)	>1
OM956 (compuesto 4)	>1

Discusión de los resultados:

45 Los datos mostrados en la figura 7 sugieren que OM69 (compuesto 1) alcanza concentraciones en el cerebro de 44 ng/g, que se convierten en 124 nM a los 30 min después de inyección de una dosis de 1 mg/kg. Suponiendo que la absorción es lineal y la distribución en el cerebro uniforme, se esperaría que dosis de 0,1 mg/kg a un ratón dieran concentraciones máximas de 12,4 nM, que es suficiente para conseguir la inhibición de la PDE7 en el cerebro, basándose en los valores de CI_{50} de 1,3 nM y 4,8 nM descritos en el ejemplo 1. Los cálculos análogos para los otros 3 compuestos ensayados en el modelo de MPTM (como se describe en los ejemplos 5 a 7), dieron los siguientes

resultados para las concentraciones máximas en el cerebro con las dosis y en los tiempos de medición donde se observó eficacia: OM955: 241 nM con 0,5 mg/kg; OM956: 328 nM con 0,5 mg/kg; y OM056: 71 nM con 0,5 mg/kg. En todos los casos se observa que estos niveles son al menos 2 veces más que los valores mayores de CI_{50} de los compuestos para inhibir la PDE7A o PDE7B.

5 Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra que el inhibidor de PDE7 OM69 (compuesto 1) no interacciona significativamente con las dianas conocidas de la enfermedad de Parkinson.

Métodos:

10 Se ensayó un inhibidor de PDE7, OM69 (compuesto 1), frente a un panel de dianas conocidas de la enfermedad de Parkinson para determinar si había pruebas de interacción con cualquiera de las dianas ensayadas.

Ensayos:

1. Ensayo de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT)

15 La catecol-O-metiltransferasa (COMT) se ensayó como describen Zurcher, G., et al., *J. Neurochem.* 38:191-195, 1982, con las siguientes modificaciones. La fuente de la COMT se aisló de hígado de cerdo. El sustrato era catecol + S-adenosil-L-[metil- 3H]metionina 3 mM. El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 μM en tampón de incubación (fosfato potásico 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 3 mM que contiene ADA 12 U/ml, pH 7,4). La reacción se preincubó durante 15 min a 37°C, se añadió la enzima COMT, y la reacción se incubó durante 60 min a 37°C. Se contó y cuantificó el [3H]-guayacol. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo 3,5-dinitrocatecol con un valor histórico de CI_{50} de 0,31 μM .

20 2. Ensayo de la enzima monoaminoxidasa MAO-B

25 La monoaminoxidasa MAO-B se ensayó como describen Urban, P., et al., *FEBS Lett* 286(1-2):142-146, 1991, con las siguientes modificaciones. Se aisló la MAO-B recombinante humana de células de insecto Hi5. El sustrato era quinuramina 50 μM . El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 μM en tampón de incubación (fosfato potásico 100 mM, pH 7,4) en el experimento 1. En el experimento 2, el compuesto OM69 se ensayó con concentraciones 10 μM y 1 μM . La reacción se preincubó durante 15 min a 37°C, se añadió la enzima MAO-B, y la reacción se incubó durante 60 min a 37°C. Se llevó a cabo la cuantificación espectrofluorométrica de la 4-hidroxiquinolina. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo R(-)-deprenilo, con un valor histórico de CI_{50} de 5,3 nM.

3. Ensayo de la enzima tirosina hidroxilasa

30 La tirosina hidroxilasa se ensayó como describen Roskoski, R., Jr., et al., *J. Biochem.* 218:363-370 (1993) con las siguientes modificaciones. La tirosina hidroxilasa se aisló de cerebro de rata Wistar. El sustrato era L-[3,5- 3H]tirosina + L-tirosina 100 μM . El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 μM en tampón de incubación (MES 125 mM, pH 6,0, catalasa 0,5 mg/ml, DTT 12,5 mM, (6R)-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina 0,5 mM). La reacción se preincubó durante 15 min a 37°C. Se añadió la enzima tirosina hidroxilasa, y la reacción se incubó durante 20 min a 37°C. Se cuantificó el [3H]- H_2O . Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo α -metil-L-P-tirosina, con un valor histórico de CI_{50} de 20 μM .

4. Ensayo de unión de radioligando a dopamina D_1

40 Se llevó a cabo un ensayo de unión de radioligando a dopamina D_1 como describen Dearry, A., et al., *Nature* 347:72-76, 1990, con las siguientes modificaciones. El receptor de dopamina D_1 recombinante humano se expresó en células CHO. El ligando usado en el ensayo era [3H]SCH-23390 1,4 nM. El ligando no específico era (+)-butaclamol 10 μM . El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 μM en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, ácido ascórbico 1,4 mM, BSA al 0,001%, NaCl 150 mM). La reacción se incubó durante 2 h a 37°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo R(+)-SCH-23390, con un valor histórico de CI_{50} de 1,4 nM.

45 5. Ensayo de unión de radioligando a dopamina D_{2L}

50 Se llevó a cabo un ensayo de unión de radioligando a dopamina D_{2L} como describen Grandy, D.K., et al., *PNAS* 86:9762-9766, 1989, con las siguientes modificaciones. El receptor de dopamina D_{2L} recombinante humano se expresó en células CHO. El ligando usado en el ensayo era [3H]-espiperona 0,16 nM. El ligando no específico era haloperidol 10 μM . El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 μM en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, ácido ascórbico 1,4 mM, BSA al 0,001%, NaCl 150 mM). La reacción se incubó durante 2 h a 25°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo espiperona, con un valor histórico de CI_{50} de 0,26 nM.

6. Ensayo de unión de radioligando a dopamina D₃

Se llevó a cabo un ensayo de unión de radioligando a dopamina D₃ como describen Sokoloff, P., et al., *Nature* 347:146-151, 1990, con las siguientes modificaciones. El receptor de dopamina D₃ recombinante humano se expresó en células CHO. El ligando usado en el ensayo era [³H]-espiperona 0,7 nM. El ligando no específico era S(-)-sulpirida 25 µM. El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 µM en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, ácido ascórbico 1,4 mM, BSA al 0,001%, NaCl 150 mM). La reacción se incubó durante 2 h a 37°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo espiperona, con un valor histórico de CI₅₀ de 0,36 nM.

7. Ensayo de unión de radioligando a dopamina D_{4.2}

Se llevó a cabo un ensayo de unión de radioligando a dopamina D_{4.2} como describen Van Tol, H.H.M., et al., *Nature* 350:610-614, 1991, con las siguientes modificaciones. El receptor de dopamina D_{4.2} recombinante humano se expresó en células CHO-K1. El ligando usado en el ensayo era [³H]-espiperona 0,5 nM. El ligando no específico era haloperidol 10 µM. El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 µM en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, ácido ascórbico 1,4 mM, BSA al 0,001%, NaCl 150 mM). La reacción se incubó durante 2 h a 25°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo espiperona, con un valor histórico de CI₅₀ de 0,5 nM.

8. Ensayo de unión de radioligando a dopamina D₅

Se llevó a cabo un ensayo de unión de radioligando a dopamina D₅ como describen Sunahara, R.K., et al., *Nature* 350:614-619, 1991, con las siguientes modificaciones. El receptor de dopamina D₅ recombinante humano se expresó en células CHO. El ligando usado en el ensayo era [³H]-SCH-23390 2 nM. El ligando no específico era flupentixol 10 µM. El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 µM en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, ácido ascórbico 1,4 mM, BSA al 0,001%, NaCl 150 mM). La reacción se incubó durante 2 h a 37°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo R(+)-SCH-23390, con un valor histórico de CI₅₀ de 1,5 nM.

9. Ensayo de unión del radioligando gabapentina

Se llevó a cabo un ensayo de unión del radioligando gabapentina como describen Gee, N.S., et al., *J. Biol. Chem.* 271(10):5768-5776, 1996, con las siguientes modificaciones. La gabapentina se obtuvo de corteza cerebral de rata Wistar. El ligando usado en el ensayo era [³H]-gabapentina 0,02 µM. El ligando no específico era gabapentina 100 µM. El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 µM en tampón de incubación (HEPES 10 mM, pH 7,4). La reacción se incubó durante 30 min a 25°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo gabapentina, con un valor histórico de CI₅₀ de 0,04 µM.

10. Ensayo de unión de radioligando al transportador de dopamina (DAT)

Se llevó a cabo un ensayo de unión de radioligando al transportador de dopamina (DAT) como describen Giros, B., et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 14:43-49, 1993, con las siguientes modificaciones. El DAT recombinante humano se expresó en células CHO-K1. El ligando usado en el ensayo era [¹²⁵I]-RTI-55 0,15 nM. El ligando no específico era nomifensina 10 µM. El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 µM en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, leupeptina 1 µM, PMSF 10 µM). La reacción se incubó durante 3 h a 4°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo GBR-12909, con un valor histórico de CI₅₀ de 1,7 nM.

11. Ensayo de unión de radioligando a receptor de adenosina A_{2A}

Se llevó a cabo un ensayo de unión de radioligando a receptor de adenosina A_{2A} como describen Varani, K., et al., *Br. J. Pharmacol.* 117:1693-1701, 1996, con las siguientes modificaciones. El receptor de adenosina A_{2A} recombinante humano se expresó en células HEK-293. El ligando usado en el ensayo era [³H]-CGS-21680 0,05 µM. El ligando no específico era NECA 50 µM. El vehículo de control era DMSO al 1%. El compuesto OM69 se ensayó con concentración 10 µM en tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, adenosina desaminasa 2 U/ml). La reacción se incubó durante 90 min a 25°C. Se cuantificó el radioligando. Se usó en este ensayo el compuesto de referencia control positivo CGS-21680, con un valor histórico de CI₅₀ de 0,13 µM.

Resultados:

Los resultados de los ensayos descritos antes se resumen en la siguiente tabla 5. La cantidad de OM69 usada en el ensayo se indica entre paréntesis en la columna marcada "OM69". Los resultados se presentan en términos de porcentaje de inhibición de la unión del ligando a, o de la actividad enzimática de, la diana. Se incluyeron controles positivos en cada ensayo como se indica, como comprobación del funcionamiento del ensayo.

Tabla 5: Nivel de inhibición de las dianas conocidas de la enfermedad de Parkinson con el agente inhibidor de PDE7 representativo OM69 (compuesto 1)

Diana	OM69 (compuesto 1)	Control positivo	
		Cl ₅₀ esperada	Cl ₅₀ observada
Catecol-O-metiltransferasa (COMT)	19,0% (10,0 µM)	0,31 µM	0,606 µM
Monoaminoxidasa MAO-B (Exp. n° 1)	49,0% (10,0 µM)	5,3 nM	6,69 nM
Monoaminoxidasa MAO-B (Exp. n° 2)	67,0% (10,0 µM)	5,3 nM	9,96 nM
Monoaminoxidasa MAO-B (Exp. n° 2)	27,0% (1,0 µM)	5,3 nM	9,96 nM
Tirosina hidroxilasa	4,0% (10,0 µM)	20 µM	20,2 µM
Dopamina D ₁	-5,0% (10,0 µM)	1,4 nM	1,83 nM
Dopamina D _{2L}	4,0% (10,0 µM)	0,26 nM	0,277 nM
Dopamina D ₃	-13,0% (10,0 µM)	0,36 nM	0,774 nM
Dopamina D _{4,2}	-16,0% (10,0 µM)	0,5 nM	0,441 nM
Dopamina D ₅	4,0% (10,0 µM)	1,5 nM	2,31 nM
Gabapentina	15,0% (10,0 M)	0,04 µM	0,0796 µM
Transportador de dopamina (DAT)	18,0% (10,0 µM)	1,7 nM	0,975 nM
Receptor de adenosina A _{2A}	41,0% (10,0 µM)	0,13 µM	0,0924 µM

Discusión de los resultados:

5 Los resultados mostrados en la tabla 5 demuestran que, incluso en una concentración que es 2000 veces mayor que su Cl₅₀ para la PDE7B, el inhibidor de PDE7 representativo OM69 no inhibe sustancialmente la COMT, tirosina hidroxilasa, el transportador de dopamina, el receptor de gabapentina, o cualquiera de los subtipos de receptores de dopamina.

10 En relación con el receptor de adenosina A_{2A}, aunque los resultados en la tabla 5 muestran que OM69 inhibía la unión a los receptores A_{2A} en 41% con una concentración 10 µM, se cree que A_{2A} no es una diana de OM69, al menos por las siguientes razones. Como se muestra en el ejemplo 3, OM69 alcanza en el cerebro de ratón niveles de 30 a 60 ng/g después de una dosis de 1 mg/kg. Suponiendo una farmacocinética lineal, entonces una dosis de 0,1 mg/kg, que es muy eficaz en el modelo de ratón de MPTP como se demuestra en los ejemplos 5 y 6, produciría niveles en el cerebro de 3 a 6 ng/g, que es equivalente a 3 a 6 ng/ml o de 8,5 a 17 nM. En esta concentración, usando un valor conservador de Cl₅₀ para OM69 de 10 µM, el porcentaje de ocupación de los receptores A_{2A} sería solo de aproximadamente 0,17%. Por lo tanto, la conclusión es que A_{2A} no es una diana para OM69.

15 En relación con el ensayo de la MAO-B, un porcentaje de inhibición de 27% con una concentración 1 µM, indicaría un valor de Cl₅₀ de aproximadamente 2,7 µM. Por lo tanto, si OM69 estuviera presente en el cerebro en una concentración 17 nM (como se ha descrito en el párrafo anterior), inhibiría la MAO-B en menos de 0,7%. Por lo tanto, la conclusión es que la MAO-B no es una diana para OM69.

Ejemplo 5

Evaluación farmacológica de un compuesto inhibidor de PDE7 representativo en el modelo de MPTP de la enfermedad de Parkinson

25 En este ejemplo, se evaluó el agente inhibidor de PDE7 representativo, OM69 (compuesto 1), en un estudio inicial del modelo de ratón de MPTP de la enfermedad de Parkinson.

Protocolo de ensayo animal

Cepa de ratón: Adultos machos C57BL/6J; reproductores retirados, de entre 7-9 meses de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, EE.UU.), alojados individualmente.

Manipulación: Los animales se manipularon diariamente durante 2 semanas antes de la inyección con el fin de que

se adaptaran al ensayo conductual. Todos los ratones se mantuvieron en un ciclo convencional de luz/oscuridad de 12 h con acceso a voluntad a comida de laboratorio y agua.

5 Administración de MPTP: Los ratones recibieron 2 inyecciones subcutáneas de metilfeniltetrahidropiridina ("MPTP") con una dosis de 15 mg/kg (base libre) con un intervalo de 10-12 horas entre inyecciones. A los ratones de control (grupos de lesión simulada) se les administró solución salina en lugar de MPTP.

Administración del compuesto inhibidor de PDE7: Siete días después de la administración de MPTP o solución salina, se administró OM69 a los ratones. Para cada dosis, se preparó una solución madre 100x del compuesto OM69 en DMSO al 100% y posteriormente se diluyó 100x en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Después se administraron 100 µl de esta solución 1X por inyección intraperitoneal (IP).

10 Se determinó previamente a partir de los estudios farmacocinéticos que OM69 es eliminado de los ratones en el espacio de 12 h, por lo que se usó la administración de diferentes compuestos de ensayo en días consecutivos para maximizar la información que se podía obtener de cada grupo de animales lesionados.

15 Longitud de la zancada: Antes de inyección con MPTP o solución salina, se preentrenó a los animales para andar a lo largo de una hoja de papel limpia en su jaula sin parar. Para evaluar la longitud de la zancada, se pusieron las patas delanteras de los animales en tinta negra y se midió la longitud de los pasos de las patas delanteras durante el andar normal (solo en una línea recta). Los animales se devolvieron inmediatamente a su jaula tras completar la tarea. La longitud de la zancada se determinó midiendo la distancia entre cada paso en el mismo lado del cuerpo, midiendo desde el dedo medio del primer paso al talón del segundo paso. Se calculó una media de al menos cuatro pasos claros.

20 Protocolo experimental

Ratones macho, reproductores retirados (12-15 por grupo, ~48-60 animales en total) se trataron con solución salina o MPTP 2 x 15 mg/kg (12 con solución salina; 36 con MPTP) para inducir un estado parkinsoniano (pérdida neuroquímica de dopamina con las deficiencias conductuales correspondientes). En la figura 8 se muestra un diagrama de flujo que ilustra esquemáticamente el protocolo.

25 Como se muestra en la figura 8, el día 1 se midió el valor inicial de la longitud de la zancada y después los ratones se trataron con MPTP (n=9) o con solución salina como un control (n=10). El día 8 se volvió a medir la longitud de la zancada, y el valor de control de la longitud de la zancada se obtuvo de la longitud de la zancada de los animales tratados con solución salina. Después de esta medición, se administraron los primeros tratamientos con L-dopa (5 mg/kg) o OM69 (0,1 mg/kg) el día 8, como se muestra en la figura 8. Se midió entonces la longitud de la zancada para cada animal 20 min después de la administración. Ni la L-dopa (5 mg/kg) ni OM69 (0,1 mg/kg) alteraron la longitud de la zancada de los ratones tratados con solución salina. La administración de los tratamientos mostrados en la figura 8 se llevó a cabo en días sucesivos, con la longitud de la zancada medida 20 min después de cada administración. Como se ha mencionado antes, se determinó previamente a partir de estudios farmacocinéticos que OM69 es eliminado de los ratones en el espacio de 12 horas después de la administración, por lo que se creía que el ensayo de la longitud de la zancada 20 min después de la administración medía el efecto solo de los compuestos administrados el día del tratamiento.

40 Como se muestra en la figura 8, el día 8, el grupo 1 de animales se trató con L-dopa (5 mg/kg) y el grupo 2 de animales se trató con OM69 (0,1 mg/kg). El día 9, el grupo 1 de animales se trató con L-dopa (1 mg/kg) y el grupo 2 de animales se trató con OM69 (0,01 mg/kg). El día 10 se cruzaron los grupos de tratamiento, y el grupo 1 de animales se trató con OM69 (0,01 mg/kg) y el grupo 2 de animales se trató con L-dopa (1 mg/kg).

45 Como se muestra además en la figura 8, para los estudios de combinación, se combinaron todos los ratones del grupo 1 y grupo 2. El día 11 después de la administración de MPTP, todos los animales del grupo 1 y grupo 2 (n=9) se trataron con la combinación de L-dopa (1 mg/kg) y OM69 (0,01 mg/kg), y el ensayo de la longitud de la zancada se llevó a cabo 20 min después de la administración. El día 12 después de la administración de MPTP, todos los animales del grupo 1 y grupo 2 (n=9) se trataron con la combinación de L-dopa (1 mg/kg) y OM69 (0,03 mg/kg) y el ensayo de la longitud de la zancada llevado a cabo 20 min después de la administración. En estos estudios de combinación llevados a cabo el día 11 y el día 12, los datos de longitud de la zancada media de 2 de los 9 animales no fueron puntuables porque estos dos animales o bien corrían en lugar de andar a una velocidad normal, o bien empezaban y se paraban en lugar de andar de forma continua. Por lo tanto, estos dos animales se excluyeron, y solo se puntuó a los 7 animales restantes (n=7) para los estudios de combinación.

Aumento de la longitud de la zancada

El modelo de MPTP usado en este ejemplo es un modelo de ratón de la EP generalmente aceptado, que los expertos en la técnica consideran que es predictivo de la EP en seres humanos (Tillerson, J.L., et al., *Exp. Neurol.* 178(1):80-90, 2002; Tillerson, J.L., et al., *J. Neurosci Methods* 123(2):189-200, 2003).

55 Para evaluar y comparar los efectos de OM69 y L-dopa con estas dosis, se agruparon los datos de ratones con dosificaciones equivalentes. Por lo tanto, la longitud de la zancada media para los animales tratados con L-dopa (1

mg/kg) se determinó usando mediciones obtenidas de los 9 animales. Igualmente, la longitud de la zancada media para los animales tratados con OM69 (0,01 mg/kg) se determinó usando mediciones obtenidas de los 9 animales. Los resultados del estudio de MPTP descrito en este ejemplo, se proporcionan en las figuras 9-11.

5 Las figuras 9-11 son gráficas de barras que ilustran los resultados del ensayo de la longitud de la zancada de patas entintadas. Demuestran que el inhibidor de PDE7 representativo OM69 (compuesto 1), aumenta la longitud de la zancada en los ratones lesionados con MPTP y lo hace con dosis significativamente menores comparado con la L-dopa.

10 Como se muestra en las figuras 9 y 11, el tratamiento de ratones con MPTP disminuye su longitud de la zancada medida a partir de las huellas dejadas por las patas entintadas de los ratones, en comparación con controles de solución salina. Véase la figura 9 (n° 1 frente a n° 4) y la figura 11 (n° 1 frente a n° 2).

