

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 976**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09830746 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2358723**

54 Título: **Compuestos de 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina como inhibidores de la PDE1**

30 Prioridad:

06.12.2008 US 120441 P

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

07.09.2015

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
3960 Broadway
New York, NY 10032, US**

72 Inventor/es:

**LI, PENG;
WENNOGLE, LAWRENCE P.;
ZHAO, JUN y
ZENG, HAILIN**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 544 976 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina como inhibidores de la PDE1

- 5 **[0001]** La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos n. ° 61/120.441, presentada en diciembre de 2008, a la cual se remite al destinatario experto en la materia.

CAMPO TÉCNICO

- 10 **[0002]** La presente invención se refiere a compuestos de 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-tioxo o 4-imino)-(1*H* o 2*H*)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina o 4,5,7,8,9-pentahidro-(opcionalmente 4-tioxo o 4-imino)-(1*H* o 2*H*)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina opcionalmente sustituidos, preferiblemente Compuestos de Fórmula I como se describen más adelante, a procesos para su producción, a su uso como fármacos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. De especial interés son los compuestos nuevos de utilidad como inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que implican trastornos de la vía intracelular de receptores de dopamina D1, como la enfermedad de Parkinson, la depresión, la narcolepsia, los daños a la función cognitiva, como por ejemplo en la esquizofrenia, o trastornos que pueden mejorar a través de una potenciación de la vía de señalización de progesterona, como por ejemplo la disfunción sexual femenina.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 25 **[0003]** Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDE), pero solo las PDE de la Familia I, las fosfodiesterasas dependientes de Ca²⁺-calmodulina (CaM-PDE), han demostrado interferir tanto en las vías de señalización del calcio como en las de los nucleótidos cíclicos (por ejemplo, AMPc y GMPc). Los tres genes conocidos de CaM-PDE, PDE1A, PDE1B y PDE1C, están todos expresados en el tejido del sistema nervioso central. PDE1A está expresado en todo el cerebro, con niveles mayores de expresión en las capas CA1 a CA3 del hipocampo y el cerebelo, y a un nivel bajo en el cuerpo estriado. PDE1A también está expresado en el pulmón y en el corazón. PDE1B está expresado predominantemente en el cuerpo estriado, el giro dentado, el tracto olfativo y el cerebelo, y su expresión guarda correlación con las regiones del cerebro que presentan altos niveles de inervación dopaminérgica. Aunque PDE1B está expresado principalmente en el sistema nervioso central, puede detectarse en el corazón. PDE1C está expresado principalmente en el epitelio olfatorio, las células granulosas del cerebelo y el cuerpo estriado. PDE1C también está expresado en el corazón y en el músculo liso vascular.

- 35 **[0004]** Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos disminuyen la señalización del AMPc y GMPc intracelular mediante la hidrólisis de estos nucleótidos cíclicos con sus respectivos 5'-monofosfatos inactivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDE desempeñan un papel crucial a la hora de interferir en la transducción de señales en las células cerebrales, en concreto dentro de una zona del cerebro conocida como los ganglios basales o cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación de los receptores de glutamato tipo NMDA y/o la activación de los receptores de dopamina D2 dan lugar a un aumento de las concentraciones de calcio intracelulares, lo que conduce a la activación de inductores tales como la quinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y la calcineurina dependiente de calmodulina y a la activación de las CaM-PDE, lo que da lugar a una reducción de AMPc y GMPc. Por otro lado, la activación de los receptores de dopamina D1 conduce a la activación de las ciclasas de nucleótidos, lo que da lugar a un aumento de AMPc y GMPc. A su vez, estos nucleótidos cíclicos activan la proteína quinasa A (PKA; proteína quinasa dependiente del AMPc) y/o la proteína quinasa G (PKG; proteína quinasa dependiente del GMPc) que fosforilan elementos de la vía de transducción de señales posteriores tales como DARPP-32 (fosfoproteína regulada por dopamina y AMPc) y proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB). A su vez, la DARPP-32 fosforilada inhibe la actividad de las proteínas fosfatasas 1 (PP-1), aumentando de este modo el estado de fosforilación de proteínas de sustrato tales como el receptor de progesterona (PR), lo que conduce a la inducción de respuestas fisiológicas. Los estudios en roedores han sugerido que inducir la síntesis de AMPc y GMPc a través de la activación del receptor de dopamina D1 o progesterona mejora la señalización de progesterona asociada a diversas respuestas fisiológicas, incluida la respuesta de lordosis asociada a la receptividad al apareamiento en algunos roedores. Véase Mani, *et al.*, *Science* (2000) 287: 1053, al cual se remite al destinatario experto en la materia.

- 55 **[0005]** Por tanto, las CaM-PDE pueden afectar a las vías de señalización reguladas por dopamina y otras vías de señalización intracelular en los ganglios basales (cuerpo estriado), lo que incluye, sin carácter limitativo, las vías de señalización intracelular de óxido nítrico, noradrenérgicas, de neurotensina, de CCK, de VIP, de serotonina, de glutamato (por ejemplo, receptor NMDA, receptor MPA), de GABA, de acetilcolina, de adenosina (por ejemplo, receptor A2A), de receptor cannabinoide, de péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), de DARPP-32, y de endorfina.

- 60 **[0006]** La actividad fosfodiesterasa (PDE), en concreto la actividad fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en el tejido cerebral como reguladora de la actividad locomotora y del aprendizaje y la memoria. La PDE1 es una diana

terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso, lo que incluye, sin carácter limitativo, una vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, del receptor de dopamina D2, de óxido nítrico, noradrenérgica, de neurotensina, de CCK, de VIP, de serotonina, de glutamato (por ejemplo, receptor NMDA, receptor AMPA), de GABA, de acetilcolina, de adenosina (por ejemplo, receptor A2A), de receptores cannabinoides, de péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), de endorfina y una vía de señalización de progesterona. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debería actuar para potenciar el efecto de un agonista de dopamina D1 al proteger el GMPc y AMPc de la degradación y, de manera similar, debería inhibir las vías de señalización del receptor de dopamina D2 mediante la inhibición de la actividad PDE1. La elevación crónica de los niveles de calcio intracelular está ligada a la muerte celular en numerosos trastornos, particularmente en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington y en trastornos del sistema circulatorio que conducen a ictus e infarto de miocardio. Por tanto, los inhibidores de la PDE1 son potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una disminución de la actividad de señalización del receptor de dopamina D1, como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, la depresión, la narcolepsia y el deterioro de las facultades cognitivas. Los inhibidores de la PDE1 también son útiles en enfermedades que pueden paliarse mediante la mejora de la señalización de progesterona, como la disfunción sexual femenina.