Como se muestra en las figuras 9 y 10, el tratamiento de ratones tratados con MPTP con L-dopa aumenta su longitud de la zancada de una forma dependiente de la dosis. Véase la figura 9 (n° 4 frente a n° 5) y la figura 10 (n° 1 frente a n° 2 y n° 6).

15 Se determinó inesperadamente que el inhibidor de PDE7 representativo OM69 (compuesto 1), cuando se administra por vía IP 0,1 mg/kg, tiene el mismo efecto en el aumento de la longitud de la zancada en los ratones tratados con MPTP que una dosis 50 veces mayor de L-dopa (5 mg/kg). Como se muestra en la figura 9, a las concentraciones indicadas antes, tanto la L-dopa (n° 5) como OM69 (n° 7) restablecieron completamente la longitud de la zancada respecto a la vista sin tratamiento con MPTP (n° 1). Estos resultados demuestran el descubrimiento sorprendente de que OM69 (compuesto 1), un inhibidor de PDE7 representativo, útil en el método de la invención, es eficaz para aumentar la longitud de la zancada en ratones de MPTP con una dosis significativamente menor comparada con la L-dopa.

20 Como se muestra en las figuras 9-11, con dosis menores de L-dopa (1 mg/kg) (véase la figura 9, n° 6; figura 10, n° 2) o OM69 (0,01 mg/kg) (véase la figura 9, n° 8; figura 10, n° 3) había solo un pequeño efecto observado en la longitud de la zancada de los ratones tratados con MPTP. Sin embargo, cuando estas dosis menores de OM69 y L-dopa se administraban en combinación, el aumento de la longitud de la zancada tendía a un efecto mayor que la suma de los aumentos vistos con cualquiera de los fármacos solo. Véase la figura 9, n° 9, y figura 10, n° 4. Estos resultados demuestran que la administración del inhibidor de PDE7 representativo, OM69 (compuesto 1), es eficaz para aumentar la longitud de la zancada en ratones lesionados con MPTP con una dosis significativamente menor comparado con la L-dopa, y por lo tanto es útil en los métodos de la invención dirigidos al tratamiento de una anomalía del movimiento asociada con la patología de un trastorno del movimiento como la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo 6

Evaluación farmacológica de un compuesto inhibidor de PDE7 representativo en el modelo de MPTP de la enfermedad de Parkinson: estudio confirmatorio

35 En este ejemplo, se evaluó un agente inhibidor de PDE7 representativo, OM69 (compuesto 1), en el modelo de ratón de MPTP de la enfermedad de Parkinson. Este estudio se diseñó para confirmar los hallazgos del ejemplo 5 y proporcionar la prueba estadística de los efectos de OM69.

Protocolo de ensayo animal

40 Cepa de ratón: Adultos machos C57BL/6J; reproductores retirados, de entre 7-9 meses de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, EE.UU.), alojados individualmente.

Manipulación: Los animales se manipularon diariamente durante 2 semanas antes de la inyección con el fin de que se adaptaran al ensayo conductual. Todos los ratones se mantuvieron en un ciclo convencional de luz/oscuridad de 12 h con acceso a voluntad a comida de laboratorio y agua.

45 Administración de MPTP: Los ratones de MPTP recibieron 2 inyecciones subcutáneas de metilfeniltetrahidropiridina ("MPTP") con una dosis de 15 mg/kg (base libre) con un intervalo de 10-12 horas entre inyecciones. A los ratones de control (grupos de lesión simulada) se les administró solución salina en lugar de MPTP.

50 Administración de OM69 (compuesto 1): Siete días después de la administración de MPTP/solución salina, se administró OM69 a los ratones. Para cada dosis, se preparó una solución madre 100x de OM69 en DMSO al 100% y posteriormente se diluyó 100x en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Después se administraron 100 µl de esta solución 1X por vía intraperitoneal (IP).

Longitud de la zancada: Antes de inyección con MPTP o solución salina, se preentrenó a los animales para andar a lo largo de una hoja de papel limpia en su jaula, sin parar. Para evaluar la longitud de la zancada, se pusieron las patas delanteras de los animales en tinta negra y se midió la longitud de los pasos de las patas delanteras durante el andar normal (solo en una línea recta). Los animales se devolvieron inmediatamente a su jaula tras completar la

tarea. La longitud de la zancada se determinó midiendo la distancia entre cada paso en el mismo lado del cuerpo, midiendo desde el dedo medio del primer paso al talón del segundo paso. Se calculó una media de al menos cuatro pasos claros.

Análisis estadístico

5 Los datos se analizaron usando el software Prism 4.0. Los grupos se analizaron por contraste ANOVA unifactorial y contrastes a posteriori de Student-Newman-Keuls. Se consideró que se había alcanzado la significación con $p < 0,05$. Los grupos de tratamiento en la gráfica de la longitud de la zancada que son estadísticamente diferentes se indican mediante las letras de la tabla 6. Los grupos que comparten una letra no son estadísticamente diferentes; los grupos que no comparten una letra son estadísticamente diferentes entre sí.

10 Protocolo experimental

Ratones macho, reproductores retirados (28 animales en total) se trataron con MPTP 2 x 15 mg/kg (12 con solución salina; 36 con MPTP) para inducir un estado parkinsoniano (pérdida neuroquímica de dopamina con las deficiencias conductuales correspondientes). En la figura 12 se muestra un diagrama de flujo que ilustra esquemáticamente el protocolo. El día 1 se midió el valor inicial de la longitud de la zancada y después todos los ratones se trataron con MPTP o con solución salina. El día 8 se volvió a medir la longitud de la zancada, y después los animales tratados con MPTP se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 14. Como se describe en el ejemplo 5, la administración con los sucesivos tratamientos indicados en la figura 12, se produjo en días consecutivos, y en cada caso la longitud de la zancada se midió 20 min después de la administración. Los valores de "n" dentro de los recuadros en el diagrama de flujo indican el número de animales para los cuales se obtuvieron datos útiles ese día (algunas veces, algunos animales no consiguieron realizar la tarea de pasos).

15 El día 9, el grupo 1 de animales se trató con OM69 (0,01 mg/kg) y el grupo 2 se trató con L-dopa (1 mg/kg). El día 10, el grupo 1 de animales se trató con OM69 (0,03 mg/kg) y el grupo 2 se trató con L-dopa (5 mg/kg). El día 11, el grupo 1 de animales se trató con OM69 (0,05 mg/kg) y el grupo 2 se trató con OM69 (0,1 mg/kg). El día 12, el grupo 1 se trató con OM69 (0,07 mg/kg).

25 Después, para los estudios de combinación, se combinaron los dos grupos. El día 14, todos los animales se trataron tanto con L-dopa (1 mg/kg) como con OM69 (0,01 mg/kg). El día 15, todos los animales se trataron con L-dopa (1 mg/kg) en combinación con una dosis mayor de OM69 (0,03 mg/kg).

Resultados:

30 Los resultados de estos estudios se resumen a continuación en la tabla 6, en la que la longitud de la zancada de los ratones tratados con MPTP tratados con L-dopa con dos dosificaciones diferentes, OM69 (compuesto 1) con cinco dosificaciones diferentes y la combinación de L-dopa y OM69, se compara con ratones de control no tratados y los ratones tratados con MPTP que no reciben fármaco. La figura 18 ilustra un subconjunto de estos datos.

Tabla 6: Longitud de la zancada en ratones lesionados con MPTP

Tratamiento	Longitud de la zancada (cm) media±SEM	Número de animales que realizan la tarea satisfactoriamente	Designación de letra
Sin tratamiento	7,21 ± 0,06	28	A
MPTP	5,68 ± 0,09	25	B
L-DOPA 1 mg/kg	5,78 ± 0,09	13	B
L-DOPA 5 mg/kg	7,29 ± 0,07	14	A
OM69 0,01 mg/kg	5,77 ± 0,17	11	B
OM69 0,03 mg/kg	5,93 ± 0,14	14	B
OM69 0,05 mg/kg	6,38 ± 0,14	13	C
OM69 0,07 mg/kg	6,65 ± 0,18	13	C
OM69 0,1 mg/kg	7,23 ± 0,07	14	A
L-DOPA 1 mg/kg + OM69 0,03 mg/kg	6,81 ± 0,07	26	C
L-DOPA 1 mg/kg + OM69 0,05 mg/kg	7,26 ± 0,04	25	A

Discusión de los resultados:

Comparación de OM69 con L-dopa:

5 En relación con la tabla 6, en este experimento, el MPTP produjo una disminución significativa de la longitud de la zancada (letra "B" frente a "A"). El tratamiento con L-dopa 1 mg/kg no dio como resultado un aumento significativo de la longitud de la zancada, pero el tratamiento con L-dopa 5 mg/kg devolvió la longitud de la zancada a los valores de control (no lesionados) ("A" frente a "A"). El tratamiento con dosis bajas de OM69 (0,01 mg/kg o 0,03 mg/kg) también aumentó la longitud de la zancada, pero el tratamiento con dosis intermedias produjo un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la longitud de la zancada ("C" frente a "B"). El tratamiento con una dosis mayor (0,1 mg/kg) de OM69 también produjo un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la longitud de la zancada, y además devolvió la longitud de la zancada a los valores de control (no lesionados) ("A" frente a "A"). Estos resultados demuestran que el compuesto OM69 inhibidor de PDE7 es tan eficaz como la L-dopa en el restablecimiento de la longitud de la zancada en los ratones tratados con MPTP, y además es aproximadamente 50 veces más potente que la L-dopa.

OM69 y L-dopa administrados en combinación:

15 También se ensayaron en este experimento dos combinaciones de dosis de OM69 con L-dopa. La primera combinación (L-dopa 1 mg/kg más OM69 0,03 mg/kg) produjo un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la longitud de la zancada de 1,13 cm, que era mayor que la suma de los aumentos no significativos con estos agentes solos en esas dosis (0,35 cm). La segunda combinación (L-dopa 1 mg/kg más OM69 0,05 mg/kg) también produjo un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la longitud de la zancada, y además, devolvió la longitud de la zancada a los valores de control (no lesionados) ("A" frente a "A"). La magnitud de este aumento (1,58 cm) era estadísticamente significativamente mayor ($p < 0,0001$) que la suma del aumento con OM69 0,05 mg/kg más el aumento no significativo con L-dopa 1 mg/kg (0,8 cm), representado por la barra aditiva teórica en el lado derecho de la gráfica en la figura 18. Estos resultados sugieren fuertemente que el compuesto OM69 inhibidor de PDE7 y la L-dopa interactúan de una forma mayor que la aditiva para corregir la longitud de la zancada de ratones tratados con MPTP.

Ejemplo 7

Evaluación farmacológica de un panel de compuestos inhibidores de PDE7 representativos en el modelo de MPTP de la enfermedad de Parkinson

30 En este ejemplo, se evaluó un panel de agentes inhibidores de PDE7 representativos en el modelo de ratón de MPTP de la enfermedad de Parkinson, con el fin de probar la hipótesis de que la inhibición de la PDE7 mejorará los síntomas parkinsonianos en este modelo independientemente de la estructura química particular del inhibidor usado, y que por lo tanto, la inhibición de la PDE7 es suficiente para la mejora observada en la longitud de la zancada.

Protocolo de ensayo animal

35 Cepa de ratón: Adultos machos C57BL/6J; reproductores retirados, de entre 7-9 meses de edad (Charles River Laboratories, Wilmington, MA), alojados individualmente. Se ensayaron 3 grupos de 35 ratones en series separadas 1 semana.

Manipulación: Los animales se manipularon diariamente durante 2 semanas antes de la inyección con el fin de que se adaptaran al ensayo conductual. Todos los ratones se mantuvieron en un ciclo convencional de luz/oscuridad de 12 h con acceso a voluntad a comida de laboratorio y agua.

40 Administración de MPTP: Los ratones recibieron 2 inyecciones subcutáneas de metilfeniltetrahidropiridina ("MPTP") con una dosis de 15 mg/kg (base libre) con un intervalo de 10-12 horas entre inyecciones. A los ratones de control (grupos de lesión simulada) se les administró solución salina en lugar de MPTP.

45 Longitud de la zancada: Antes de inyección con MPTP o solución salina, se preentrenó a los animales para andar a lo largo de una hoja de papel limpia en su jaula, sin parar. Para evaluar la longitud de la zancada, se pusieron las patas delanteras de los animales en tinta negra y se midió la longitud de los pasos de las patas delanteras durante el andar normal (solo en una línea recta). Los animales se devolvieron inmediatamente a su jaula tras completar la tarea. La longitud de la zancada se determinó midiendo la distancia entre cada paso en el mismo lado del cuerpo, midiendo desde el dedo medio del primer paso al talón del segundo paso. Se calculó una media de al menos cuatro pasos claros. El programa para este experimento era el siguiente:

50 Semana 0 - entrenamiento de la tarea de las zancadas: (al menos 4 sesiones)

Día 1 - se recoge el valor inicial de la zancada

Día 2a - se recoge el 2º valor inicial de la zancada

Día 2b - inyecciones de MPTP

Día 7 - se recogen y criban las deficiencias de zancada

Día 8a - se recogen las 2ª deficiencias de las zancadas

Día 8b - se empiezan los ensayos con compuestos

Día 9 en adelante - se administraron diferentes dosis de compuesto en días sucesivos.

5 Administración de compuestos: Debido a la amplia variación de la solubilidad acuosa entre estos compuestos, eran necesarias una serie de formulaciones diferentes. La L-dopa se administró en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato. Para los animales tratados con L-dopa, se administró el inhibidor de la dopa descarboxilasa benserazida (100 µl de una solución de 12,5 mg/kg) 15 min antes del tratamiento con L-dopa, con el fin de minimizar la destrucción de la L-dopa en la sangre periférica. OM955 (compuesto 3) y OM056 (compuesto 2) se administraron en 10
200 µl de dimetilacetamida:polietilenglicol 400:ácido metanosulfónico 0,03 M (DMA:PEG:MSA-10%:40%:50%). OM956 (compuesto 4) se administró en 200 µl de ácido tartárico 0,03 M. Las figuras 13A y 13B muestran que ninguno de estos vehículos, administrados por sí mismos, alteran la longitud de la zancada en los ratones tratados con MPTP. Por lo tanto, los efectos del tratamiento observados se deben solo a los propios compuestos inhibidores de PDE7. Para cada compuesto ensayado, se llevaron a cabo experimentos preliminares para identificar la dosis más eficaz en el modelo de MPTP. En algunos casos, se observó que dosis mayores que la dosis óptima no aumentaba significativamente la longitud de la zancada. Este fenómeno de "sobrepasar" también se ha observado con la L-dopa en ratones tratados con MPTP, en los que dosis menores mejoran la hipoactividad mientras que dosis mayores inducen discinesias o movimientos incontrolados (Lundblad M. et al., *Exp Neurol.* 194(1):66-75 (2005); Pearce R.K. et al., *Mov Disord.* 10(6):731-40 (1995); Fredriksson, A. et al., *Pharmacol-Toxicol.* 67(4): 295-301 (1990)).

Protocolo experimental

Ratones macho, reproductores retirados, se trataron con MPTP 2 x 15 mg/kg para inducir un estado parkinsoniano (pérdida neuroquímica de dopamina con las deficiencias conductuales correspondientes). El día 1 se midió el valor inicial de la longitud de la zancada y después los ratones se trataron con MPTP o con solución salina como control. 25
El día 8 se volvió a medir la longitud de la zancada, y el valor de control para la longitud de la zancada se obtuvo de la longitud de la zancada de los animales tratados con solución salina. Después los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de tratamiento. El compuesto OM955 (compuesto 3) se ensayó con concentraciones de 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg y 0,1 mg/kg en combinación con L-dopa 1 mg/kg. El compuesto OM956 (compuesto 4) se ensayó con concentraciones de 0,1 mg/kg y 0,5 mg/kg. El compuesto OM056 (compuesto 2) se ensayó con 30
concentraciones de 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, y 1 mg/kg.

Resultados:

Los resultados de este estudio se muestran en las figuras 14-17. La figura 14 muestra que OM955 con una dosis de 0,5 mg/kg produce una mejora estadísticamente significativa de la longitud de la zancada de los ratones tratados con MPTP ($p < 0,005$ comparado con el grupo de MPTP). Tanto a los 20 min como 1 hora después de la inyección, la 35
longitud de la zancada se ha restablecido completamente a la de los animales no lesionados. Las figuras 15A-C demuestran que la combinación de OM955 y L-dopa ejerce efectos mayores que los aditivos para restablecer la longitud de la zancada. Las figuras 15A y 15B muestran, respectivamente, que dosis bajas de L-dopa (1 mg/kg) o OM955 (0,1 mg/kg) no aumentan la longitud de la zancada cuando se administran solos. Sin embargo, la figura 15C muestra que cuando estas dosis bajas se dan juntas, la longitud de la zancada se restablece completamente a la de 40
los animales no lesionados ($p < 0,005$ comparado con el grupo de MPTP).

La figura 16 muestra que OM956, también con una dosis de 0,5 mg/kg, produce un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,01$ comparado con el grupo de MPTP) de la longitud de la zancada de los animales tratados con MPTP. La figura 17 muestra OM056 con la dosis menor de 0,05 mg/kg también produce un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$ comparado con el grupo de MPTP) de la longitud de la zancada de los 45
animales tratados con MPTP.

Los resultados en este ejemplo muestran que tres compuestos inhibidores de PDE7 diferentes, que no están estructuralmente relacionados entre sí ni estructuralmente relacionados con OM69, producen todos la misma recuperación completa de la longitud de la zancada en los animales tratados con MPTP que la observada con OM69 (descrito en los ejemplos 5 y 6). Debido a que la única propiedad común conocida de estos compuestos es su capacidad para inhibir la PDE7, y debido a que se ensayó la interacción de uno de estos compuestos (OM69) con otras dianas conocidas de la enfermedad de Parkinson y se encontró que no interaccionaba significativamente con estas, se concluye que la actividad inhibidora de PDE7 es tanto necesaria como suficiente para mejorar la longitud de la zancada descrita con estos compuestos. 50

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Omeros Corporation
 Bergmann, J.E.
 Cutshall, N.S.
 5 Demopulos, G.A.
 Florio, V.
 Gaitanaris, G.
 Gray, P.
 10 Hohman, J.
 Onrust, R.
 Zeng, H.

<120> Uso de inhibidores de PDE7 para el tratamiento de trastornos del movimiento

15 <130> OMER-1-31122

<150> US 60/920,496
 <151> 27-03-2007

20 <160> 6

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
 25 <211> 1739
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 30 <221> CDS
 <222> (157)..(1527)

<400> 1

ggggatcact gttggaaggc agctgcttga ggtccaaggc agtcagtgtc ccctctcttt 60

tgcctcggga cagctggtat ttatcagact octaagaagt tttccttgct ccctagtaga 120

agagagagat tatgcagcgg gcttttgatt gatcca atg gga att aca ttg atc 174
 Met Gly Ile Thr Leu Ile
 1 5

tgg tgt ctg gcc ttg gtt ctt atc aag tgg atc acc tct aag agg cgt 222
 Trp Cys Leu Ala Leu Val Leu Ile Lys Trp Ile Thr Ser Lys Arg Arg
 10 15 20

gga gct att tcc tat gac agt tct gat cag act gca tta tac att cgt 270
 Gly Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Ser Asp Gln Thr Ala Leu Tyr Ile Arg
 25 30 35

atg cta gga gat gta cgt gta agg agc cga gca gga ttt gaa tca gaa 318
 Met Leu Gly Asp Val Arg Val Arg Ser Arg Ala Gly Phe Glu Ser Glu
 40 45 50

aga aga ggt tct cac cca tat att gat ttt cgt att ttc cac tct caa 366
 Arg Arg Gly Ser His Pro Tyr Ile Asp Phe Arg Ile Phe His Ser Gln
 55 60 65 70

tct gaa att gaa gtg tct gtc tct gca agg aat atc aga agg cta cta 414
 Ser Glu Ile Glu Val Ser Val Ser Ala Arg Asn Ile Arg Arg Leu Leu
 75 80 85

35

ES 2 533 206 T3

agt ttc cag cga tat ctt aga tct tca cgc ttt ttt cgt ggt act gcg	462
Ser Phe Gln Arg Tyr Leu Arg Ser Ser Arg Phe Phe Arg Gly Thr Ala	
90 95 100	
ggt tca aat tcc cta aac att tta gat gat gat tat aat gga caa gcc	510
Val Ser Asn Ser Leu Asn Ile Leu Asp Asp Asp Tyr Asn Gly Gln Ala	
105 110 115	
aag tgt atg ctg gaa aaa gtt gga aat tgg aat ttt gat atc ttt cta	558
Lys Cys Met Leu Glu Lys Val Gly Asn Trp Asn Phe Asp Ile Phe Leu	
120 125 130	
ttt gat aga cta aca aat gga aat agt cta gta agc tta acc ttt cat	606
Phe Asp Arg Leu Thr Asn Gly Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Phe His	
135 140 145 150	
tta ttt agt ctt cat gga tta att gag tac ttc cat tta gat atg atg	654
Leu Phe Ser Leu His Gly Leu Ile Glu Tyr Phe His Leu Asp Met Met	
155 160 165	
aaa ctt cgt aga ttt tta gtt atg att caa gaa gat tac cac agt caa	702
Lys Leu Arg Arg Phe Leu Val Met Ile Gln Glu Asp Tyr His Ser Gln	
170 175 180	
aat cct tac cat aac gca gtc cac gct gcg gat gtt act cag gcc atg	750
Asn Pro Tyr His Asn Ala Val His Ala Ala Asp Val Thr Gln Ala Met	
185 190 195	
cac tgt tac tta aag gaa cct aag ctt gcc aat tct gta act cct tgg	798
His Cys Tyr Leu Lys Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ser Val Thr Pro Trp	
200 205 210	
gat atc ttg ctg agc tta att gca gct gcc act cat gat ctg gat cat	846
Asp Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Ala Ala Thr His Asp Leu Asp His	
215 220 225 230	
cca ggt gtt aat caa cct ttc ctt att aaa act aac cat tac ttg gca	894
Pro Gly Val Asn Gln Pro Phe Leu Ile Lys Thr Asn His Tyr Leu Ala	
235 240 245	
act tta tac aag aat acc tca gta ctg gaa aat cac cac tgg aga tct	942
Thr Leu Tyr Lys Asn Thr Ser Val Leu Glu Asn His His Trp Arg Ser	
250 255 260	
gca gtg ggc tta ttg aga gaa tca ggc tta ttc tca cat ctg cca tta	990
Ala Val Gly Leu Leu Arg Glu Ser Gly Leu Phe Ser His Leu Pro Leu	
265 270 275	
gaa agc agg caa caa atg gag aca cag ata ggt gct ctg ata cta gcc	1038
Glu Ser Arg Gln Gln Met Glu Thr Gln Ile Gly Ala Leu Ile Leu Ala	
280 285 290	
aca gac atc agt cgc cag aat gag tat ctg tct ttg ttt agg tcc cat	1086
Thr Asp Ile Ser Arg Gln Asn Glu Tyr Leu Ser Leu Phe Arg Ser His	
295 300 305 310	
ttg gat aga ggt gat tta tgc cta gaa gac acc aga cac aga cat ttg	1134
Leu Asp Arg Gly Asp Leu Cys Leu Glu Asp Thr Arg His Arg His Leu	
315 320 325	
ggt tta cag atg gct ttg aaa tgt gct gat att tgt aac cca tgt cgg	1182
Val Leu Gln Met Ala Leu Lys Cys Ala Asp Ile Cys Asn Pro Cys Arg	

ES 2 533 206 T3

Arg Ile Phe His Ser Gln Ser Glu Ile Glu Val Ser Val Ser Ala Arg
65 70 75 80

Asn Ile Arg Arg Leu Leu Ser Phe Gln Arg Tyr Leu Arg Ser Ser Arg
85 90 95

Phe Phe Arg Gly Thr Ala Val Ser Asn Ser Leu Asn Ile Leu Asp Asp
100 105 110

Asp Tyr Asn Gly Gln Ala Lys Cys Met Leu Glu Lys Val Gly Asn Trp
115 120 125

Asn Phe Asp Ile Phe Leu Phe Asp Arg Leu Thr Asn Gly Asn Ser Leu
130 135 140

Val Ser Leu Thr Phe His Leu Phe Ser Leu His Gly Leu Ile Glu Tyr
145 150 155 160

Phe His Leu Asp Met Met Lys Leu Arg Arg Phe Leu Val Met Ile Gln
165 170 175

Glu Asp Tyr His Ser Gln Asn Pro Tyr His Asn Ala Val His Ala Ala
180 185 190

Asp Val Thr Gln Ala Met His Cys Tyr Leu Lys Glu Pro Lys Leu Ala
195 200 205

Asn Ser Val Thr Pro Trp Asp Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Ala Ala
210 215 220

Thr His Asp Leu Asp His Pro Gly Val Asn Gln Pro Phe Leu Ile Lys
225 230 235 240

Thr Asn His Tyr Leu Ala Thr Leu Tyr Lys Asn Thr Ser Val Leu Glu
245 250 255

Asn His His Trp Arg Ser Ala Val Gly Leu Leu Arg Glu Ser Gly Leu
260 265 270

Phe Ser His Leu Pro Leu Glu Ser Arg Gln Gln Met Glu Thr Gln Ile
275 280 285

Gly Ala Leu Ile Leu Ala Thr Asp Ile Ser Arg Gln Asn Glu Tyr Leu
290 295 300

Ser Leu Phe Arg Ser His Leu Asp Arg Gly Asp Leu Cys Leu Glu Asp
305 310 315 320

ES 2 533 206 T3

Thr Arg His Arg His Leu Val Leu Gln Met Ala Leu Lys Cys Ala Asp
 325 330 335

Ile Cys Asn Pro Cys Arg Thr Trp Glu Leu Ser Lys Gln Trp Ser Glu
 340 345 350

Lys Val Thr Glu Glu Phe Phe His Gln Gly Asp Ile Glu Lys Lys Tyr
 355 360 365

His Leu Gly Val Ser Pro Leu Cys Asp Arg His Thr Glu Ser Ile Ala
 370 375 380

Asn Ile Gln Ile Gly Phe Met Thr Tyr Leu Val Glu Pro Leu Phe Thr
 385 390 395 400

Glu Trp Ala Arg Phe Ser Asn Thr Arg Leu Ser Gln Thr Met Leu Gly
 405 410 415

His Val Gly Leu Asn Lys Ala Ser Trp Lys Gly Leu Gln Arg Glu Gln
 420 425 430

Ser Ser Ser Glu Asp Thr Asp Ala Ala Phe Glu Leu Asn Ser Gln Leu
 435 440 445

Leu Pro Gln Glu Asn Arg Leu Ser
 450 455

<210> 3
 <211> 2990
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(1275)

<400> 3
 atg gaa gtg tgt tac cag ctg ccg gta ctg ccc ctg gac agg ccg gtc 48
 Met Glu Val Cys Tyr Gln Leu Pro Val Leu Pro Leu Asp Arg Pro Val
 1 5 10 15

ccc cag cac gtc ctc agc cgc cga gga gcc atc agc ttc agc tcc agc 96
 Pro Gln His Val Leu Ser Arg Arg Gly Ala Ile Ser Phe Ser Ser Ser
 20 25 30

tcc gct ctc ttc ggc tgc ccc aat ccc cgg cag ctc tct cag agg cgt 144
 Ser Ala Leu Phe Gly Cys Pro Asn Pro Arg Gln Leu Ser Gln Arg Arg
 35 40 45

gga gct att tcc tat gac agt tct gat cag act gca tta tac att cgt 192
 Gly Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Ser Asp Gln Thr Ala Leu Tyr Ile Arg

ES 2 533 206 T3

50	55	60	
atg cta gga gat gta cgt gta agg agc cga gca gga ttt gaa tca gaa Met Leu Gly Asp Val Arg Val Arg Ser Arg Ala Gly Phe Glu Ser Glu 65 70 75 80			240
aga aga ggt tct cac cca tat att gat ttt cgt att ttc cac tct caa Arg Arg Gly Ser His Pro Tyr Ile Asp Phe Arg Ile Phe His Ser Gln 85 90 95			288
tct gaa att gaa gtg tct gtc tct gca agg aat atc aga agg cta cta Ser Glu Ile Glu Val Ser Val Ser Ala Arg Asn Ile Arg Arg Leu Leu 100 105 110			336
agt ttc cag cga tat ctt aga tct tca cgc ttt ttt cgt ggt act gcg Ser Phe Gln Arg Tyr Leu Arg Ser Ser Arg Phe Phe Arg Gly Thr Ala 115 120 125			384
ggt tca aat tcc cta aac att tta gat gat gat tat aat gga caa gcc Val Ser Asn Ser Leu Asn Ile Leu Asp Asp Asp Tyr Asn Gly Gln Ala 130 135 140			432
aag tgt atg ctg gaa aaa gtt gga aat tgg aat ttt gat atc ttt cta Lys Cys Met Leu Glu Lys Val Gly Asn Trp Asn Phe Asp Ile Phe Leu 145 150 155 160			480
ttt gat aga cta aca aat gga aat agt cta gta agc tta acc ttt cat Phe Asp Arg Leu Thr Asn Gly Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Phe His 165 170 175			528
tta ttt agt ctt cat gga tta att gag tac ttc cat tta gat atg atg Leu Phe Ser Leu His Gly Leu Ile Glu Tyr Phe His Leu Asp Met Met 180 185 190			576
aaa ctt cgt aga ttt tta gtt atg att caa gaa gat tac cac agt caa Lys Leu Arg Arg Phe Leu Val Met Ile Gln Glu Asp Tyr His Ser Gln 195 200 205			624
aat cct tac cat aac gca gtc cac gct gcg gat gtt act cag gcc atg Asn Pro Tyr His Asn Ala Val His Ala Ala Asp Val Thr Gln Ala Met 210 215 220			672
cac tgt tac tta aag gaa cct aag ctt gcc aat tct gta act cct tgg His Cys Tyr Leu Lys Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ser Val Thr Pro Trp 225 230 235 240			720
gat atc ttg ctg agc tta att gca gct gcc act cat gat ctg gat cat Asp Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Ala Ala Thr His Asp Leu Asp His 245 250 255			768
cca ggt gtt aat caa cct ttc ctt att aaa act aac cat tac ttg gca Pro Gly Val Asn Gln Pro Phe Leu Ile Lys Thr Asn His Tyr Leu Ala 260 265 270			816
act tta tac aag aat acc tca gta ctg gaa aat cac cac tgg aga tct Thr Leu Tyr Lys Asn Thr Ser Val Leu Glu Asn His His Trp Arg Ser 275 280 285			864
gca gtg ggc tta ttg aga gaa tca ggc tta ttc tca cat ctg cca tta Ala Val Gly Leu Leu Arg Glu Ser Gly Leu Phe Ser His Leu Pro Leu 290 295 300			912
gaa agc agg caa caa atg gag aca cag ata ggt gct ctg ata cta gcc			960

ES 2 533 206 T3

Glu 305	Ser	Arg	Gln	Gln	Met 310	Glu	Thr	Gln	Ile	Gly 315	Ala	Leu	Ile	Leu	Ala 320	
aca	gac	atc	agt	cgc	cag	aat	gag	tat	ctg	tct	ttg	ttt	agg	tcc	cat	1008
Thr	Asp	Ile	Ser	Arg	Gln	Asn	Glu	Tyr	Leu	Ser	Leu	Phe	Arg	Ser	His	
				325					330					335		
ttg	gat	aga	ggt	gat	tta	tgc	cta	gaa	gac	acc	aga	cac	aga	cat	ttg	1056
Leu	Asp	Arg	Gly	Asp	Leu	Cys	Leu	Glu	Asp	Thr	Arg	His	Arg	His	Leu	
			340					345					350			
ggt	tta	cag	atg	gct	ttg	aaa	tgt	gct	gat	att	tgt	aac	cca	tgt	cgg	1104
Val	Leu	Gln	Met	Ala	Leu	Lys	Cys	Ala	Asp	Ile	Cys	Asn	Pro	Cys	Arg	
		355					360					365				
acg	tgg	gaa	tta	agc	aag	cag	tgg	agt	gaa	aaa	gta	acg	gag	gaa	ttc	1152
Thr	Trp	Glu	Leu	Ser	Lys	Gln	Trp	Ser	Glu	Lys	Val	Thr	Glu	Glu	Phe	
	370					375					380					
ttc	cat	caa	gga	gat	ata	gaa	aaa	aaa	tat	cat	ttg	ggt	gtg	agt	cca	1200
Phe	His	Gln	Gly	Asp	Ile	Glu	Lys	Lys	Tyr	His	Leu	Gly	Val	Ser	Pro	
385					390				395						400	
ctt	tgc	gat	cgt	cac	act	gaa	tct	att	gcc	aac	atc	cag	att	ggt	aac	1248
Leu	Cys	Asp	Arg	His	Thr	Glu	Ser	Ile	Ala	Asn	Ile	Gln	Ile	Gly	Asn	
				405					410					415		
tat	aca	tat	tta	gat	ata	gct	ggt	tag	aaaaatgcca	ctgtttttat						1295
Tyr	Thr	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly									
			420													
caagaagggga	aatatatttg	aatataaaa	tattaaatt	atgctcattt	ctatttttaa											1355
aaataattta	agaaatttta	cccttgtttt	cccttgttat	ggctcttcta	attctcattt											1415
aattttagga	tgtaaaaagt	atatttttgc	agaacaggca	gcagcaataa	ctgttttctg											1475
ttcttatgta	aataagaatc	cattattcgc	tcattgtggaa	gcttcttttg	catcatttgg											1535
gactgccatt	taaaaaagga	taggtaaaca	aagaaatgac	aaaaataaaa	taaataaaat											1595
aaaaatggat	aggtggtgac	ccactgagcc	tgatcataat	acgaagacca	gcttctgcca											1655
ctgcctttcc	agactcttac	cactgcctgt	tgattaaatc	taactcttca	acatcctaga											1715
caggccctta	taatcttgct	tcaaatgctg	tgagccatc	ttgcctcaac	ttccctctca											1775
tttgcttaca	gcatctcggg	acgcttctgt	gtttcccaag	tatacgtgt	tctttcgctc											1835
tttgtgcttc	gccagtgtt	tccatgtgcc	tcgtagagtt	attttcttg	aagaggcagc											1895
tcaaagtca	ccttctccag	aagctgctct	ccacttgctt	taggcagagt	cagtcacttt											1955
tcttctagat	tccaaagtgc	ctgatccact	tggttgtgga	ttcctggagc	ctagcaccac											2015
accagaagca	cgaggccctt	gagaactgtg	tggtgagtga	actaataact	gtattataga											2075
aagcataatg	aaaatgtcct	gtgactgaag	tatgtgtagc	ttgttgacag	agtcacagga											2135
aagttgacta	ggattgagtg	tgttgggctt	tgggtataaa	ggagggggat	tctacggggg											2195
cagtagctca	acaaggaata	gagggaggag	tgtaattttg	gtagctggtg	ttgaataggg											2255

ES 2 533 206 T3

cctttgagaa tcagactgaa cacagtgaaa tatgtgcccc aagttcagaa agatgaagtt 2315
 tccagaaact aagaaggtag cacaatatgt ggcatacatc tcagaaagga agaccatgcc 2375
 atggggccag aaattcagaa acgtaattct tacattgtga ttgcaatgga tactcatgaa 2435
 agaaagtggg tagtggccga tttgccttca gagtgacagg tagagaaggg aagagcgtgt 2495
 agaactgtgg ccatacttta ggagtgtgag ggatgctgaa tctcccagag agctcacact 2555
 ggccaggaat gctgagagta gcagatgctt ttcttttggg aggatagtaa aacaatttag 2615
 aaccagatat gctttgtctt gattctcaag tagaataatc ttcaaatgca aaagaataca 2675
 ttagaaatgg acaaaagtgg ccaggagcgg tagctcatac ttgtaaccca gcactttggg 2735
 aagccgaggg gggctgatcg cttgaggtca ggagttcgag accagcctgg ccaaaatagt 2795
 gaaactcâcâg tttctactaa aaatacaaaa attagctggg tgtgatggcc acttgggagg 2855
 ctgagatagg agaatcgctt gaacctggga ggcagaggtt gcagtgagcc aatatcgtgc 2915
 cactgcattc cagcctgggt gacagaatga aactccatca ctccatctca aaaaaaaaaa 2975
 aaaaaaaaaa aaaaaa 2990

<210> 4
 <211> 424
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 4
 Met Glu Val Cys Tyr Gln Leu Pro Val Leu Pro Leu Asp Arg Pro Val
 1 5 10 15

 Pro Gln His Val Leu Ser Arg Arg Gly Ala Ile Ser Phe Ser Ser Ser
 20 25 30

 Ser Ala Leu Phe Gly Cys Pro Asn Pro Arg Gln Leu Ser Gln Arg Arg
 35 40 45

 Gly Ala Ile Ser Tyr Asp Ser Ser Asp Gln Thr Ala Leu Tyr Ile Arg
 50 55 60

 Met Leu Gly Asp Val Arg Val Arg Ser Arg Ala Gly Phe Glu Ser Glu
 65 70 75 80

 Arg Arg Gly Ser His Pro Tyr Ile Asp Phe Arg Ile Phe His Ser Gln
 85 90 95

 Ser Glu Ile Glu Val Ser Val Ser Ala Arg Asn Ile Arg Arg Leu Leu
 100 105 110

 Ser Phe Gln Arg Tyr Leu Arg Ser Ser Arg Phe Phe Arg Gly Thr Ala

10

ES 2 533 206 T3

Thr Trp Glu Leu Ser Lys Gln Trp Ser Glu Lys Val Thr Glu Glu Phe
370 375 380

Phe His Gln Gly Asp Ile Glu Lys Lys Tyr His Leu Gly Val Ser Pro
385 390 395 400

Leu Cys Asp Arg His Thr Glu Ser Ile Ala Asn Ile Gln Ile Gly Asn
405 410 415

Tyr Thr Tyr Leu Asp Ile Ala Gly
420

<210> 5
<211> 2100
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
10 <221> CDS
<222> (304)..(1656)

<400> 5
cagtcagttg gtctgggcac tgcagcaggc tcggctctgt cccagcactt gtctgggaga 60
aaagtggtgt tactcaccca gggagagtct ctctttctac cttccttctt tctcgatctc 120
cttgtgtgct tttgtgtttc tttatttctt ttcctttttt ttcttttttt ttttttgta 180
cttaattata ttctaatcc tggatgaagt tgctggattc tgcagcacia gtcttcatga 240
acaagcagca ccgctcagag atttcacggc attcaaaggt cacagaactg ccactatggt 300
taa atg tct tgt tta atg gtt gag agg tgt ggc gaa atc ttg ttt gag 348
Met Ser Cys Leu Met Val Glu Arg Cys Gly Glu Ile Leu Phe Glu
1 5 10 15
aac ccc gat cag aat gcc aaa tgt gtt tgc atg ctg gga gat ata cga 396
Asn Pro Asp Gln Asn Ala Lys Cys Val Cys Met Leu Gly Asp Ile Arg
20 25 30
cta agg ggt cag acg ggg gtt cgt gct gaa cgc cgt ggc tcc tac cca 444
Leu Arg Gly Gln Thr Gly Val Arg Ala Glu Arg Arg Gly Ser Tyr Pro
35 40 45
ttc att gac ttc cgc cta ctt aac agt aca aca tac tca ggg gag att 492
Phe Ile Asp Phe Arg Leu Leu Asn Ser Thr Thr Tyr Ser Gly Glu Ile
50 55 60
ggc acc aag aaa aag gtg aaa aga cta tta agc ttt caa aga tac ttc 540
Gly Thr Lys Lys Lys Val Lys Arg Leu Leu Ser Phe Gln Arg Tyr Phe
65 70 75
cat gca tca agg ctg ctt cgt gga att ata cca caa gcc cct ctg cac 588
His Ala Ser Arg Leu Leu Arg Gly Ile Ile Pro Gln Ala Pro Leu His
80 85 90 95
ctg ctg gat gaa gac tac ctt gga caa gca agg cat atg ctc tcc aaa 636
Leu Leu Asp Glu Asp Tyr Leu Gly Gln Ala Arg His Met Leu Ser Lys