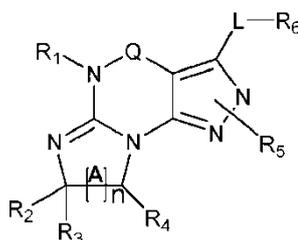
[0007] El documento WO 2006/133261 (Peng y Hiyang) describe determinados compuestos de 7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4-ona sustituidos y compuestos de 7,8,9-trihidro-[1H o 2f]-pirimido [1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona sustituidos, procesos para su producción, su uso como fármacos. Xia *et al.*, *J. Met. Chem.* 1997, 40, 4372-4377 describe determinadas pirazolo[3,4-d]pirimidinas policíclicas sustituidas. El documento WO 2008/070095 (Fienberg *et al.*) describe el uso de compuestos descritos en la presente memoria que inhiben la fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, que inhiben la supresión mediada por PDE1 del receptor de dopamina D1 y/o de las vías de señalización de progesterona. El documento WO 2008/063505 (Sharon y Feinberg) describe el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1) para el tratamiento y/o profilaxis de la narcolepsia.

[0008] Por tanto, existe la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la actividad PDE1, especialmente la actividad PDE1A y/o PDE1B.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0009] Los aspectos de la invención se describen en las reivindicaciones independientes. Determinadas características preferidas u opcionales se describen en las reivindicaciones dependientes.

[0010] También se dan a conocer compuestos de 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-tioxo o 4-imino)-(1H o 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina o 4,5,7,8,9-pentahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina opcionalmente sustituidos, en forma libre o de sal, por ejemplo, compuestos (1 o 2 y/o 3 y/o 5)-sustituidos de 4,5,7,8-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-imina, 7,8-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-tiona o de 7,8-dihidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-tiona, por ejemplo, un Compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

donde

- (i) Q es C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace simple, -N(H)-, -CH₂-;
- 5 (iii) R₁ es H o C₁₋₄ alquilo (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iv) R₄ es H o C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo) y R₂ y R₃ son, independientemente:
H o C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metilo o isopropilo) opcionalmente sustituidos por halo o hidroxilo (por ejemplo, R₂ y R₃ son ambos metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),
10 arilo,
heteroarilo,
(opcionalmente hetero)arilalcoxi, (opcionalmente hetero)arilC₁₋₆alquilo, o
R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;
o
R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un enlace de di, tri o tetrametileno (preferiblemente donde R₃ y R₄ juntos
15 presenten la configuración *cis*, por ejemplo, donde los carbonos que portan R₃ y R₄ tienen las
configuraciones R y S, respectivamente);
- (v) R₅

a) es -D-E-F, donde:

20 D es C₁₋₄ alquilenos (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace simple, C₂₋₄alquilenos (por ejemplo, -C≡C-), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

F es

H,

25 arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolilo, triazolilo, por ejemplo pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),

halo (por ejemplo, F, Br, Cl),

haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo),

30 -C(O)-R₁₅,

-N(R₁₆)(R₁₇),

-S(O)₂R₂₁ o

35 C₃₋₇cicloalquilo que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de entre un grupo que consiste en N u O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidín-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo);

donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos por uno o más:

halo (por ejemplo, F, Cl o Br),

C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo),

haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo),

40 C₁₋₄alcoxi) o

C₁₋₄alqui (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo),

por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo piridilo sustituido por uno o más halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo),

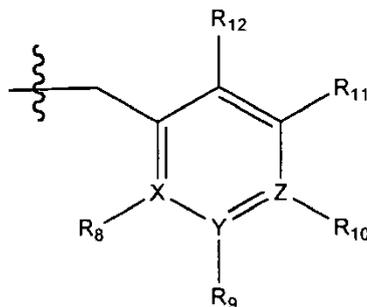
o F es arilo, por ejemplo, fenilo sustituido por uno o más halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo)

5 o F es un C₃₋₇heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por un C₁₋₆alquilo (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo);

o

b) es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido por haloalquilo;

10 c) está fijado a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de la Fórmula I y es una fracción de Fórmula A



Fórmula A

donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y R₁₀ es:

halógeno,

C₁₋₄alquilo,

15 C₃₋₇cicloalquilo,

hetC₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),

C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),

20 heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

arilcarbonilo (por ejemplo, benzoílo),

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo o

alcoxicarbonilo;

25 donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está independiente y opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -SH;

preferiblemente R₁₀ es fenilo, piridilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido por los sustituyentes anteriormente definidos, por ejemplo, opcionalmente sustituido por halo o alquilo

siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(vi) R₆ es

H,

C₁₋₄alquilo,

5 C₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),

arilC₁₋₄alquilo (por ejemplo, bencilo),

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

10 heterarilamino,

N,N-diC₁₋₄alquilamino,

N,N-diarilamino,

N-aril-N-(arilC₁₋₄alquil)amino (por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o

-N(R₁₈)(R₁₉);

15 donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₈cicloalquilo, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

(vii) n = 0 o 1;

20 (viii) cuando n=1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, donde R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, H o C₁₋₄alquilo, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilC₁₋₄alcoxi, (opcionalmente hetero)arilC₁₋₄alquilo o R₁₃ o R₁₄ pueden formar un enlace con R₂ o R₄;

(ix) R₁₅ es C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, -OH u -OC₁₋₄alquilo (por ejemplo, -OCH₃)

25 (x) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o C₁₋₄alquilo;

(xi) R₁₈ y R₁₉ son independientemente

H,

30 C₁₋₄alqui,

C₃₋₈cicloalquilo,

heteroC₃₋₈cicloalquilo,

arilo (por ejemplo, fenilo), o

heteroarilo,

35 donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo),

hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),

C₁₋₆alquilo,

haloC₁₋₆alquilo,

C₁₋₆alcoxi,

arilo,

heteroarilo, o

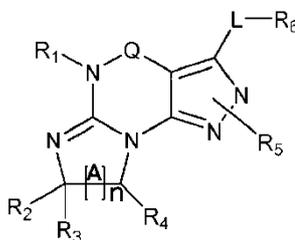
5 C₃₋₈cicloalquilo;

(xii) R₂₀ es H, C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo) o C₃₋₇cicloalquilo,

(xiii) R₂₁ es C₁₋₆alquilo;

en forma libre o de sal.

10 **[0011]** También se da a conocer un Compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

15 donde

(i) Q es C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;

(ii) L es un enlace simple, -N(H)-, -CH₂-;

20

(iii) R₁ es H o C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo o etilo);

(iv) R₄ es H o C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo) y R₂ y R₃ son, independientemente, H o C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metilo o isopropilo) opcionalmente sustituidos por halo o hidroxilo (por ejemplo, R₂ y R₃ son ambos metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi, u (opcionalmente hetero)arilC₁₋₆alquilo;

25

o

30

R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un enlace de di, tri o tetrametileno (preferiblemente donde R₃ y R₄ juntos presenten la configuración *cis*, por ejemplo, donde los carbonos que portan R₃ y R₄ tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

(v) R₅

35

a) es -D-E-F, donde:

D es C₁₋₄alquileo (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno); E es un enlace simple, C₂₋₄alquinileno (por ejemplo, -C≡C-), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

40

F es H, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolilo, triazolilo, por ejemplo pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo), halo (por ejemplo, F, Br, Cl), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -C(O)-R₁₅, -N(R₁₆)(R₁₇), -S(O)₂R₂₁ o C₃₋₇cicloalquilo que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de entre un grupo que consiste en N u O (por

ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidín-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo);

donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos por uno o más: halo (por ejemplo, F, Cl o Br), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo),

5 haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo),

por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo piridilo sustituido por uno o más halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo),

10 haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o C₁₋₄alquilo (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo),

o F es arilo, por ejemplo, fenilo, sustituido por uno o más halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo)

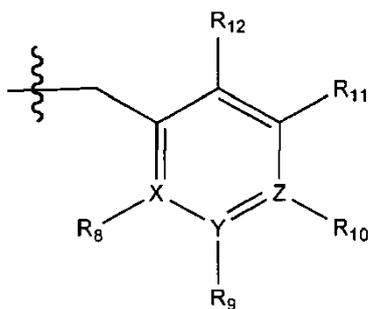
o F es un C₃₋₇heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por un C₁₋₆alquilo (por ejemplo, 1-metilpirrolidín-3-ilo);

15 o

b) es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido por haloalquilo;

c) está fijado a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de la Fórmula I y es una fracción de Fórmula A

20



Fórmula A

donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y R₁₀ es:

halógeno,

C₁₋₄alquilo,

25 C₃₋₇cicloalquilo,

C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo) o

30 tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo (por ejemplo, benzóilo),

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo;

siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(vi) R₆ es

H,

5

C₁₋₄alquilo,

C₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),

arilC₁₋₄alquilo (por ejemplo, bencilo),

10

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heterarilamino,

N,N-diC₁₋₄alquilamino,

N,N-diarilamino,

15

N-aril-N-(arilC₁₋₄alquil)amino (por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o

-N(R₁₈)(R₁₉);

donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo o C₁₋₆alcoxi, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

20

(vii) n = 0 o 1;

(viii) cuando n=1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, donde R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, H o C₁₋₄alquilo, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilC₁₋₄alcoxi u (opcionalmente hetero)arilC₁₋₄alquilo;

25

(ix) R₁₅ es C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, -OH u -OC₁₋₄alquilo (por ejemplo, -OCH₃)

(x) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o C₁₋₄alquilo;

30

(xi) R₁₈ y R₁₉ son independientemente H, C₁₋₄alqui o arilo (por ejemplo, fenilo), donde dicho arilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo)

35

(xii) R₂₀ es H, C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo) o C₃₋₇cicloalquilo,

(xiii) R₂₁ es C₁₋₆alquilo;

en forma libre o de sal.

[0012] Los compuestos de Fórmula I se dan a conocer del siguiente modo:

40

1.1 Fórmula I, donde Q es C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;

1.2 Fórmula I o 1.1, donde Q es C(=S);

1.3 Fórmula I o 1.1, donde Q es C(=N(R₂₀));

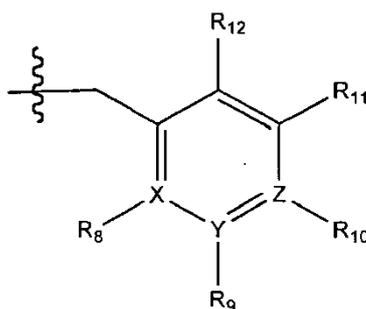
1.4 Fórmula I o 1.1, donde Q es CH₂;

ES 2 544 976 T3

- 1.5 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.4, donde L es un enlace simple, -N(H)- o -CH₂-;
- 1.6 Fórmula 1.5, donde L es un enlace simple;
- 1.7 Fórmula 1.5, donde L es -N(H)-;
- 1.8 Fórmula 1.5, donde L es -CH₂-;
- 5 1.9 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.8, donde R₁ es H o C₁₋₄ alquilo (por ejemplo, metilo);
- 1.10 Fórmula 1.9, donde R₁ es H;
- 1.11 Fórmula 1.9, donde R₁ es C₁₋₄ alquilo (por ejemplo, metilo o etilo);
- 10 1.12 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.11, donde R₄ es H o C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo) y R₂ y R₃ son, independientemente, H o C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metilo o isopropilo) opcionalmente sustituidos por halo o hidroxilo (por ejemplo, R₂ y R₃ son ambos metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi u (opcionalmente hetero)arilC₁₋₆alquilo;
- 1.13 Fórmula 1.12, donde R₂ o R₃ es H o C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metilo o isopropilo);
- 1.14 Fórmula 1.12, donde R₂ o R₃ es H;
- 1.15 Fórmula 1.12, donde R₂ o R₃ es C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metilo o isopropilo);
- 15 1.16 Fórmula 1.12, donde R₂ o R₃ es metilo;
- 1.17 Fórmula 1.12, donde R₂ o R₃ es isopropilo;
- 1.18 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.11, donde R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un enlace de di, tri o tetrametileno (preferiblemente donde R₃ y R₄ juntos presenten la configuración *cis*, por ejemplo, donde los carbonos que portan R₃ y R₄ tienen las configuraciones R y S, respectivamente));
- 20 1.19 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.18, donde R₅ es -D-E-F;
- 1.20 Fórmula 1.19, donde D es C₁₋₄alquileno (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);
- 1.21 Fórmula 1.20, donde D es metileno;
- 1.22 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, donde E es un enlace simple, C₂₋₄alquinileno (por ejemplo, -C≡C-), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);
- 25 1.23 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, donde E es arileno (por ejemplo, fenileno);
- 1.24 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, donde E es fenileno;
- 1.25 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, donde E es heteroarileno (por ejemplo, piridileno);
- 1.26 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, donde E es fenileno, donde F está *para*-sustituido;
- 1.27 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, donde E es heteroarileno (por ejemplo, piridileno);
- 30 1.28 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, donde E es un enlace simple;
- 1.29 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.28, donde F es H, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino, triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo), halo (por ejemplo, F, Br, Cl), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -C(O)-R₁₅, -N(R₁₆)(R₁₇), -S(O)₂R₂₁ o C₃₋₇cicloalquilo que contienen opcionalmente al menos un átomo seleccionado de entre un grupo que consiste en N u O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidín-3-ilo), tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo o morfolinilo);
- 35