ES 2 533 206 T3

100										105					110					
gtg	gga	atg	tgg	gat	ttt	gac	att	ttc	ttg	ttt	gat	cgc	ttg	aca	aat					684
Val	Gly	Met	Trp	Asp	Phe	Asp	Ile	Phe	Leu	Phe	Asp	Arg	Leu	Thr	Asn					
			115					120					125							
gga	aac	agc	ctg	gta	aca	ctg	ttg	tgc	cac	ctc	ttc	aat	acc	cat	gga					732
Gly	Asn	Ser	Leu	Val	Thr	Leu	Leu	Cys	His	Leu	Phe	Asn	Thr	His	Gly					
		130					135					140								
ctc	att	cac	cat	ttc	aag	tta	gat	atg	gtg	acc	tta	cac	cga	ttt	tta					780
Leu	Ile	His	His	Phe	Lys	Leu	Asp	Met	Val	Thr	Leu	His	Arg	Phe	Leu					
	145					150					155									
gtc	atg	ggt	caa	gaa	gat	tac	cac	agc	caa	aac	ccg	tat	cac	aat	gct					828
Val	Met	Val	Gln	Glu	Asp	Tyr	His	Ser	Gln	Asn	Pro	Tyr	His	Asn	Ala					
	160				165					170					175					
ggt	cac	gca	gcc	gac	gtc	acc	cag	gcc	atg	cac	tgc	tac	ctg	aaa	gag					876
Val	His	Ala	Ala	Asp	Val	Thr	Gln	Ala	Met	His	Cys	Tyr	Leu	Lys	Glu					
			180					185						190						
cca	aag	ctt	gcc	agc	ttc	ctc	acg	cct	ctg	gac	atc	atg	ctt	gga	ctg					924
Pro	Lys	Leu	Ala	Ser	Phe	Leu	Thr	Pro	Leu	Asp	Ile	Met	Leu	Gly	Leu					
			195					200					205							
ctg	gct	gca	gca	gca	cac	gat	gtg	gac	cac	cca	ggg	gtg	aac	cag	cca					972
Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	His	Asp	Val	Asp	His	Pro	Gly	Val	Asn	Gln	Pro					
		210					215					220								
ttt	ttg	ata	aaa	act	aac	cac	cat	ctt	gca	aac	cta	tat	cag	aat	atg					1020
Phe	Leu	Ile	Lys	Thr	Asn	His	His	Leu	Ala	Asn	Leu	Tyr	Gln	Asn	Met					
	225					230					235									
tct	gtg	ctg	gag	aat	cat	cac	tgg	cga	tct	aca	att	ggc	atg	ctt	cga					1068
Ser	Val	Leu	Glu	Asn	His	His	Trp	Arg	Ser	Thr	Ile	Gly	Met	Leu	Arg					
	240				245					250				255						
gaa	tca	agg	ctt	ctt	gct	cat	ttg	cca	aag	gaa	atg	aca	cag	gat	att					1116
Glu	Ser	Arg	Leu	Leu	Ala	His	Leu	Pro	Lys	Glu	Met	Thr	Gln	Asp	Ile					
			260						265					270						
gaa	cag	cag	ctg	ggc	tcc	ttg	atc	ttg	gca	aca	gac	atc	aac	agg	cag					1164
Glu	Gln	Gln	Leu	Gly	Ser	Leu	Ile	Leu	Ala	Thr	Asp	Ile	Asn	Arg	Gln					
			275					280					285							
aat	gaa	ttt	ttg	acc	aga	ttg	aaa	gct	cac	ctc	cac	aat	aaa	gac	tta					1212
Asn	Glu	Phe	Leu	Thr	Arg	Leu	Lys	Ala	His	Leu	His	Asn	Lys	Asp	Leu					
		290					295					300								
aga	ctg	gag	gat	gca	cag	gac	agg	cac	ttt	atg	ctt	cag	atc	gcc	ttg					1260
Arg	Leu	Glu	Asp	Ala	Gln	Asp	Arg	His	Phe	Met	Leu	Gln	Ile	Ala	Leu					
	305					310					315									
aag	tgt	gct	gac	att	tgc	aat	cct	tgt	aga	atc	tgg	gag	atg	agc	aag					1308
Lys	Cys	Ala	Asp	Ile	Cys	Asn	Pro	Cys	Arg	Ile	Trp	Glu	Met	Ser	Lys					
	320				325					330					335					
cag	tgg	agt	gaa	agg	gtc	tgt	gaa	gaa	ttc	tac	agg	caa	ggt	gaa	ctt					1356
Gln	Trp	Ser	Glu	Arg	Val	Cys	Glu	Glu	Phe	Tyr	Arg	Gln	Gly	Glu	Leu					
			340						345					350						
gaa	cag	aaa	ttt	gaa	ctg	gaa	atc	agt	cct	ctt	tgt	aat	caa	cag	aaa					1404

ES 2 533 206 T3

Glu Gln Lys Phe Glu Leu Glu Ile Ser Pro Leu Cys Asn Gln Gln Lys
 355 360 365

gat tcc atc cct agt ata caa att ggt ttc atg agc tac atc gtg gag 1452
 Asp Ser Ile Pro Ser Ile Gln Ile Gly Phe Met Ser Tyr Ile Val Glu
 370 375 380

ccg ctc ttc cgg gaa tgg gcc cat ttc acg ggt aac agc acc ctg tcg 1500
 Pro Leu Phe Arg Glu Trp Ala His Phe Thr Gly Asn Ser Thr Leu Ser
 385 390 395

gag aac atg ctg ggc cac ctc gca cac aac aag gcc cag tgg aag agc 1548
 Glu Asn Met Leu Gly His Leu Ala His Asn Lys Ala Gln Trp Lys Ser
 400 405 410 415

ctg ttg ccc agg cag cac aga agc agg ggc agc agt ggc agc ggg cct 1596
 Leu Leu Pro Arg Gln His Arg Ser Arg Gly Ser Ser Gly Ser Gly Pro
 420 425 430

gac cac gac cac gca ggc caa ggg act gag agc gag gag cag gaa ggc 1644
 Asp His Asp His Ala Gly Gln Gly Thr Glu Ser Glu Glu Gln Glu Gly
 435 440 445

gac agc ccc tag gggccggccc aacttagacg cggctctcct ccggcagggc 1696
 Asp Ser Pro
 450

ccccagaggg cagaagcagc gtggaggggc cctcacgcag cagcccagcc actttctgag 1756

tgttgcctcg gggctctttg gaacgccatc ttctcccac ttacctgcct cccctccttt 1816

tcgcaaatgt acagaagcca tttgtcacct cagcattcgc tgccgaaatg agcaactcca 1876

ttcagtaacg tgggagctga tcccacgggc aggctctccc tgctccagga gaagactagg 1936

aggaagaatg aggtgctcct gccgtgtccg ccttgttccg ggtcgcactg gaacaggcag 1996

caattcctaa gtccggagcg tttgagcgtt tgctatctga ctgctgatct gcgtgacaga 2056

aacaccagca tatttgcaac gcccaaggata ttggtcttaa gtgc 2100

5 <210> 6
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Met Ser Cys Leu Met Val Glu Arg Cys Gly Glu Ile Leu Phe Glu Asn
 1 5 10 15

Pro Asp Gln Asn Ala Lys Cys Val Cys Met Leu Gly Asp Ile Arg Leu
 20 25 30

Arg Gly Gln Thr Gly Val Arg Ala Glu Arg Arg Gly Ser Tyr Pro Phe
 35 40 45

Ile Asp Phe Arg Leu Leu Asn Ser Thr Thr Tyr Ser Gly Glu Ile Gly
 50 55 60

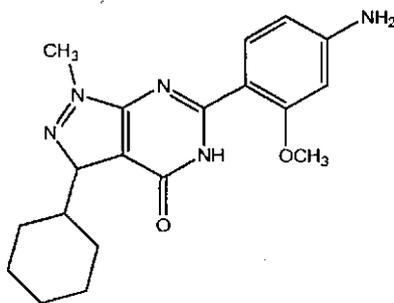
10

ES 2 533 206 T3

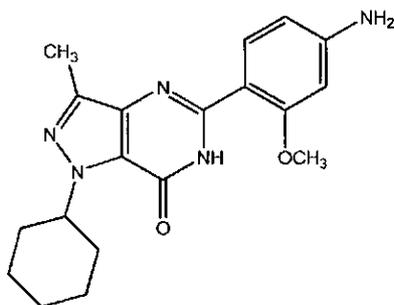
Thr Lys Lys Lys Val Lys Arg Leu Leu Ser Phe Gln Arg Tyr Phe His
 65 70 75 80
 Ala Ser Arg Leu Leu Arg Gly Ile Ile Pro Gln Ala Pro Leu His Leu
 85 90 95
 Leu Asp Glu Asp Tyr Leu Gly Gln Ala Arg His Met Leu Ser Lys Val
 100 105 110
 Gly Met Trp Asp Phe Asp Ile Phe Leu Phe Asp Arg Leu Thr Asn Gly
 115 120 125
 Asn Ser Leu Val Thr Leu Leu Cys His Leu Phe Asn Thr His Gly Leu
 130 135 140
 Ile His His Phe Lys Leu Asp Met Val Thr Leu His Arg Phe Leu Val
 145 150 155 160
 Met Val Gln Glu Asp Tyr His Ser Gln Asn Pro Tyr His Asn Ala Val
 165 170 175
 His Ala Ala Asp Val Thr Gln Ala Met His Cys Tyr Leu Lys Glu Pro
 180 185 190
 Lys Leu Ala Ser Phe Leu Thr Pro Leu Asp Ile Met Leu Gly Leu Leu
 195 200 205
 Ala Ala Ala Ala His Asp Val Asp His Pro Gly Val Asn Gln Pro Phe
 210 215 220
 Leu Ile Lys Thr Asn His His Leu Ala Asn Leu Tyr Gln Asn Met Ser
 225 230 235 240
 Val Leu Glu Asn His His Trp Arg Ser Thr Ile Gly Met Leu Arg Glu
 245 250 255
 Ser Arg Leu Leu Ala His Leu Pro Lys Glu Met Thr Gln Asp Ile Glu
 260 265 270
 Gln Gln Leu Gly Ser Leu Ile Leu Ala Thr Asp Ile Asn Arg Gln Asn
 275 280 285
 Glu Phe Leu Thr Arg Leu Lys Ala His Leu His Asn Lys Asp Leu Arg
 290 295 300
 Leu Glu Asp Ala Gln Asp Arg His Phe Met Leu Gln Ile Ala Leu Lys

REVINDICACIONES

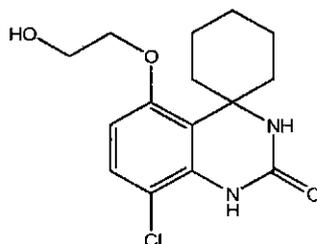
1. Un compuesto que es un agente inhibidor de PDE7 para usar en el tratamiento de anomalías del movimiento en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, distonía sensible a dopamina, síndrome de Shy-Drager, trastorno de movimiento periódico de las extremidades (MPE), movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (MPES), y síndrome de piernas inquietas (SPI), por la inhibición de la actividad enzimática de la PDE7, cuyo agente inhibidor de PDE7 tiene una CI_{50} para inhibir la actividad de las PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE8, PDE10 y PDE11, 10 veces mayor que la menor de la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7A y la CI_{50} para inhibir la actividad de la PDE7B.
2. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
3. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, en donde el trastorno del movimiento es al menos uno de temblor en reposo, rigidez muscular, bradicinesia o deficiencia en reflejos posturales.
4. Un compuesto para usar según las reivindicaciones 1 o 2, que es un inhibidor de la PDE7A.
5. Un compuesto para usar según las reivindicaciones 1 o 2, que es un inhibidor de la PDE7B.
6. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, que es el compuesto (1):



7. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, que es el compuesto (2):

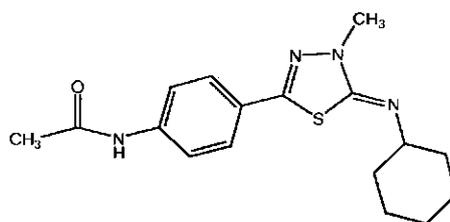


8. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, que es el compuesto (3):



20

9. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, que es el compuesto (4):



10. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, para usar junto con un agente dopaminérgico, un agente terapéutico que activa el receptor de dopamina D1, un agente terapéutico que aumenta la concentración de dopamina en los terminales nerviosos nigroestriales, o un agente terapéutico que aumenta la concentración de dopamina en la hendidura sináptica nigroestriatal.
- 5
11. Un compuesto para usar según la reivindicación 1, junto con L-dopa.
12. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento expuesto en la reivindicación 1, que comprende un inhibidor de PDE7 como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6 a 9.

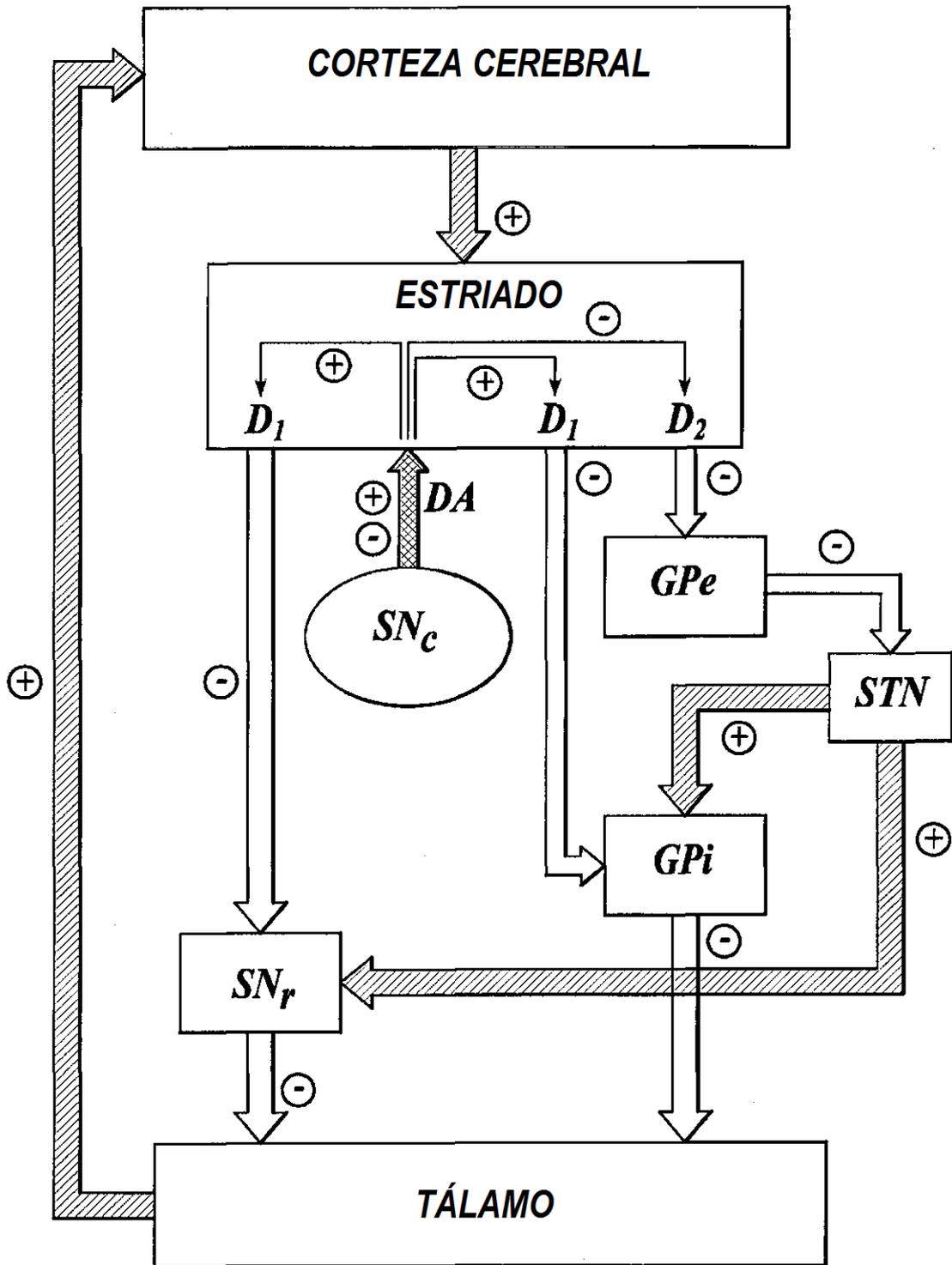


Fig.1.

SUJETO SANO

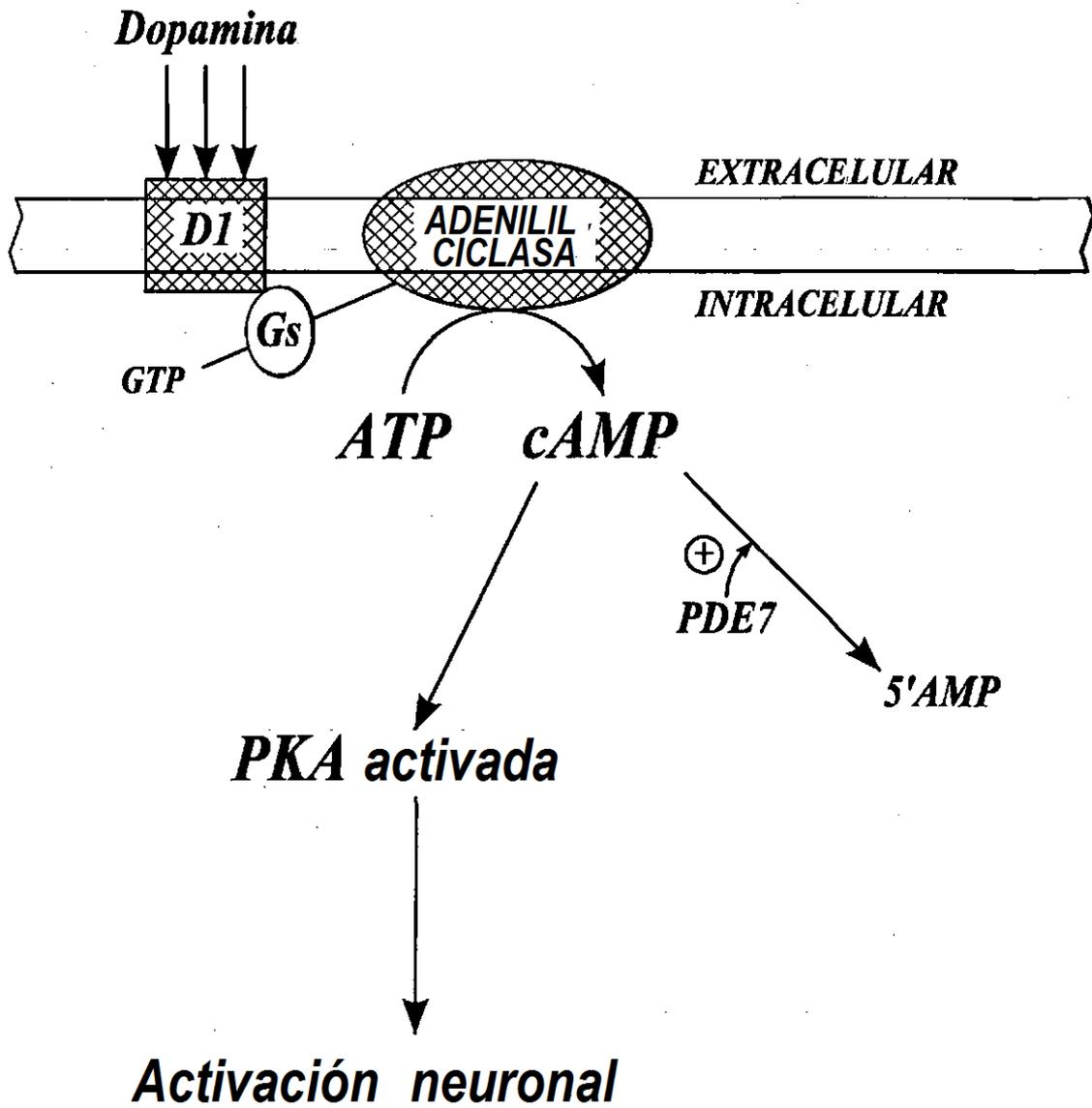


Fig.2A.

ENFERMEDAD DE PARKINSON NO TRATADA

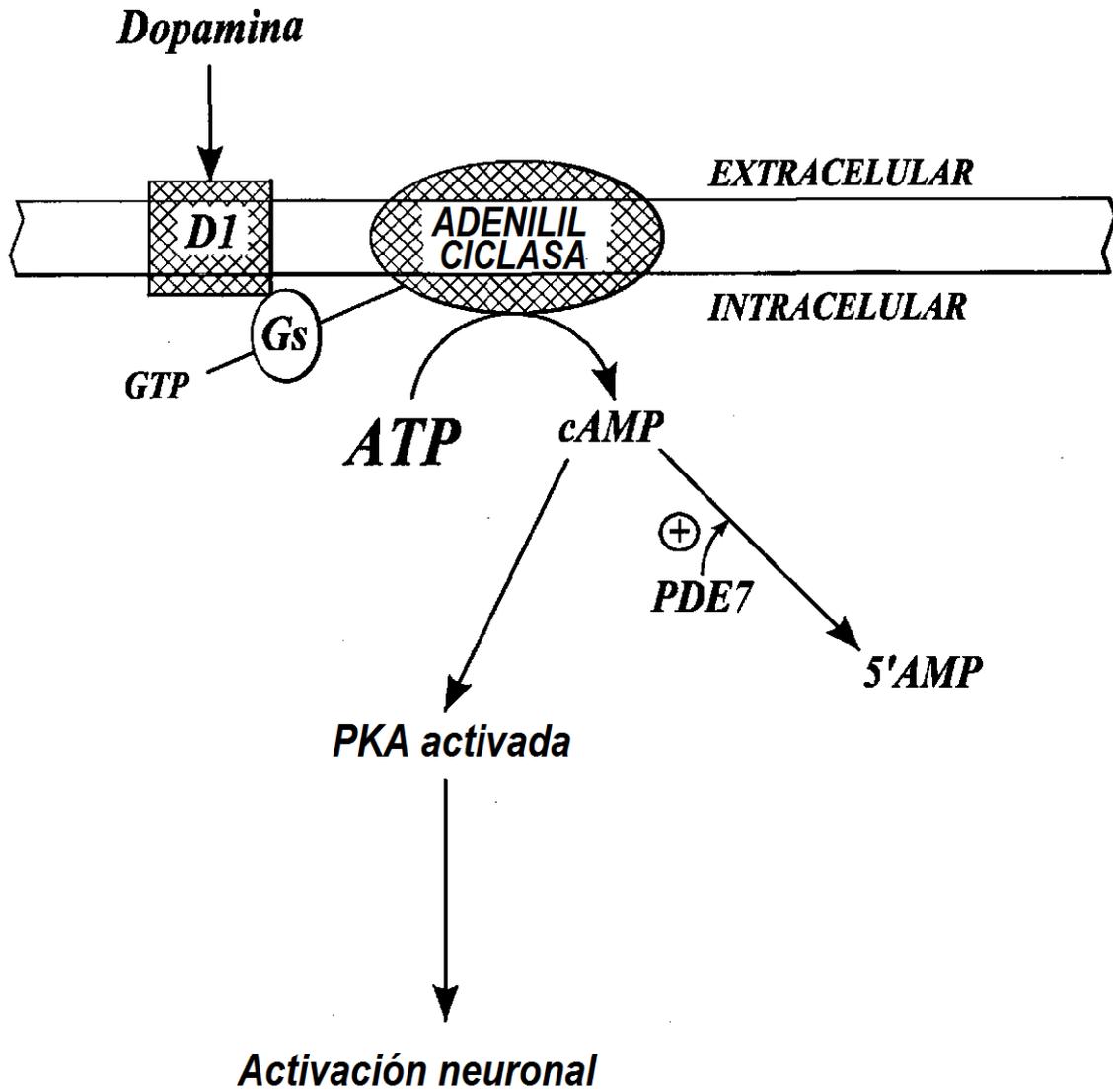


Fig.2B.