- 1.30 Fórmula 1.29, donde F es haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo);
- 1.31 Fórmula 1.29, donde F es trifluorometilo;
- 1.32 Fórmula 1.29, donde F es halo (por ejemplo, F, Br, Cl);
- 1.33 Fórmula 1.29, donde F es Cl;
- 5 1.34 Fórmula 1.29, donde F es heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-2-ilo);
- 1.35 Fórmula 1.29, donde F es piridilo;
- 1.36 Fórmula 1.29, donde F es pirid-2-ilo;
- 1.37 Fórmula 1.29, donde F es C₃₋₇cicloalquilo que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de entre un grupo que consiste en N u O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidín-3-ilo), tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolinilo);
- 10 1.38 Fórmula 1.29, donde F es ciclohexilo;
- 1.39 Fórmula 1.29, donde F es pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidín-3-ilo);
- 1.40 Fórmula 1.29, donde F es ciclopentilo;
- 1.41 Fórmula 1.29, donde F es tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 15 1.42 Fórmula 1.29, donde F es arilo (por ejemplo, fenilo);
- 1.43 Fórmula 1.29, donde F es fenilo;
- 1.44 Fórmula 1.29, donde F es 4-clorofenilo;
- 1.45 Fórmula 1.29, donde F es -S(O)₂R₂₁, donde R₂₁ es C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metilo);
- 1.46 Fórmula 1.29, donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es C₁₋₄alqui (por ejemplo, metilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -OH u -OC₁₋₄alquilo (por ejemplo, -OCH₃);
- 20 1.47 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.46, donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl o Br), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo piridilo sustituido por uno o más halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o C₁₋₄alquilo (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo) o F es arilo, por ejemplo fenilo, sustituido por uno o más halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es un o F es un C₃₋₇heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por un C₁₋₆alquilo (por ejemplo, 1-metilpirrolidín-3-ilo);
- 25 1.48 Fórmula 1.47, donde F está sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl o Br), C₁₋₄alquilo (por ejemplo, metilo), haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, trifluorometilo);
- 30 1.49 Fórmula 1.47, donde F es 6-fluoropirid-2-ilo;
- 1.50 Fórmula 1.47, donde F es 3-fluoropirid-2-ilo;
- 1.51 Fórmula 1.47, donde F es 4-fluoropirid-2-ilo;
- 1.52 Fórmula 1.47, donde F es 5-fluoropirid-2-ilo;
- 35 1.53 Fórmula 1.47, donde F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo, opcionalmente sustituido por uno o más haloC₁₋₄alquilo (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo);
- 1.54 Fórmula 1.47, donde F es 5-trifluorometilpirid-2-ilo;

- 1.55 Fórmula 1.47, donde F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo, opcionalmente sustituido por uno o más C₁₋₄alquilo (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo);
- 1.56 Fórmula 1.47, donde F es 5-metilpirid-2-ilo;
- 1.57 Fórmula 1.29, donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es metilo;
- 5 1.58 Fórmula 1.29, donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es trifluorometilo;
- 1.59 Fórmula 1.29, donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -OH;
- 1.60 Fórmula 1.29, donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -OC₁₋₄alquilo (por ejemplo, -OCH₃);
- 1.61 Fórmula 1.29, donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -OCH₃;
- 1.62 Fórmula 1.29, donde F es -N(R₁₆)(R₁₇);
- 10 1.63 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.18, donde R₅ es un heteroalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido por haloalquilo;
- 1.64 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.18, donde R₅ está fijado a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de la Fórmula I y es una fracción de Fórmula A

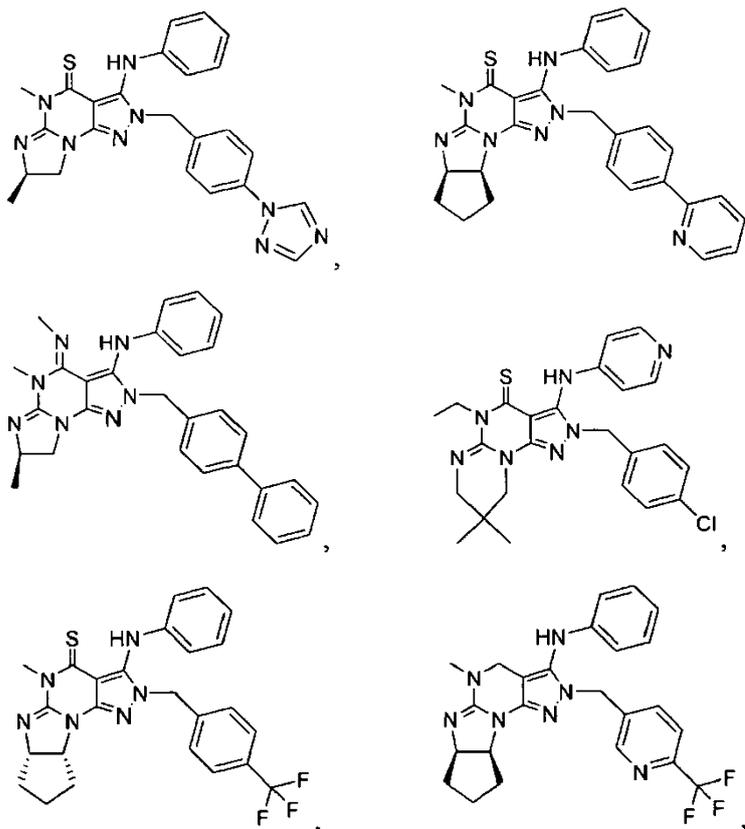


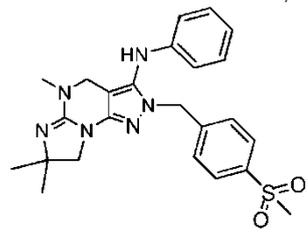
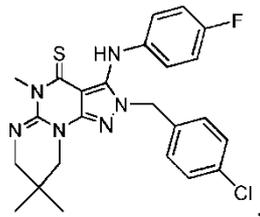
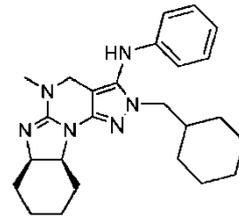
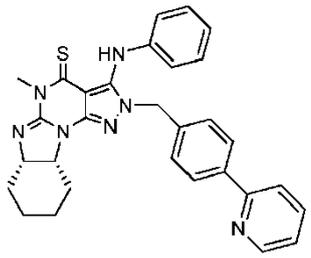
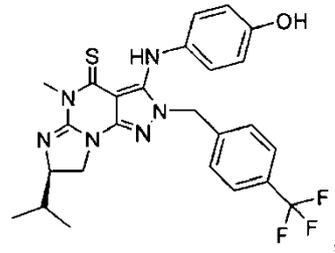
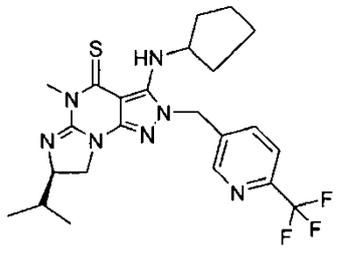
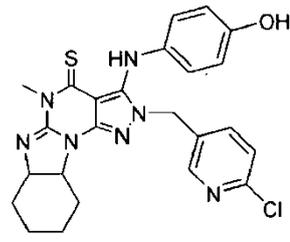
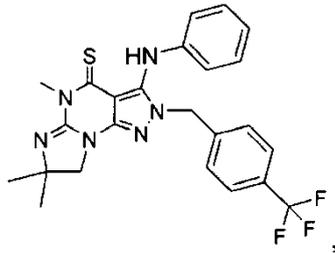
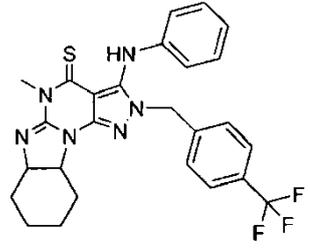
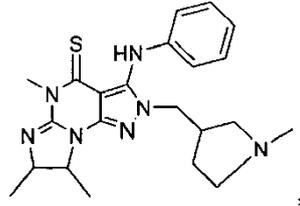
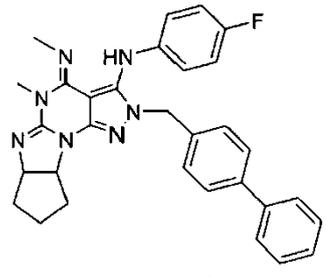
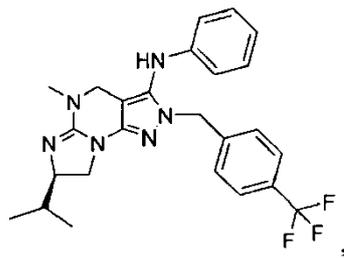
Fórmula A

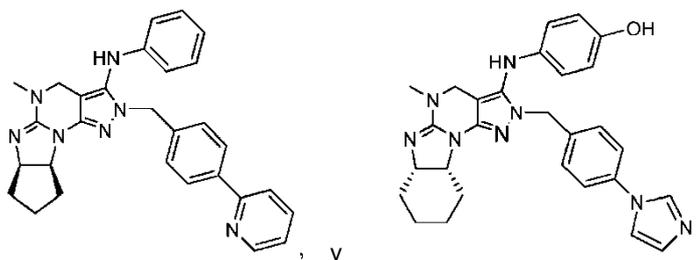
- 15 donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y R₁₀ es halógeno, C₁₋₄alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo (por ejemplo, benzoílo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), heteroarilcarbonilo o alcoxicarbonilo; siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente
- 20 1.65 Fórmula 1.64, donde R₅ es un heteroarilmetilo sustituido, por ejemplo, *para*-sustituido por haloalquilo;
- 1.66 Fórmula 1.64, donde R₅ es una fracción de Fórmula A donde R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H y R₁₀ es fenilo;
- 1.67 Fórmula 1.64, donde R₅ es una fracción de Fórmula A donde R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H y R₁₀ es piridilo o tiadiazolilo;
- 25 1.68 Fórmula 1.64, donde R₅ es una fracción de Fórmula A donde R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, H o halógeno y R₁₀ es haloalquilo;
- 1.69 Fórmula 1.64, donde R₅ es una fracción de Fórmula A donde R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, H y R₁₀ es alquilsulfonilo;
- 30 1.70 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.69, donde R₆ es H, C₁₋₄alquilo, C₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo), arilo, heteroarilo, arilC₁₋₄alquilo (por ejemplo, bencilo), arilamino (por ejemplo, fenilamino), heterarilamino, N,N-diC₁₋₄alquilamino, N,N-diarilamino, N-aril-N-(arilC₁₋₄alquil)amino (por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-

ilmetil)amino) o -N(R₁₈)(R₁₉), donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo o C₁₋₆alcoxi;

- 1.71 Fórmula 1.70, donde R₆ es H;
- 1.72 Fórmula 1.70, donde R₆ es C₁₋₄alquilo;
- 5 1.73 Fórmula 1.70, donde R₆ es C₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo);
- 1.74 Fórmula 1.70, donde R₆ es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo o C₁₋₆alcoxi;
- 1.75 Fórmula 1.70, donde R₆ es fluorofenilo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxifenilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo);
- 10 1.76 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.75, donde n = 0;
- 1.77 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.75, donde n = 1;
- 1.78 Fórmula 1.77, donde n=1, **A** es -C(R₁₃R₁₄)-, donde R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, H o C₁₋₄alquilo, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilC₁₋₄alcoxi u (opcionalmente hetero)arilC₁₋₄alquilo;
- 15 1.79 cualquiera de las fórmulas anteriores donde el compuesto se selecciona de entre un grupo que consiste en:







1.80 cualquiera de las fórmulas anteriores donde los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasas (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B) de GMPC, por ejemplo, con una CI_{50} inferior a $1\mu M$, preferiblemente inferior a 500 nM, más preferiblemente inferior a 50 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 12,

en forma libre o de sal.

[0013] Se da a conocer un compuesto de fórmula I o II como se ha definido anteriormente, donde:

(i) R_6 es

H,

C_{1-4} alquilo,

C_{3-7} cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo), arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo), aril C_{1-4} alquilo (por ejemplo, bencilo),

cuando L es un enlace simple, -N(H)-, -CH₂- donde dicho arilo o heteroarilo está independiente y opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo, por ejemplo, R_6 es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo

o R_6 es

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heterarilamino,

N,N-di C_{1-4} alquilamino,

N,N-diarilamino,

N-aril-N-(aril C_{1-4} alquil)amino (por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino) o

-N(R_{18})(R_{19}),

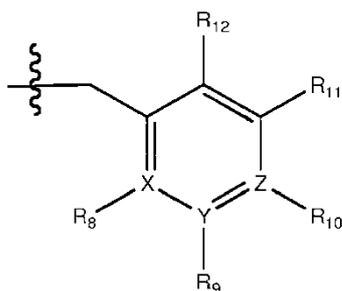
cuando L es un enlace simple o -CH₂-,

donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo, por ejemplo, R_6 es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula I o II o en cualquiera de las fórmulas 1.1-1.80, en forma libre o de sal.

[0014] También se da a conocer un Compuesto de Fórmula II, donde:

(i) R_5 está fijado a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de la Fórmula II y es una fracción de Fórmula A



Fórmula A

donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y R₁₀ es:

- 5 halógeno,
 C₁₋₄alquilo,
 C₃₋₇cicloalquilo,
 heteroC₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo), C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo),
- 10 heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)),
 diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
 arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
 alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
 heteroarilcarbonilo, o
- 15 alcoxycarbonilo;
- donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido independiente y opcionalmente por uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -SH;
- siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;
- 20 (ii) R₆ es
 H,
 C₁₋₄alquilo,
 C₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo), arilo (por ejemplo, fenilo),
 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo) arilC₁₋₄alquilo (por ejemplo, bencilo),
- 25 cuando L es un enlace simple, -N(H)-, -CH₂-
- donde dicho arilo o heteroarilo está independiente y opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₈cicloalquilo, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorfenilo
- o R₆ es

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heterarilamino,

N,N-diC₁₋₄alquilamino,

N,N-diarilamino, N-aril-N-(arilC₁₋₄alquil)amino (por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino) o

5 -N(R₁₈)(R₁₉),

cuando L es un enlace simple o -CH₂-,

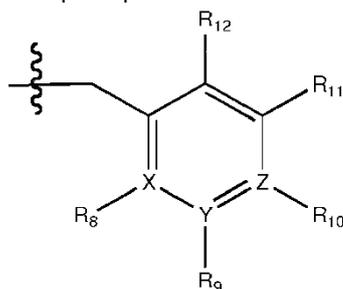
donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₈cicloalquilo, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula II, en forma libre o de sal.