ENFERMEDAD DE PARKINSON TRATADA CON UN INHIBIDOR DE PDE7

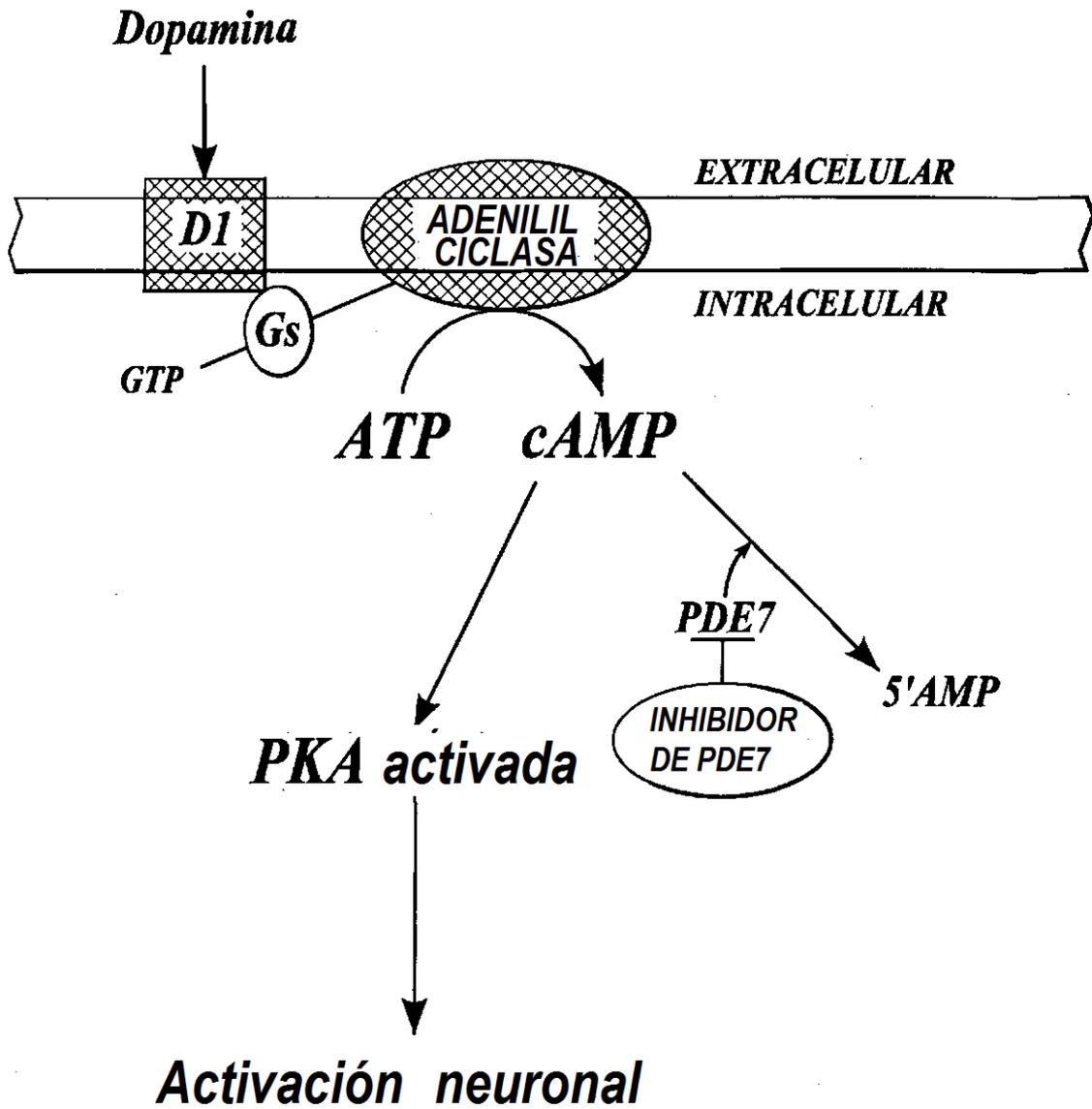


Fig.2C.

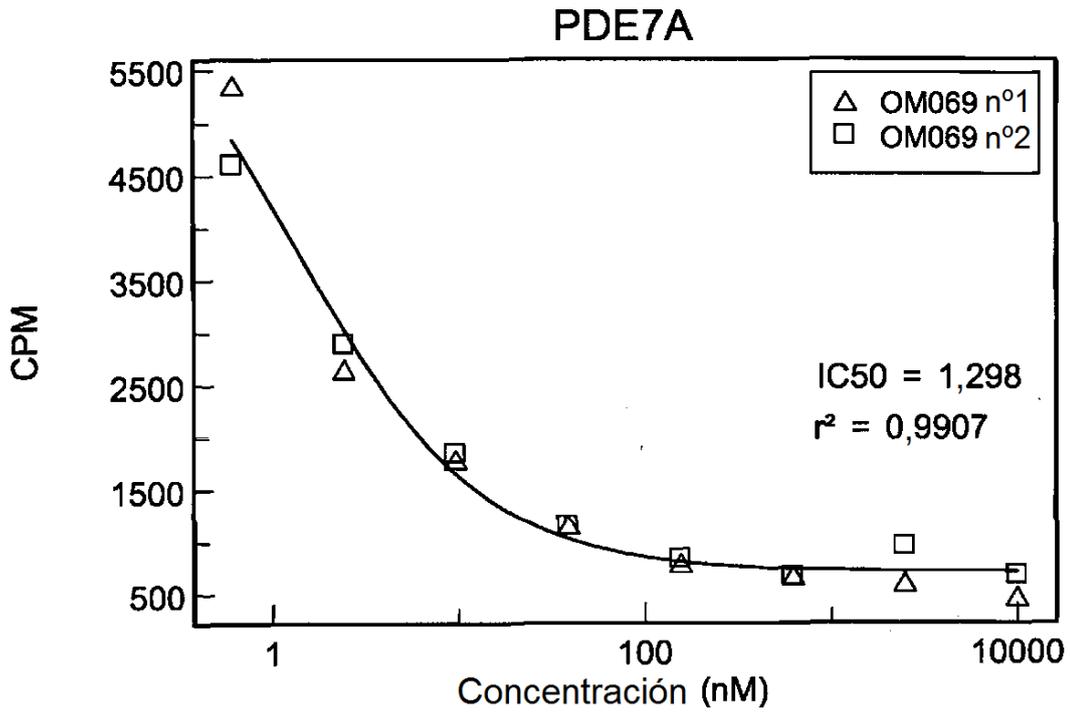


Fig.3A.

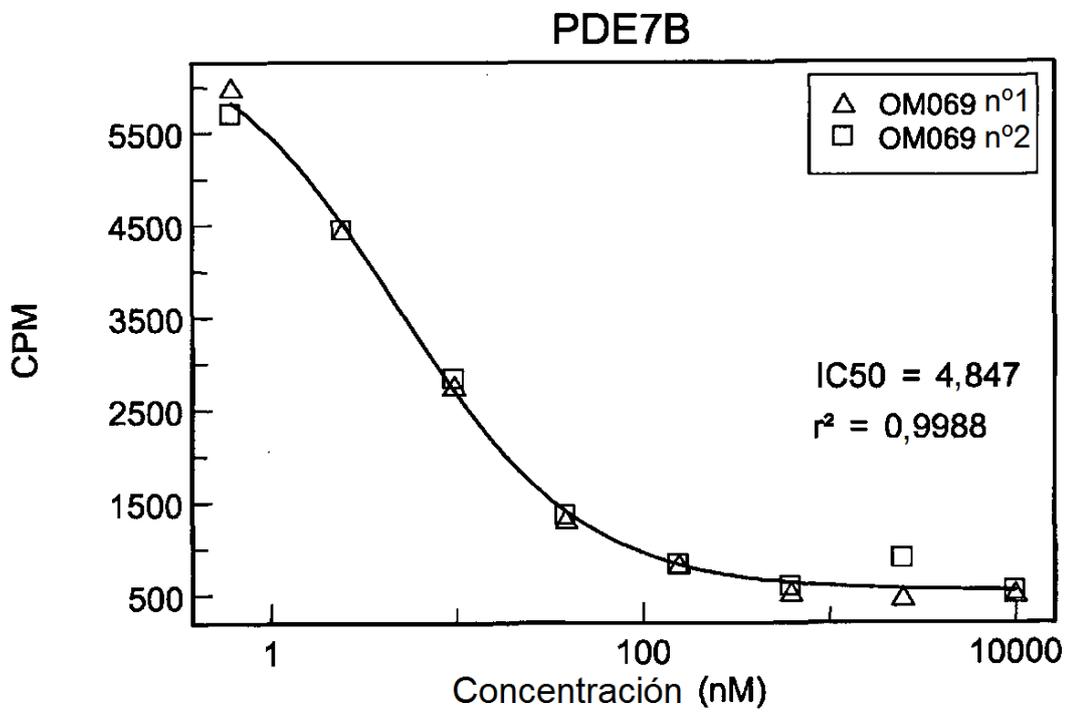


Fig.3B.

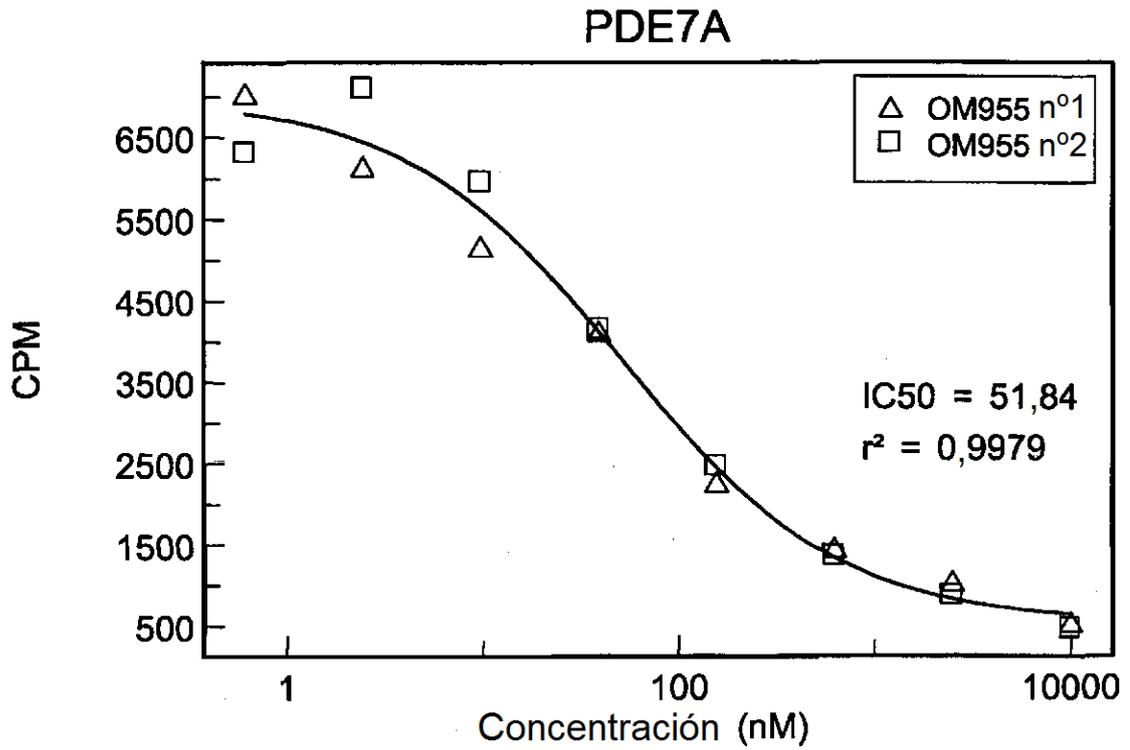


Fig.4A.

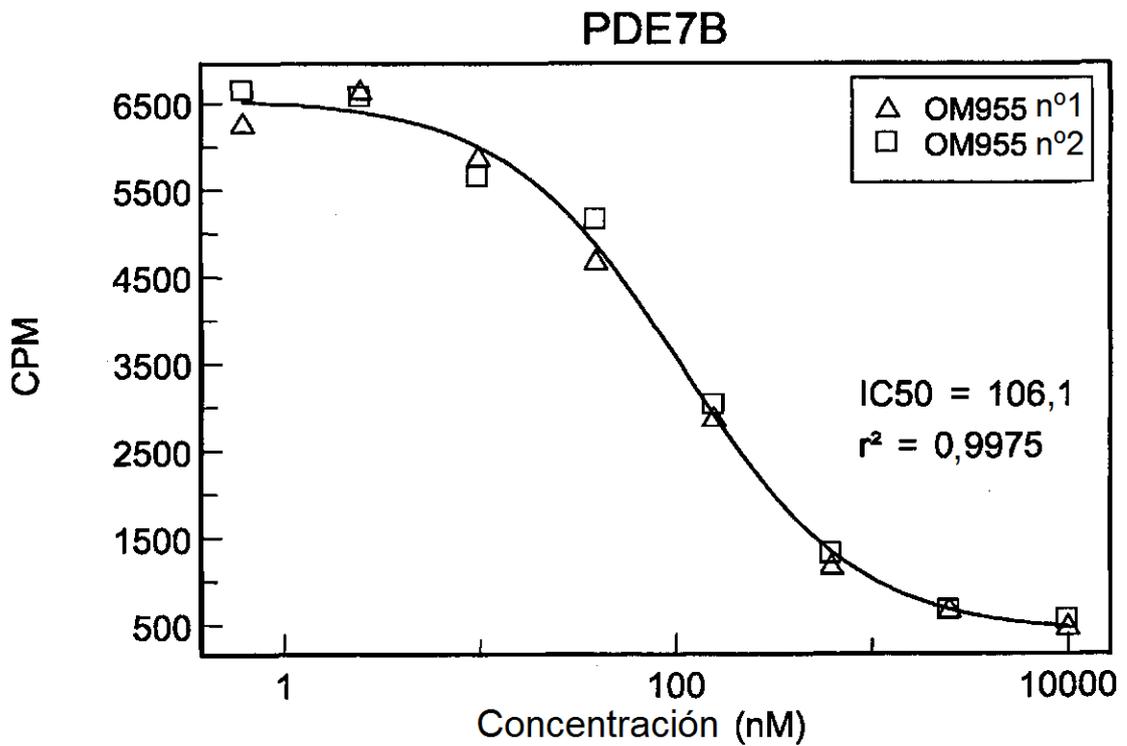


Fig.4B.

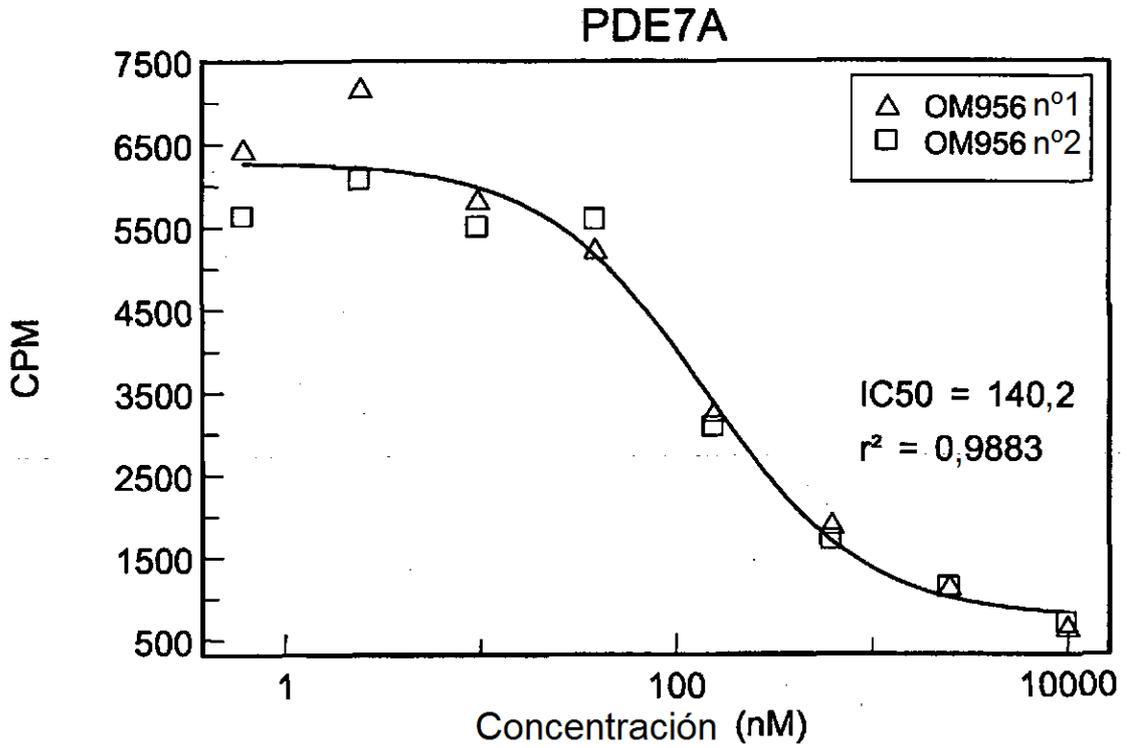


Fig.5A.

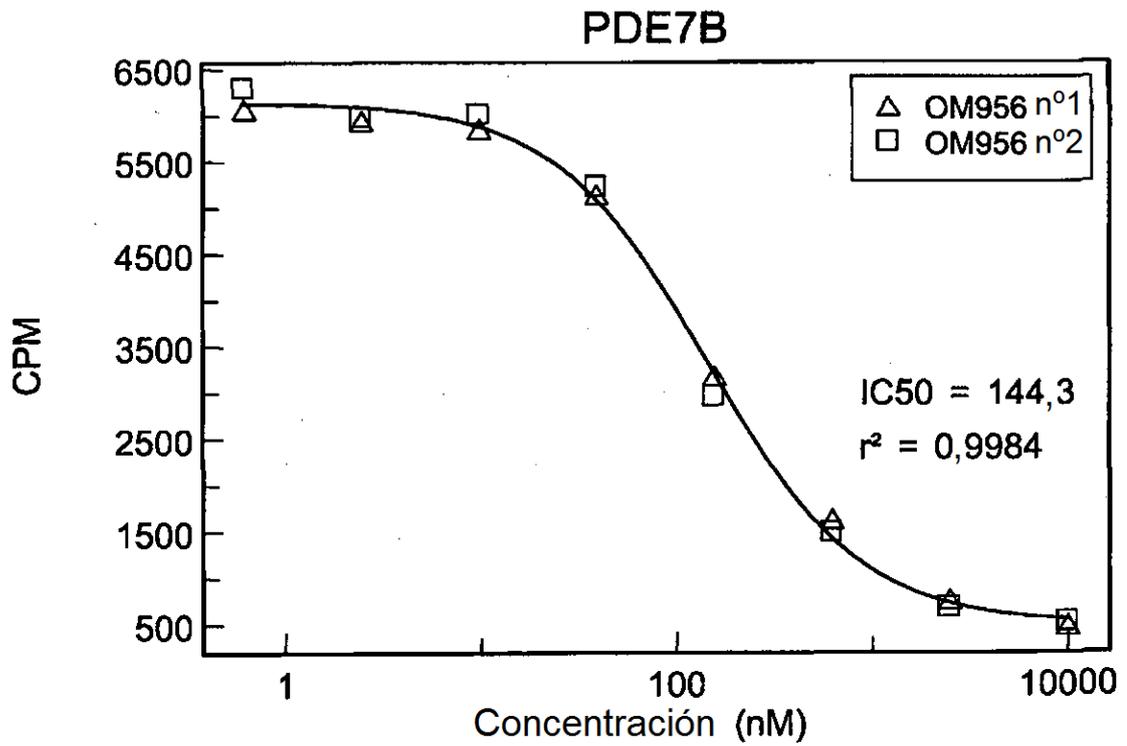


Fig.5B.

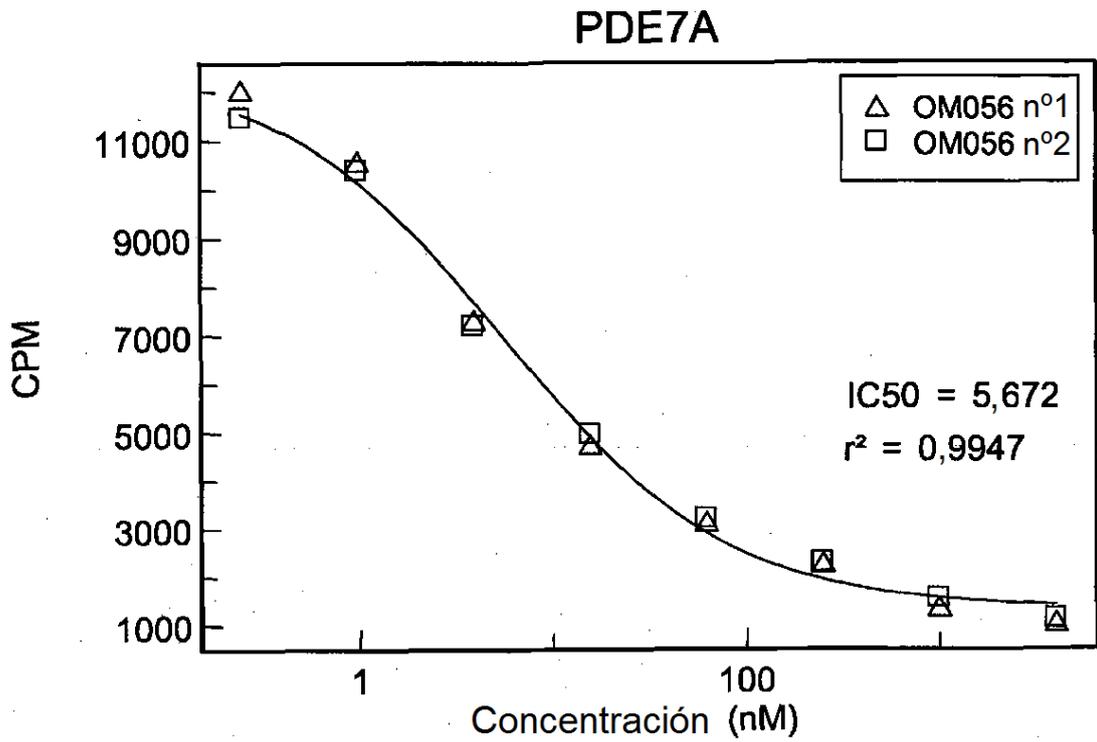


Fig.6A.

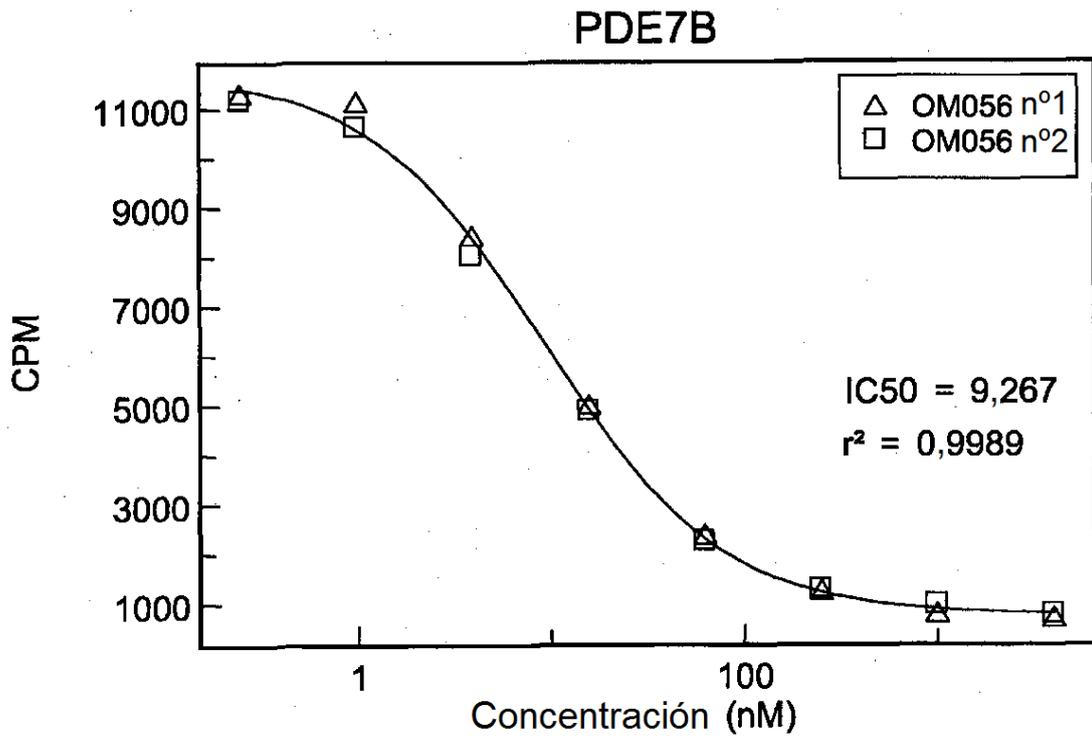


Fig.6B.

OM69

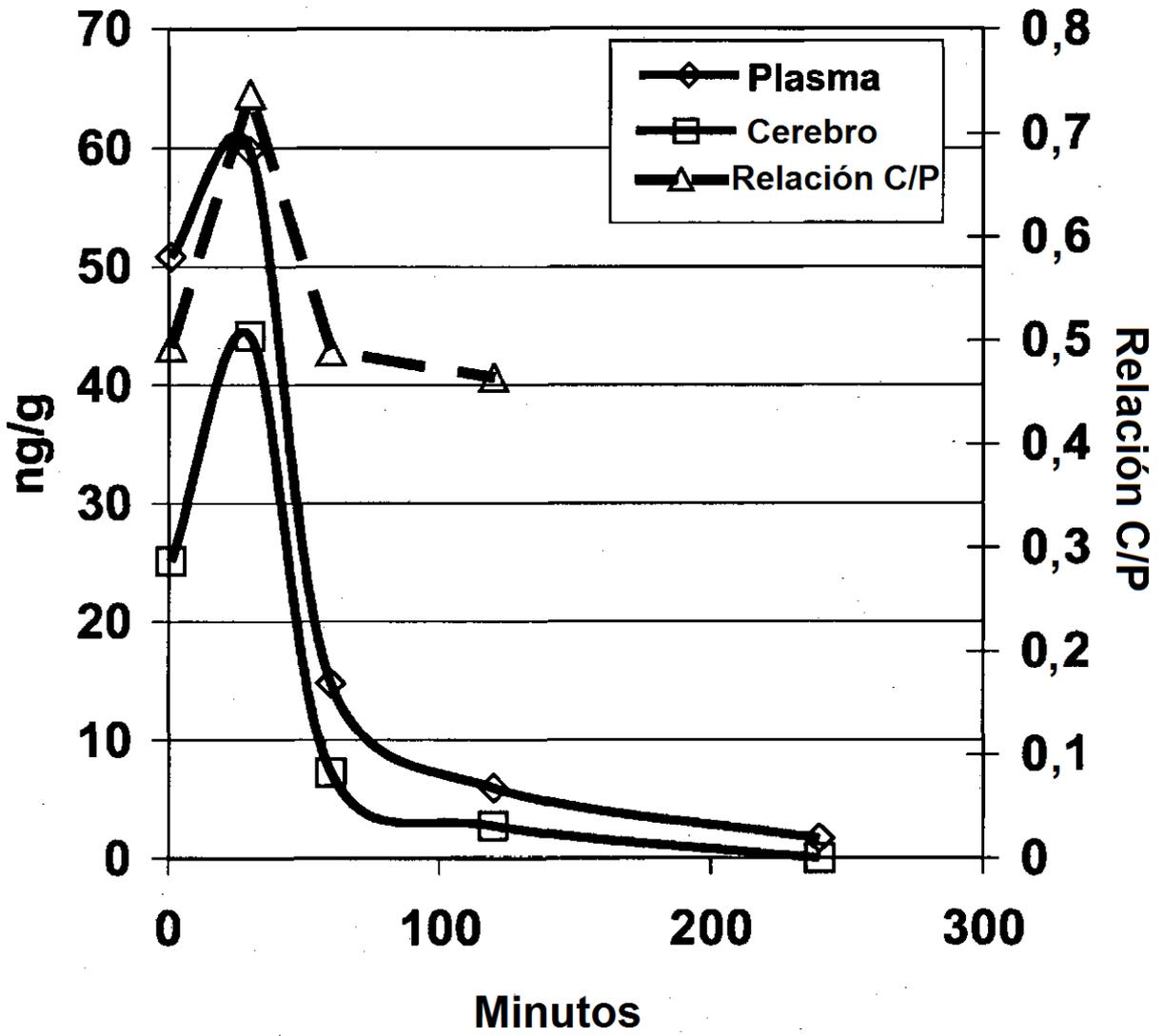


Fig. 7.

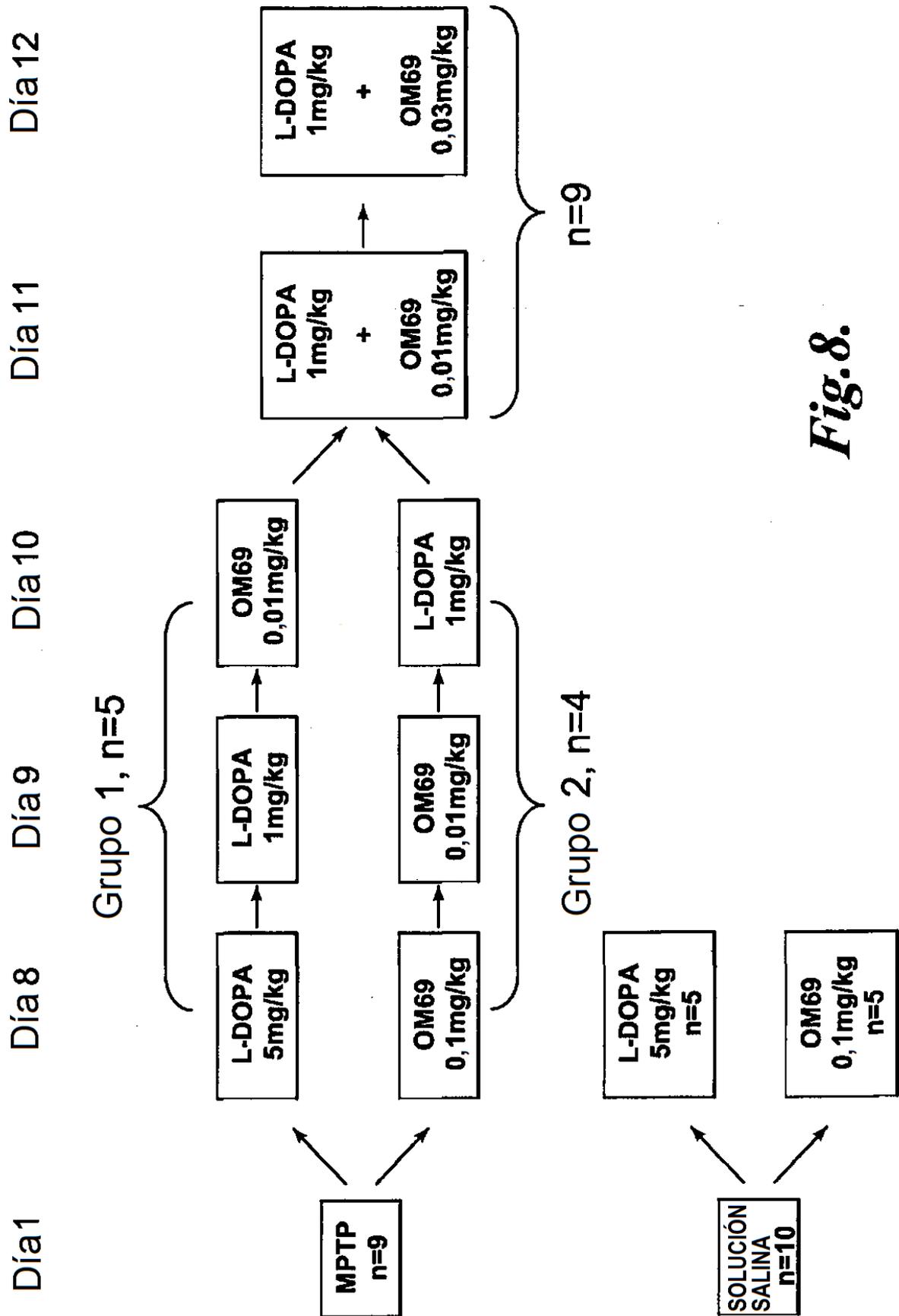
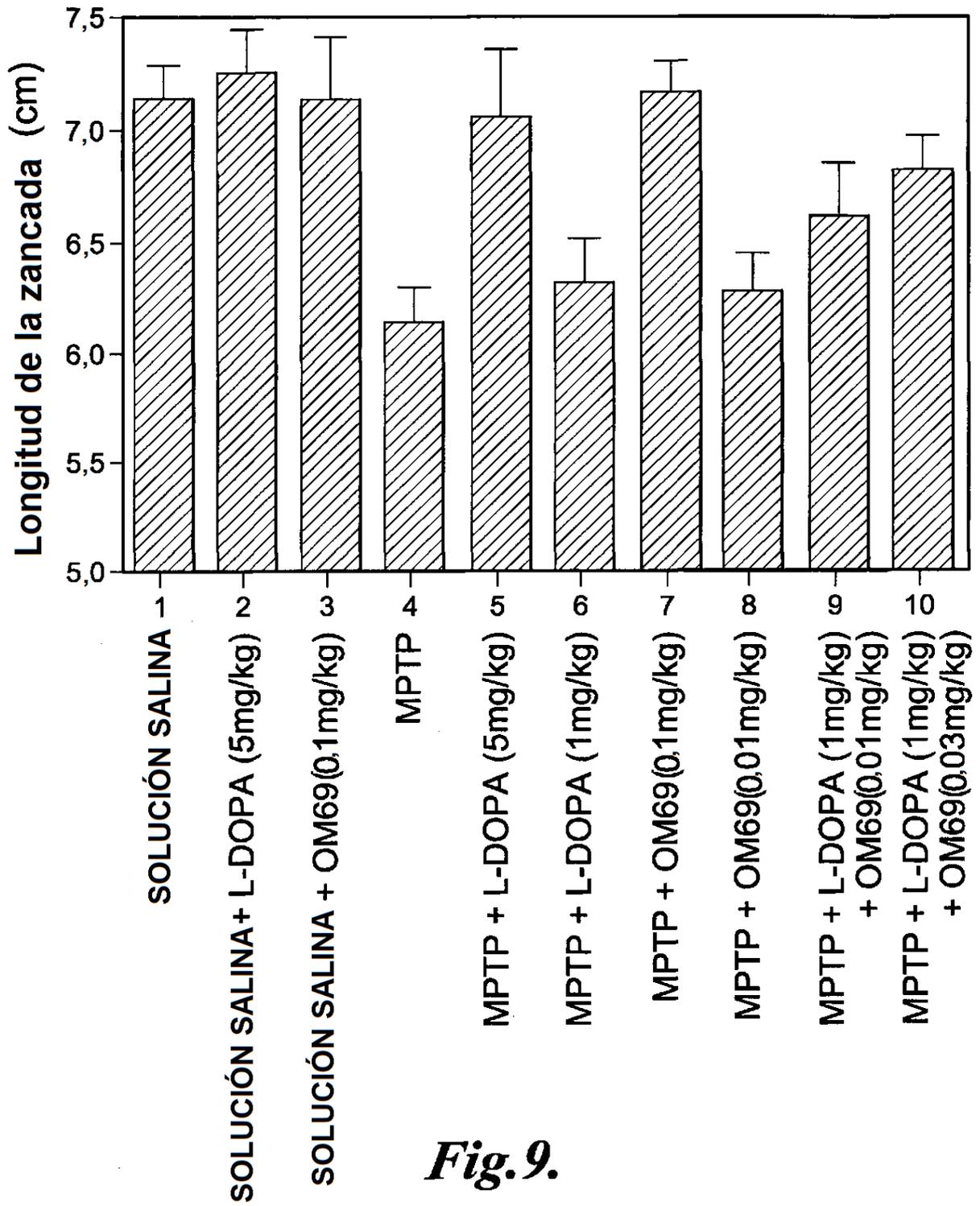


Fig. 8.



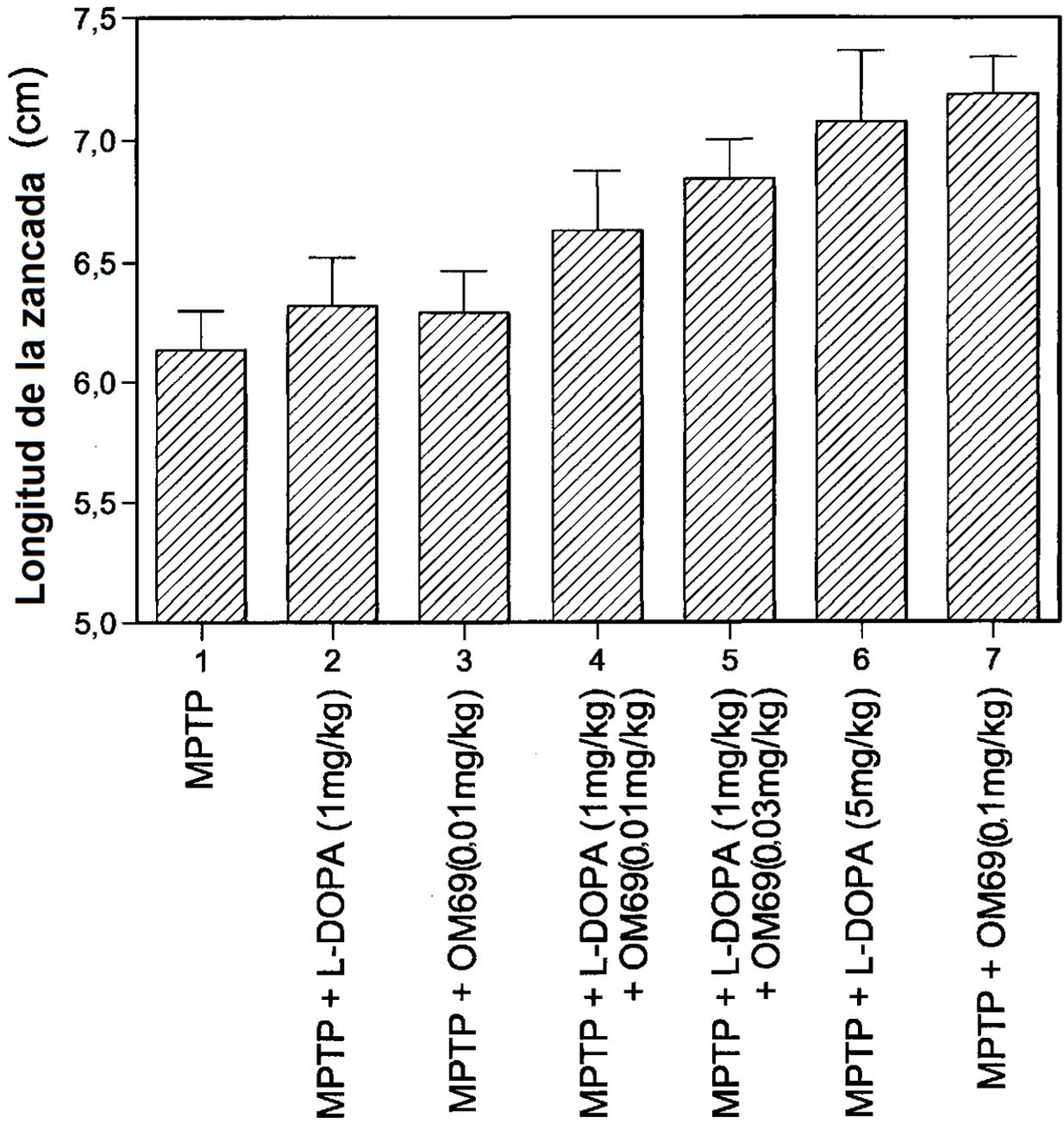


Fig.10.