10 **[0015]** También se da a conocer un Compuesto de Fórmula II, donde:

(i) Q es -C(=S)-;

(ii) R₅ está fijado a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de la Fórmula I y es una fracción de Fórmula A



Fórmula A

15

donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y R₁₀ es:

halógeno,

C₁₋₄alquilo,

20

C₃₋₇cicloalquilo,

heteroC₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo), C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo), o

tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

25

arilcarbonilo (por ejemplo, benzoílo),

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo;

donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está independiente y opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -SH;

5 siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(iii) R₆ es

10

H,

C₁₋₄alquilo,

C₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo),

15

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo), arilC₁₋₄alquilo (por ejemplo, bencilo),

cuando L es un enlace simple, -N(H)-, -CH₂-

20

donde dicho arilo o heteroarilo está independiente y opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₈cicloalquilo, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo

o R₆ es

25

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heterarilamino,

30

N,N-diC₁₋₄alquilamino,

N,N-diarilamino, N-aril-N-(arilC₁₋₄alquil)amino (por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o

-N(R₁₈)(R₁₉),

35

cuando L es un enlace simple o -CH₂-,

donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₈cicloalquilo, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula II, en forma libre o de sal.

40

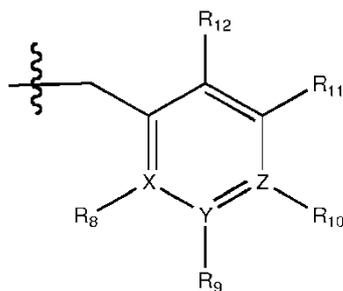
[0016] También se da a conocer un Compuesto de Fórmula II, donde

(i) Q es -C(=S)-;

(ii) L es un enlace simple;

45

(iii) R₅ está fijado a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de la Fórmula II y es una fracción de Fórmula A



Fórmula A

donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y R₁₀ es:

halógeno,

C₁₋₄alquilo,

5 C₃₋₇cicloalquilo,

heteroC₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo), C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

10 arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo;

15 donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está independiente y opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -SH;

siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(iv) R₆ es -N(R₁₈)(R₁₉) y R₁₈ y R₁₉ son independientemente

H,

20

C₁₋₄alqui,

C₃₋₈cicloalquilo,

25

heteroC₃₋₈cicloalquilo,

arilo (por ejemplo, fenilo) o

heteroarilo,

30

donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más

halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),

35

C₁₋₆alquilo,

haloC₁₋₆alquilo,

40

C₁₋₆alcoxi,

arilo,

heteroarilo, o

45

C₃₋₈cicloalquilo,

y el resto de los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula II, en forma libre o de sal.

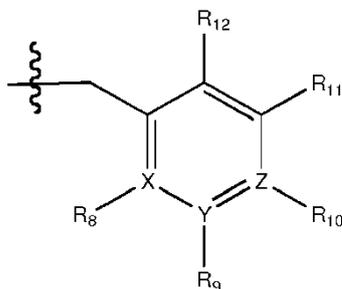
[0017] También se da a conocer un Compuesto de Fórmula I o II donde:

(i) Q es -C(=S)-;

(ii) L es un enlace simple;

5

(iii) R₅ está fijado a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de la Fórmula I o II y es una fracción de Fórmula A



Fórmula A

donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F) y R₁₀ es:

10

C₃₋₇cicloalquilo,

heteroC₃₋₇cicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo), arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

15

donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está independiente y opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), -SH;

siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(iv) R₆ es -N(R₁₈)(R₁₉) y R₁₈ y R₁₉ son independientemente

H,

20

C₁₋₄alqui,

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo,

donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),

25

C₁₋₆alquilo,

Li *et al.*

30

haloC₁₋₆alquilo,

C₁₋₆alcoxi,

35

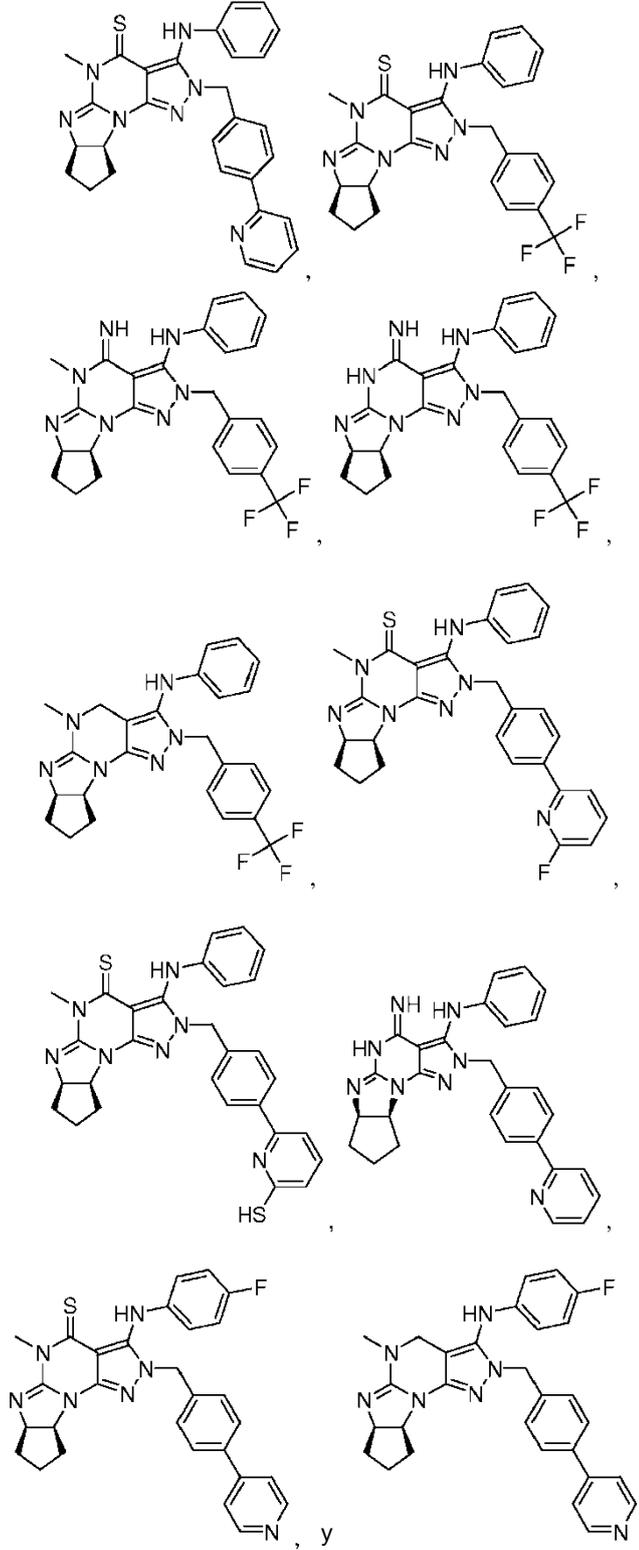
arilo,

heteroarilo, o

C₃₋₈cicloalquilo,

y el resto de los sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula II, en forma libre o de sal.

5 [0018] También se da a conocer un compuesto seleccionado de entre cualquiera de los siguientes:

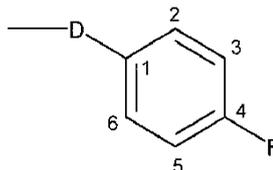


10

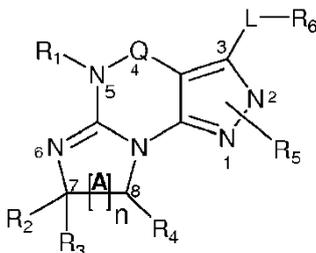
en forma libre o de sal.