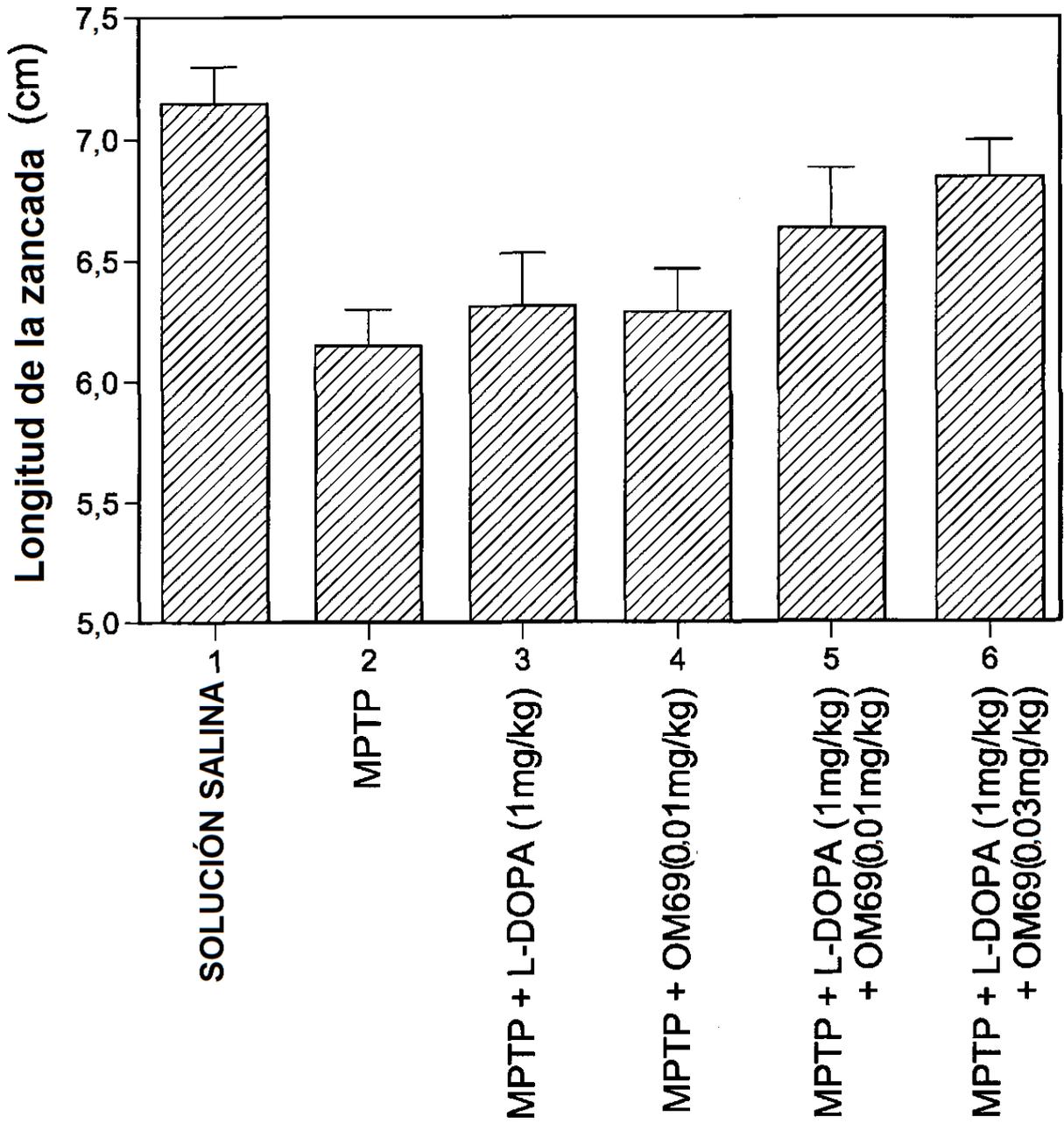


Fig.11.

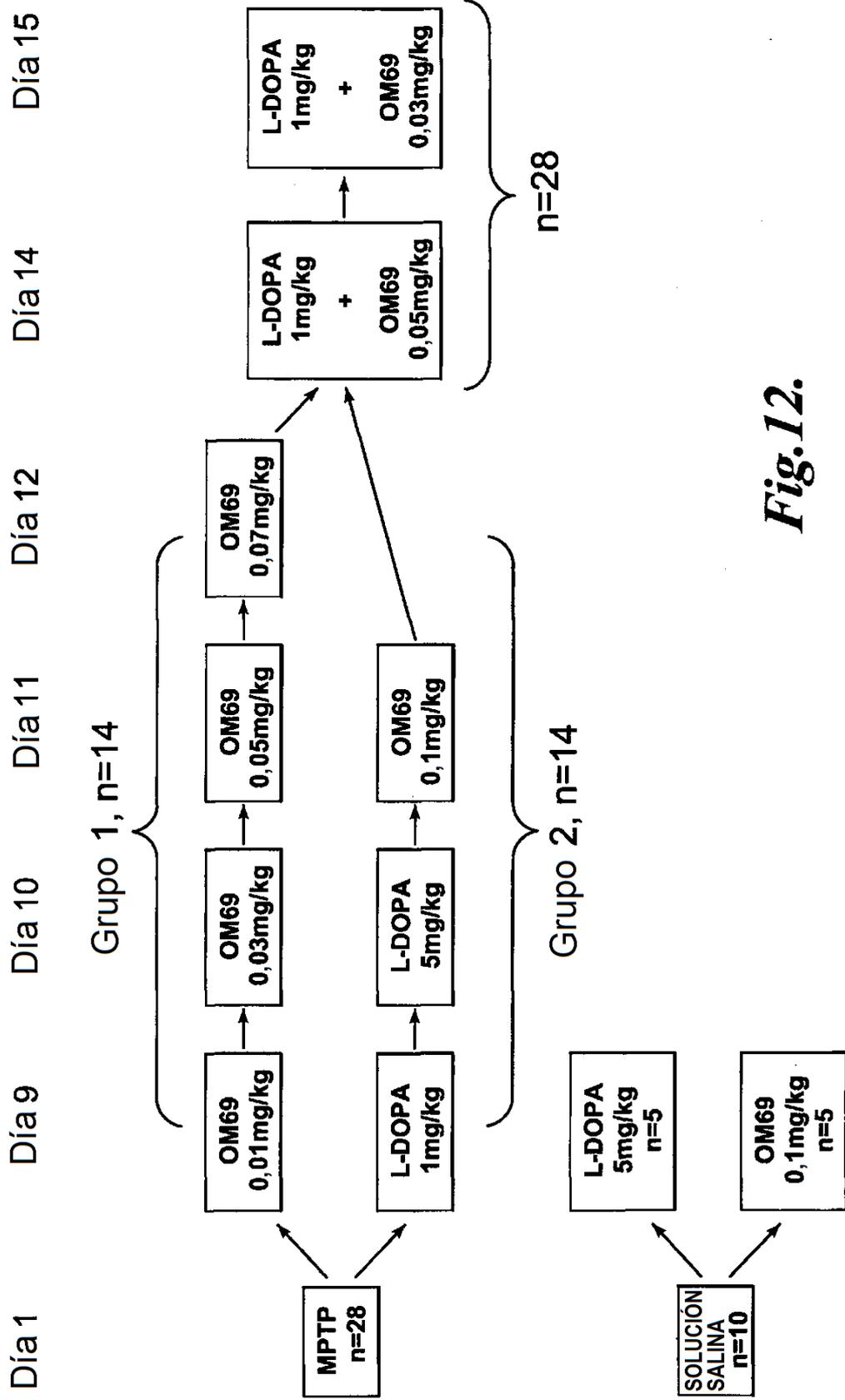


Fig.12.

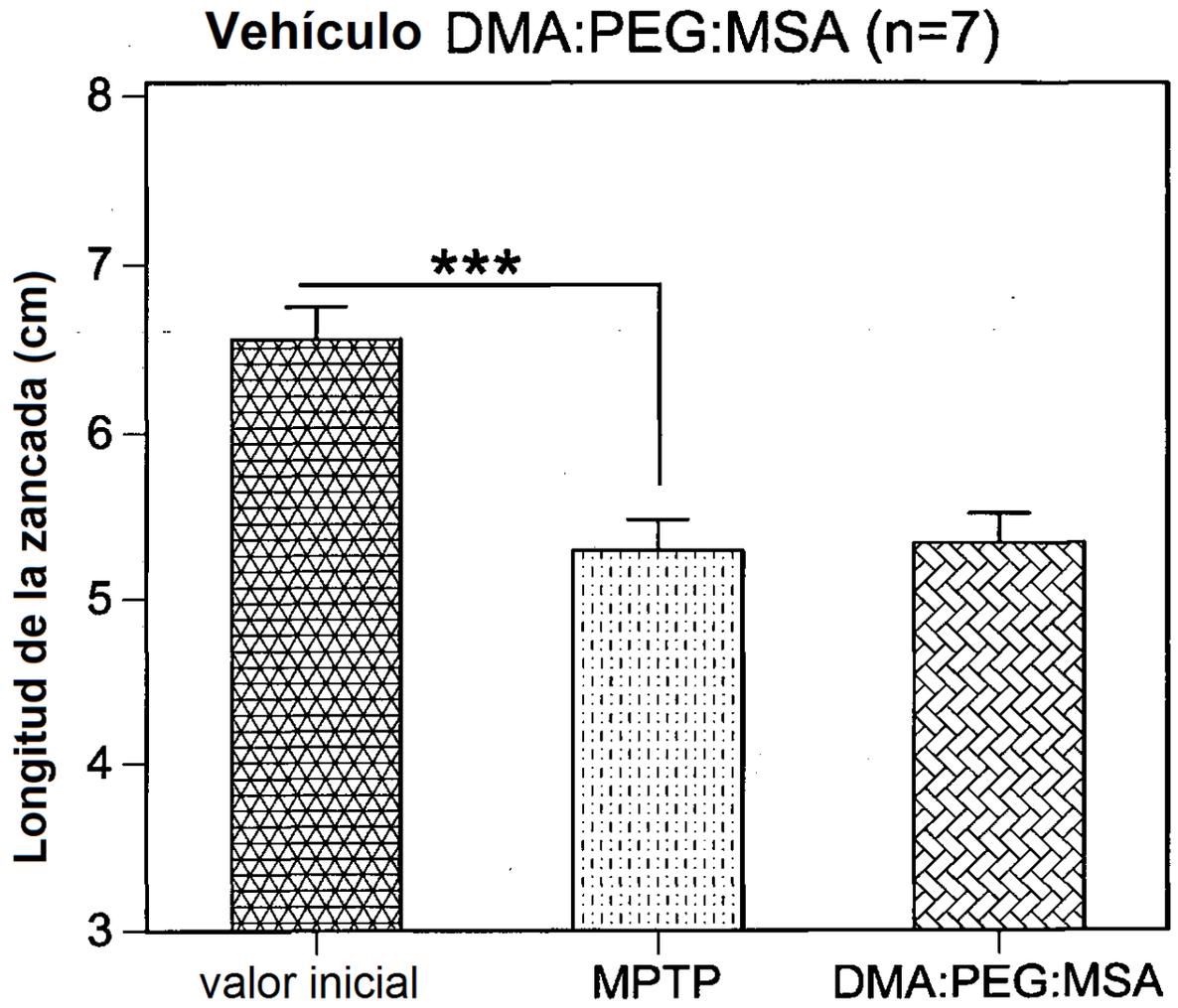


Fig.13A.

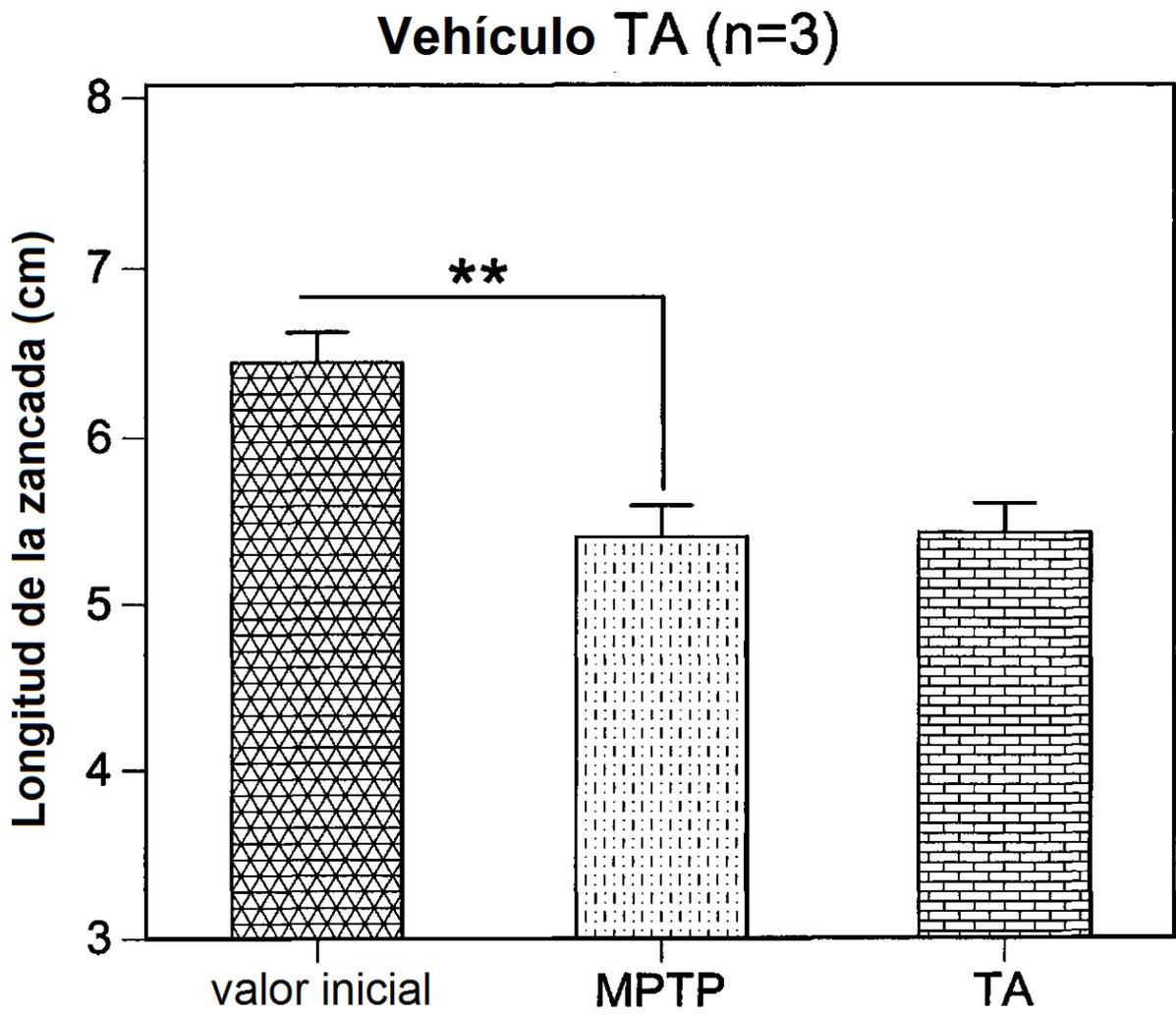


Fig.13B.

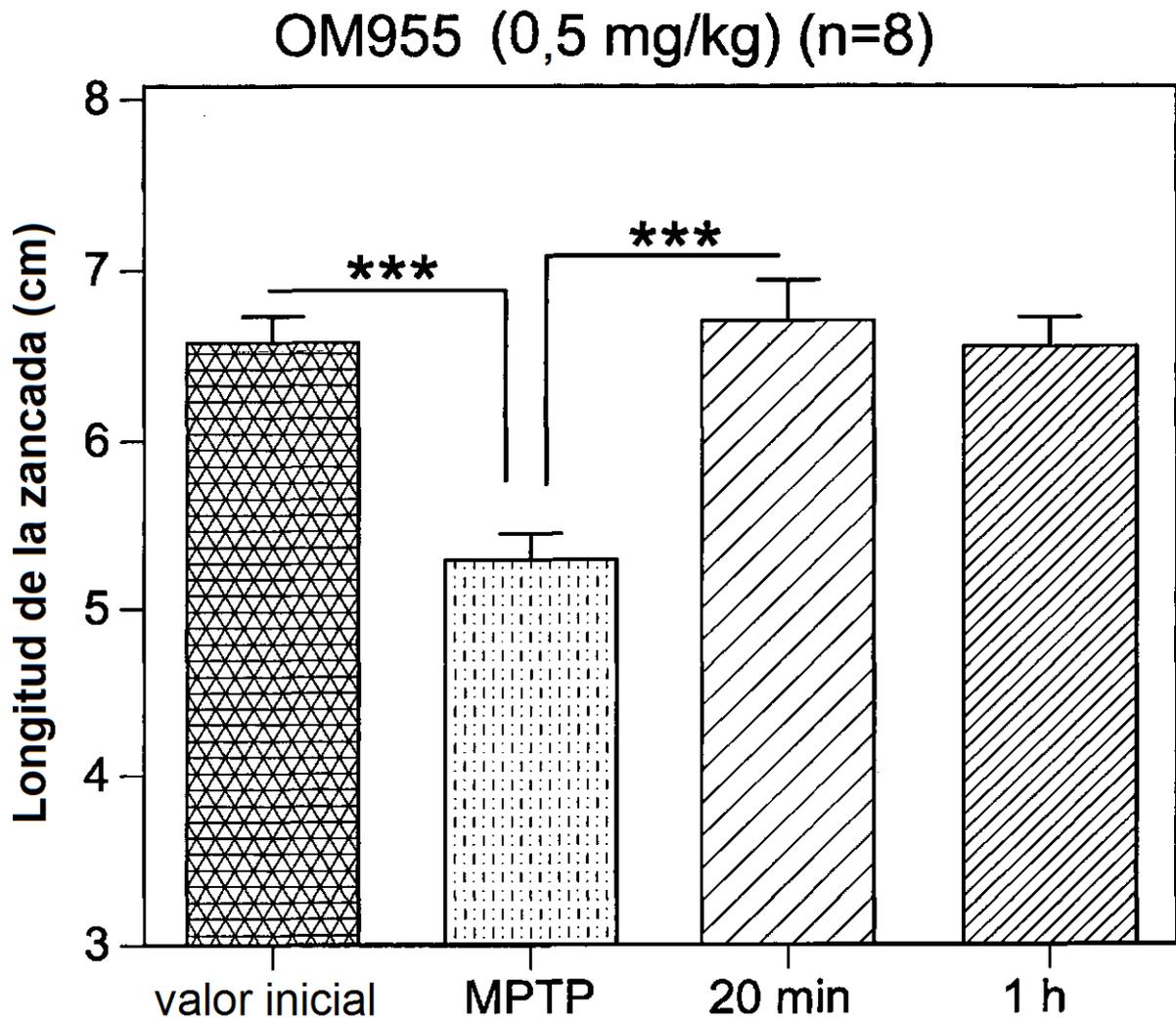


Fig.14.