[0019] Si no se especifica de otro modo ni resulta evidente a partir del contexto, las siguientes expresiones en la presente memoria tienen los siguientes significados:

- (a) «Alquilo», como se usa en la presente memoria, es una fracción de hidrocarburos saturados o insaturados, preferiblemente saturados, preferiblemente presentando de uno a seis átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado, y puede estar opcionalmente mono, di o trisustituido, por ejemplo, por halógeno (por ejemplo, cloro o fluro), hidroxilo o carboxi.
- (b) «Cicloalquilo», como se usa en la presente memoria, es una fracción de hidrocarburos no aromáticos saturados o insaturados, preferiblemente saturados, preferiblemente comprendiendo de tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática mono o bicíclica o cíclica con enlaces, y que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por halógeno (por ejemplo, cloro o fluro), hidroxilo o carboxi. En los casos en que el cicloalquilo contenga opcionalmente uno o más átomos seleccionados de entre N y O y/o S, dicho cicloalquilo también puede ser un heterocicloalquilo.
- (c) «Heterocicloalquilo» es, a menos que se indique de otro modo, una fracción de hidrocarburos no aromáticos saturados o insaturados, preferiblemente saturados, preferiblemente comprendiendo de tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática mono o bicíclica o cíclica con enlaces, donde al menos un átomo de carbono se sustituye por N, O o S, pudiendo estar opcionalmente sustituido dicho heterocicloalquilo, por ejemplo, por halógeno (por ejemplo, cloro o fluro), hidroxilo o carboxi.
- (d) «Ariilo», como se usa en la presente memoria, es un hidrocarburo mono o bicíclico, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo, por alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluro), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, carboxi o un ariilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).
- (e) «Heteroarilo», como se usa en la presente memoria, es una fracción aromática donde uno o más de los átomos que conforman el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, por alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.
- (f) Cuando E es fenileno, la numeración es la que sigue:



- (g) Se pretende que, cuando los sustituyentes acaben en «eno», como por ejemplo alquileno, fenileno o arilalquileno, se pretende que dichos sustituyentes enlacen o estén conectados a otros dos sustituyentes. Por tanto, se pretende que el metileno sea $-CH_2-$ y se pretende que el fenileno sea $-C_6H_4-$ y se pretende que el arilalquileno sea $-C_6H_4-CH_2-$ o $-CH_2-C_6H_4-$.
- (h) Se pretende que los Compuestos de la Invención estén numerados del siguiente modo:



[0020] Cualquiera de los compuestos dados a conocer en la presente memoria, como por ejemplo compuestos de 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-tioxo o 4-imino)-(1H o 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina o de 4,5,7,8,9-pentahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina opcionalmente sustituidos, por ejemplo, compuestos (1 o 2 y/o 3 y/o 5) sustituidos de 4,5,7,8-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-

e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-imina, 7,8-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-tiona o de 7,8-dihidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-tiona, por ejemplo Compuestos de Fórmula I, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1 -1.80 o Compuesto de Fórmula II como se describe en la presente memoria, pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, en forma de sales de adición ácidas. En la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se entiende que términos tales como «Compuestos de la Invención» abarcan los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre o de sal de adición ácida, o, en los casos en que los compuestos contengan sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición básica. Se pretende que los Compuestos de la Invención se usen como fármacos, por lo que se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para aislar o purificar los Compuestos de la Invención libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo que también se incluyen.

[0021] Los Compuestos de la Invención también pueden existir en algunos casos en forma de profármaco. Una forma de profármaco es un compuesto que se transforma en el cuerpo en un Compuesto de la Invención. Por ejemplo, cuando los Compuestos de la Invención contienen sustituyentes de hidroxilo o carboxilo, dichos sustituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Como se usa en la presente memoria, «éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable» significa ésteres de Compuestos de la Invención que son hidrolizables en condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el caso de Compuestos de la Invención que presentan sustituyentes de hidroxilo) o alcoholes (en el caso de Compuestos de la Invención que presentan sustituyentes de carboxilo) que son en sí mismos fisiológicamente tolerables en las dosis que se administran. Por tanto, en los casos en que el Compuesto de la Invención contenga un grupo hidroxilo, por ejemplo un Compuesto-OH, el profármaco de éster de acilo de dicho compuesto, es decir, el Compuesto-O-C(O)-C₁₋₄alquilo, puede hidrolizarse en el cuerpo para formar un alcohol fisiológicamente hidrolizable (Compuesto-OH) por un lado y un ácido por el otro (por ejemplo, HOC(O)-C₁₋₄alkyl). De manera alternativa, en los casos en que el Compuesto de la Invención contenga un ácido carboxílico, por ejemplo un Compuesto-C(O)OH, el profármaco de éster de ácido de dicho compuesto, el Compuesto-C(O)O-C₁₋₄alquilo, puede hidrolizarse para formar el Compuesto-C(O)OH y HO-C₁₋₄alquilo. Como podrá apreciarse, la expresión abarca, por tanto, formas farmacéuticas de profármaco convencionales.

[0022] La invención también proporciona métodos de elaboración de los Compuestos de la Invención y se dan a conocer métodos de uso de los Compuestos de la Invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos como se expone a continuación (especialmente el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una disminución de la actividad de señalización del receptor de dopamina D1, como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, el autismo, el síndrome X frágil, el TDAH, el síndrome de las piernas inquietas, la depresión, el deterioro de las facultades cognitivas de esquizofrenia, la narcolepsia y enfermedades que pueden paliarse mediante la mejora de la señalización de progesterona, como la disfunción sexual femenina) o una enfermedad o trastorno (como por ejemplo la psicosis o el glaucoma). Esta lista no pretende ser exhaustiva y puede incluir otras enfermedades y trastornos como se expone más adelante.

[0023] En otra forma de realización, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención, en forma libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Métodos de elaboración de Compuestos de la Invención

[0024] Los compuestos de la Invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante los métodos descritos y ejemplificados en la presente memoria y mediante métodos similares a estos y mediante métodos conocidos en la técnica química. Dichos métodos incluyen, sin carácter limitativo, los descritos más adelante. Si no están disponibles en el mercado, los materiales de partida para dichos procesos pueden elaborarse mediante procedimientos, los cuales se seleccionan de la técnica química, por medio de técnicas similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Los diversos materiales de partida y/o Compuestos de la Invención pueden prepararse por medio de los métodos descritos en los documentos WO 2006/133261 y PCT/US2007/070551, a los cuales se remite al destinatario experto en la materia.

[0025] Los Compuestos de la Invención incluyen sus enantiómeros, diastereoisómeros y racematos, así como sus polimorfos, hidratos, solvatos y complejos. Algunos compuestos individuales dentro del alcance de la presente invención pueden contener dobles enlaces. Las representaciones de los dobles enlaces en esta invención pretenden incluir tanto el isómero E como el Z del doble enlace. Asimismo, algunos compuestos dentro del alcance de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos. Esta invención incluye el uso de cualquiera de los estereoisómeros ópticamente puros, así como cualquier combinación de estereoisómeros.