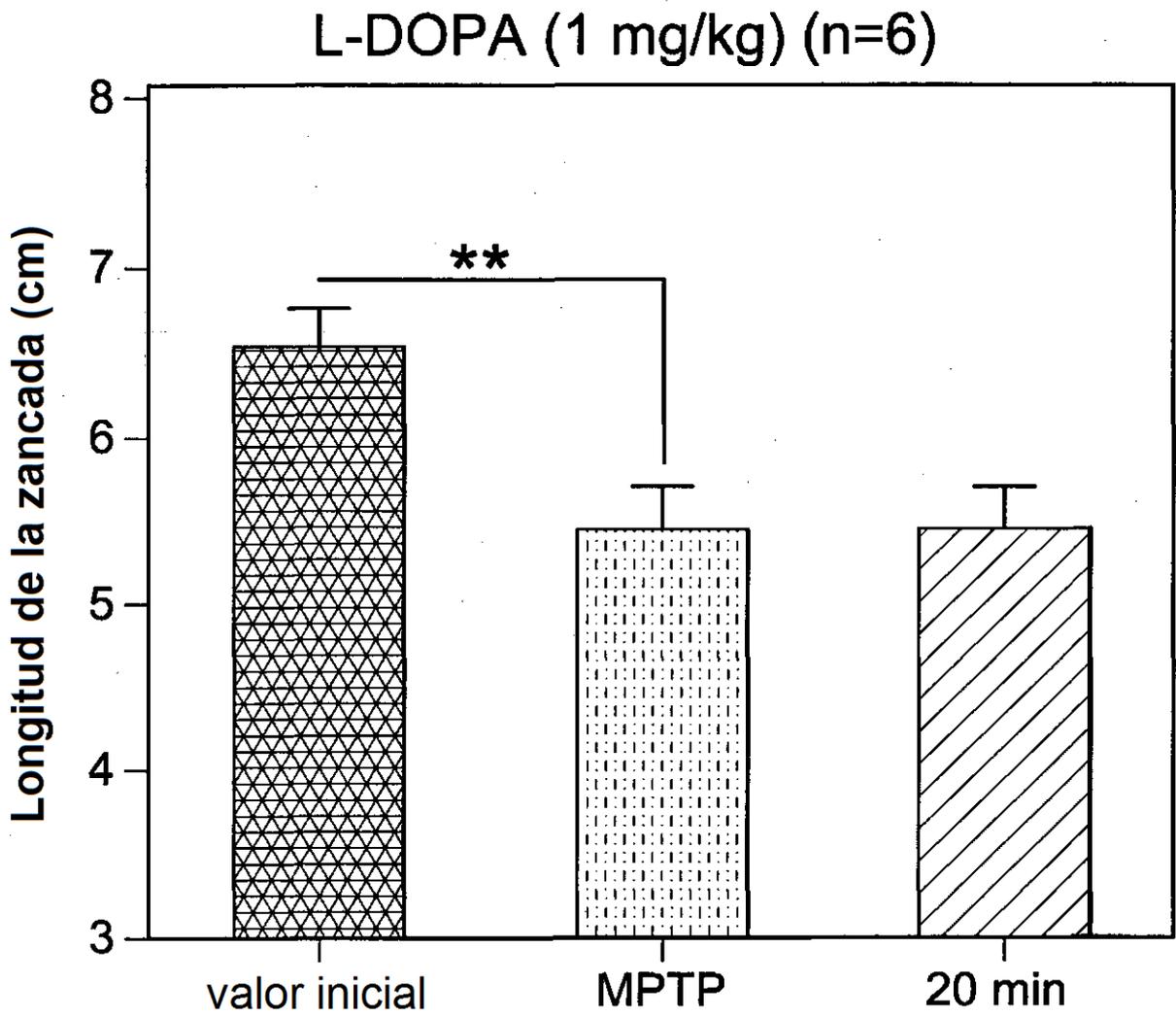


Fig.15A.

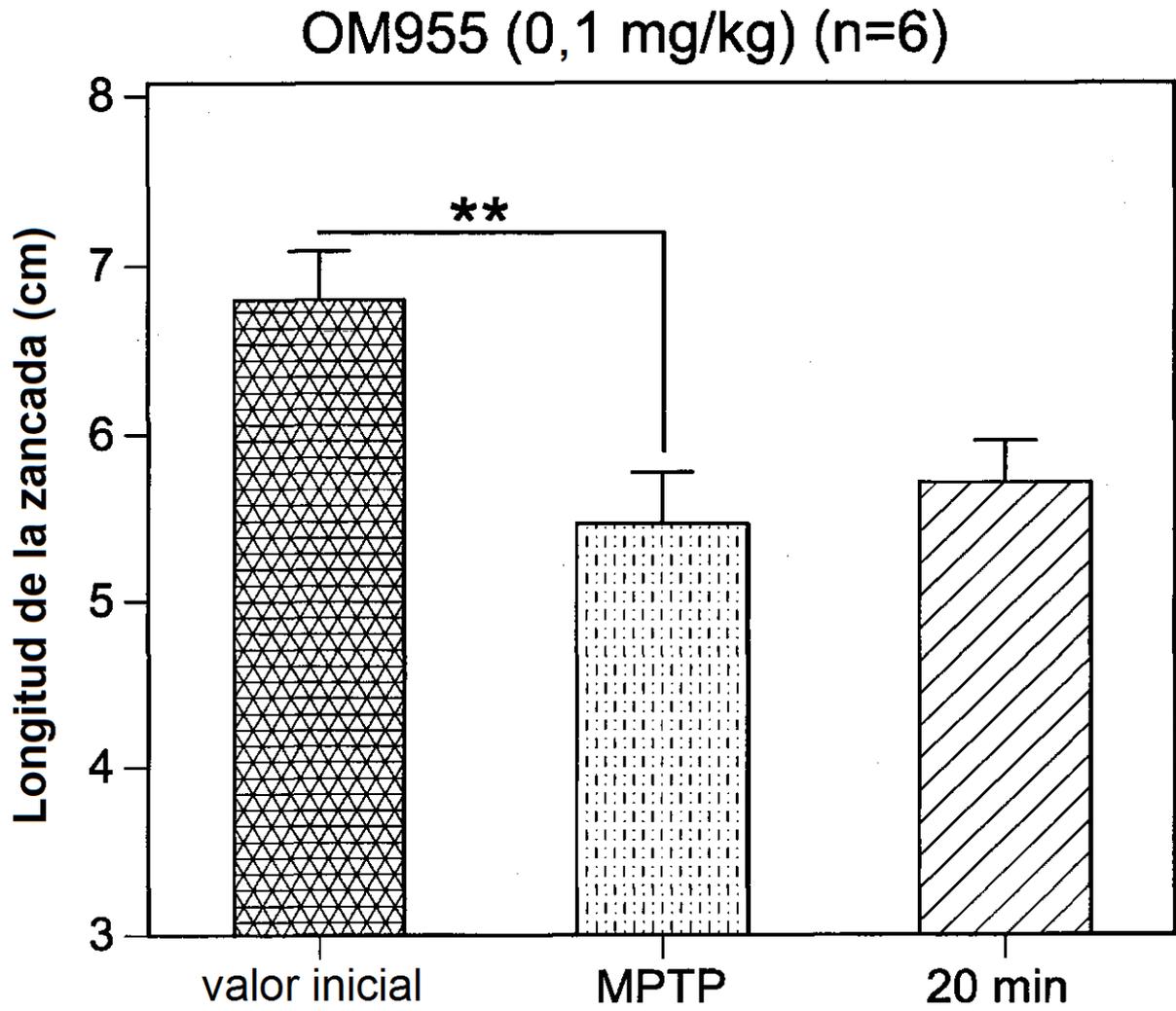


Fig.15B.

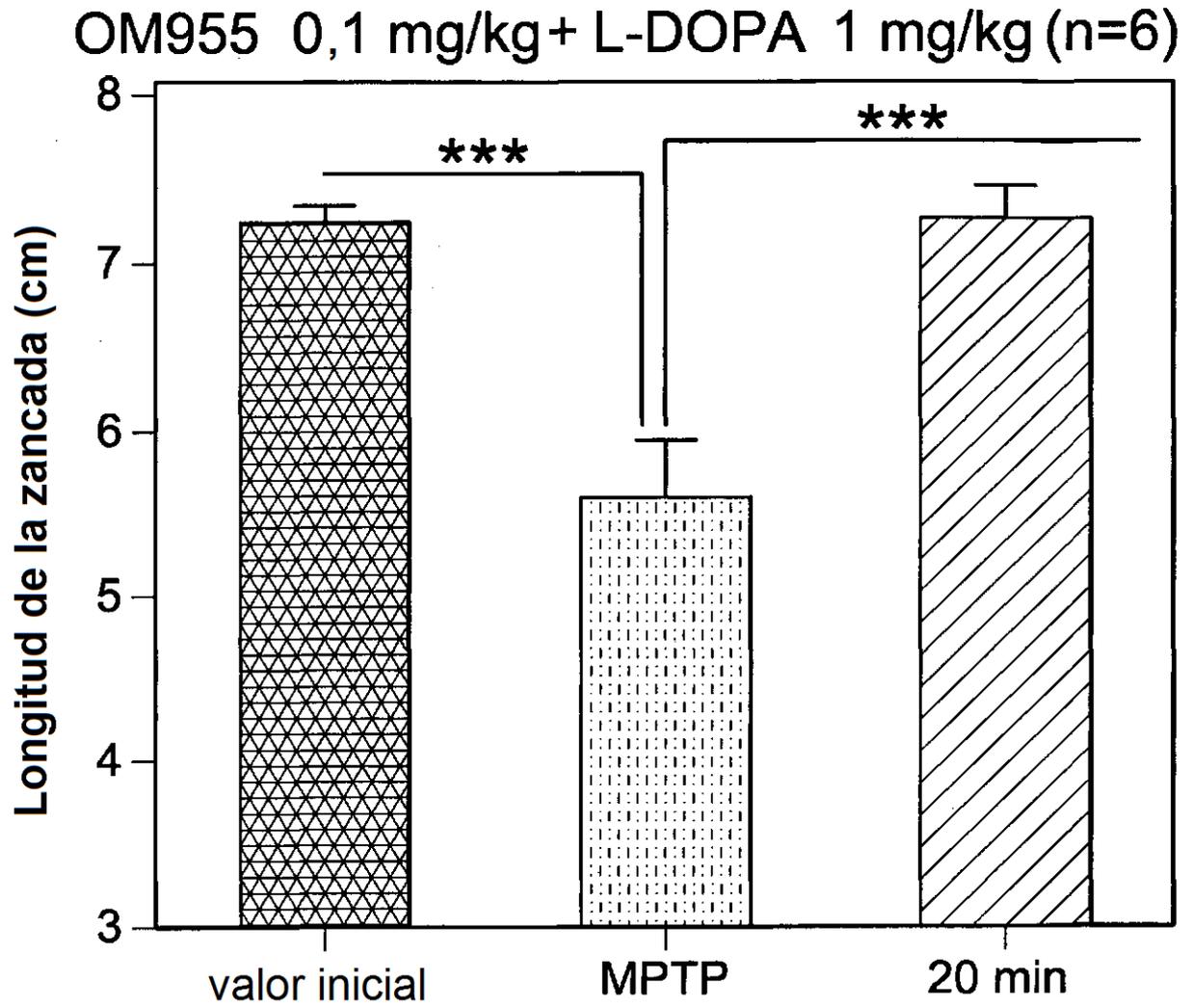


Fig.15C.

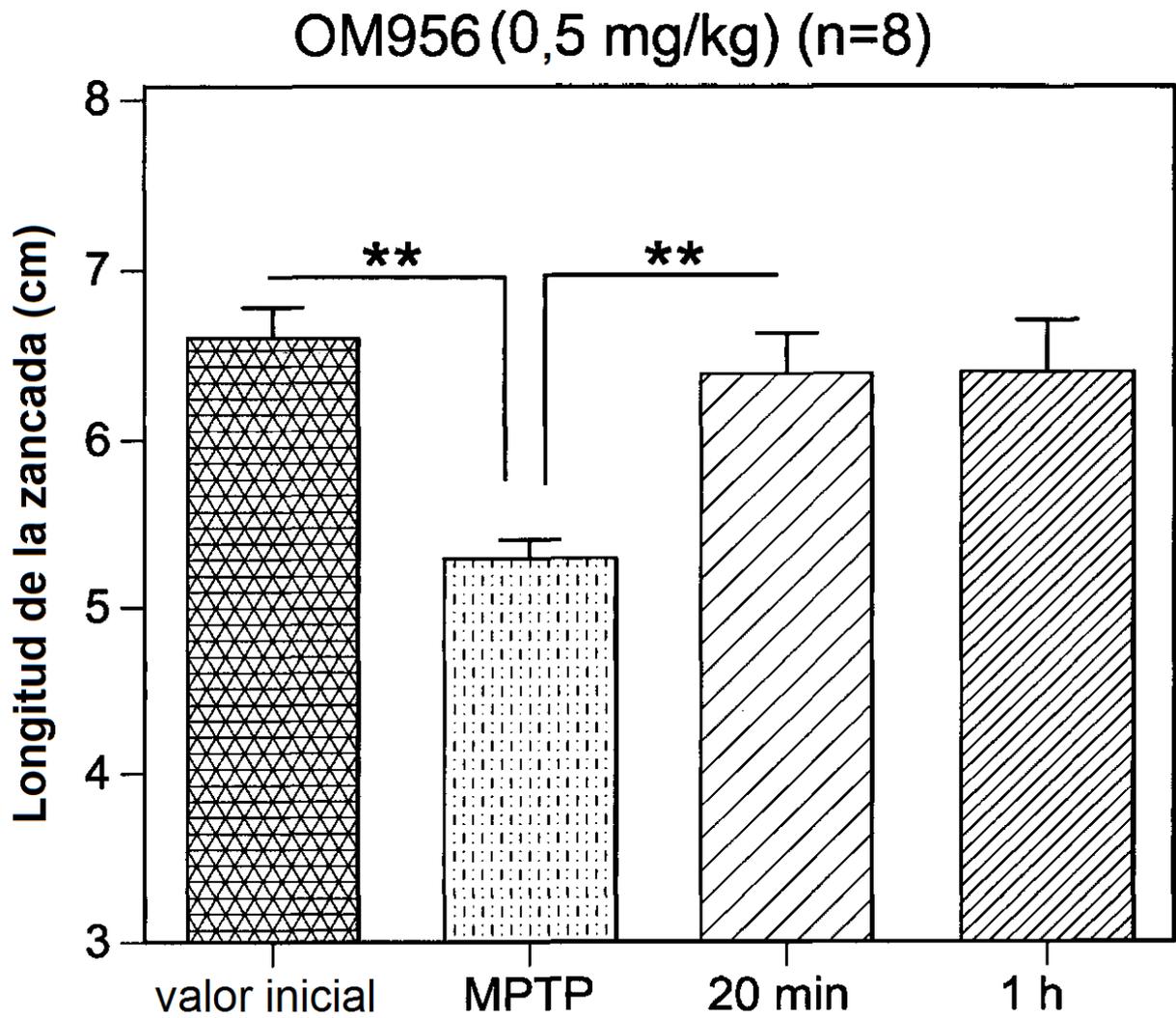


Fig.16.

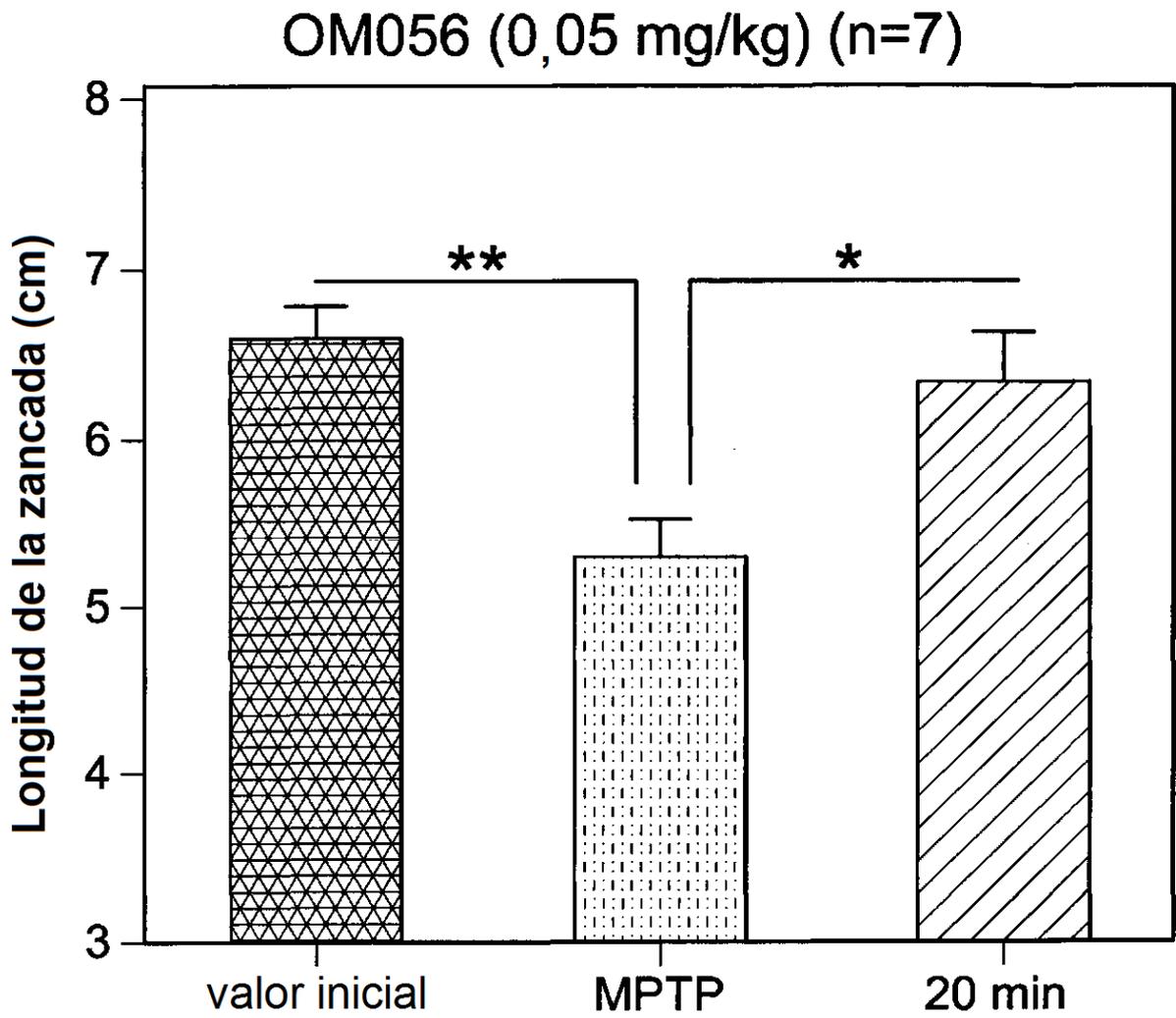


Fig.17.

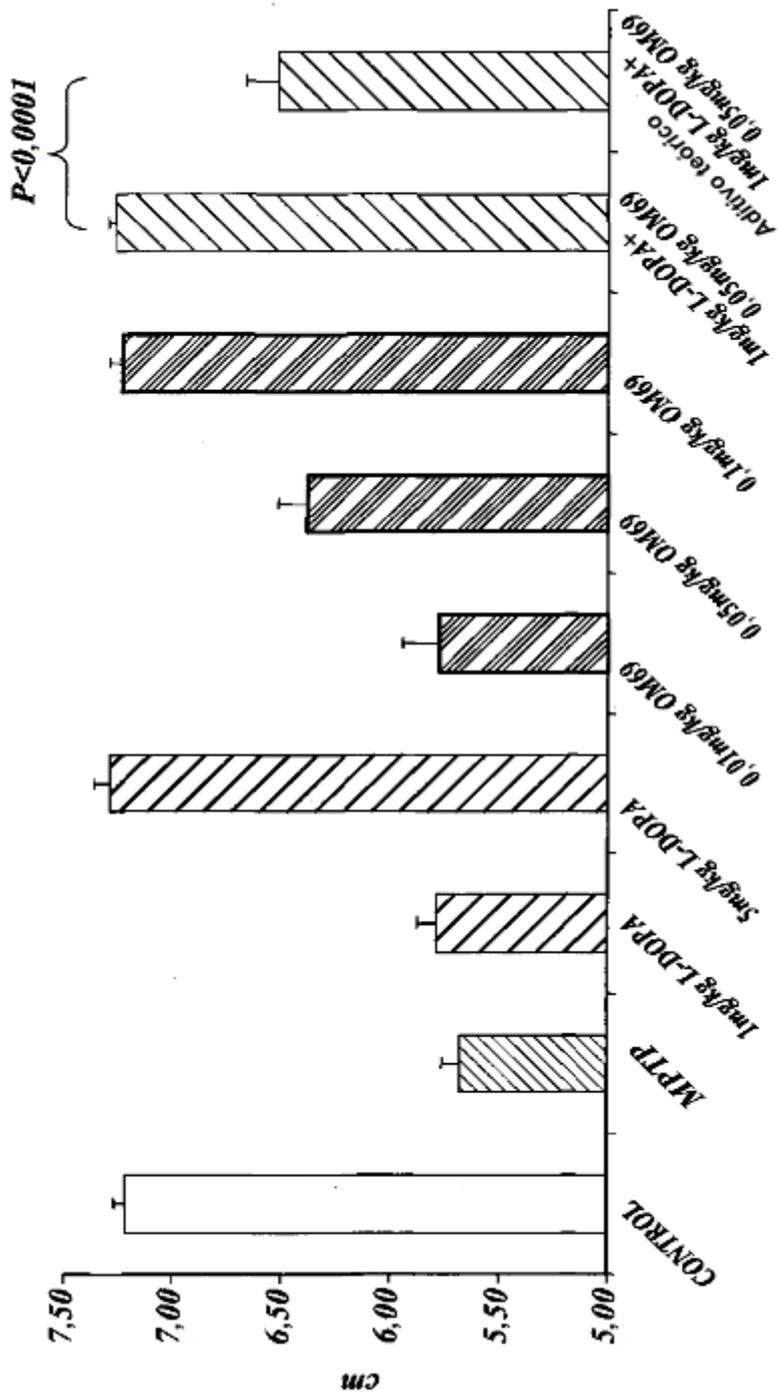


Fig.18.