[0026] También se pretende que los Compuestos de la Invención abarquen sus isótopos estables e inestables. Los isótopos estables son isótopos no radiactivos que contienen un neutrón adicional en comparación con los nucleidos abundantes de la misma especie (es decir, elemento). Se espera que la actividad de los compuestos que comprenden dichos isótopos se conserve, y que dicho compuesto también sirva de utilidad para medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en una determinada posición de los Compuestos de la Invención puede sustituirse por deuterio (isótopo estable que es no radiactivo). Ejemplos de isótopos estables conocidos incluyen, sin carácter limitativo, deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O . De manera alternativa, los isótopos inestables, que son isótopos radiactivos que contienen neutrones adicionales en comparación con los nucleidos abundantes de la misma especie (es decir, elemento), como por ejemplo ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F , pueden sustituir a las especies abundantes correspondientes de I, C y F. Otro ejemplo de isótopo útil del compuesto de la invención es el isótopo ^{11}C . Estos radioisótopos son de utilidad para los estudios de radioimagenología y/o farmacocinética de los compuestos de la invención.

[0027] Los puntos de fusión están sin corregir y (desc) indica descomposición. La temperatura se da en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); a menos que se exponga de otro modo, las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 $^{\circ}\text{C}$. Cromatografía se refiere a cromatografía *flash* sobre gel de silicio; la cromatografía de capa fina (CCF) se lleva a cabo en placas de gel de silicio. Los datos de la RMN están en los valores delta de los principales protones de diagnóstico, proporcionados en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Se usan abreviaturas convencionales para la forma de la señal. Las constantes de acoplamiento (J) se proporcionan en Hz. Para los espectros de masas (EM), se informa del ión principal de menor masa para moléculas en las que el desdoblamiento de isótopos da lugar a múltiples picos espectrales de masas. Las composiciones de mezclas de disolventes se proporcionan en forma de porcentajes en volumen o relaciones de volumen. En los casos en los que los espectros de RMN sean complejos, solo se informa de las señales de diagnóstico.

[0028] Expresiones y abreviaturas:

BuLi = n-butil-litio

Bu^tOH = alcohol terc-butílico,

30 CAN = nitrato de amonio cérico (IV),

DIPEA = diisopropiletilamina,

DMF = N,N-dimetilformamida,

DMSO = dimetilsulfóxido,

Et₂O = éter dietílico,

35 EtOAc = acetato de etilo,

equiv. = equivalente(s),

h = hora(s),

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución,

LDA = diisopropilamida de litio

40 MeOH = metanol,

NBS = N-bromosuccinimida

NCS = N-clorosuccinimida

NaHCO₃ = bicarbonato sódico,

NH₄OH = hidróxido amónico,

45 Pd₂(dba)₃ = tris[dibencilidenacetona]dipaladio(0)

PMB = *p*-metoxibencilo,

POCl₃ = oxiclورو de fósforo,

SOCl₂ = clورو de tionilo,

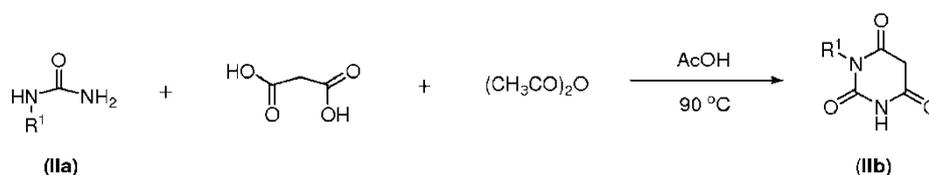
TFA = ácido trifluoroacético,

5 TFMSA = ácido trifluorometanosulfónico

THF = tetrahedrofurano.

[0029] A continuación se ilustran los métodos sintéticos de esta invención, Los significados de los grupos R son como se ha expuesto anteriormente para la fórmula I o II a menos que se indique de otro modo.

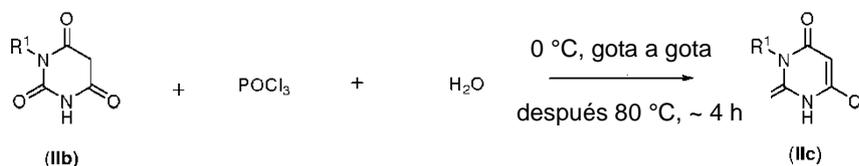
10 **[0030]** Los compuestos intermedios de fórmula **IIb** pueden sintetizarse al reaccionar un compuesto de fórmula **IIa** con una mezcla de ácido dicarboxílico, anhídrido acético y ácido acético con calor durante alrededor de 3 horas y después enfriar:



15 donde R¹ es metilo.

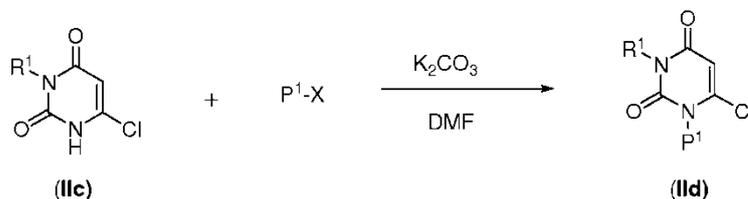
[0031] El intermedio **IIc** puede prepararse, por ejemplo, al reaccionar un compuesto de **IIb** con, por ejemplo, un compuesto clorado como POCl₃, a veces con pequeñas cantidades de agua y calentar durante alrededor de 4 horas y después enfriar

20



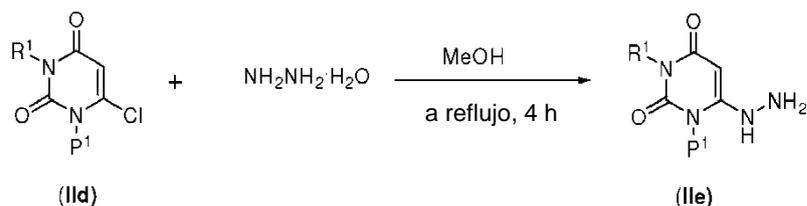
[0032] El intermedio **IIc** puede formarse al reaccionar un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, un P¹-L en un disolvente como DMF y una base como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento:

25



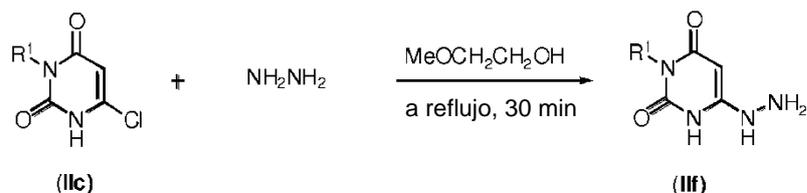
30 donde P¹ es un grupo protector [por ejemplo, grupo *p*-metoxibencilo (PMB)]; X es un grupo saliente como un halógeno, mesilato o tosilato.

[0033] El intermedio **IIe** puede prepararse al reaccionar un compuesto de **IIc** con hidracina o hidrato de hidracina en un disolvente como metanol, hervir a reflujo durante alrededor de 4 horas y después enfriar:



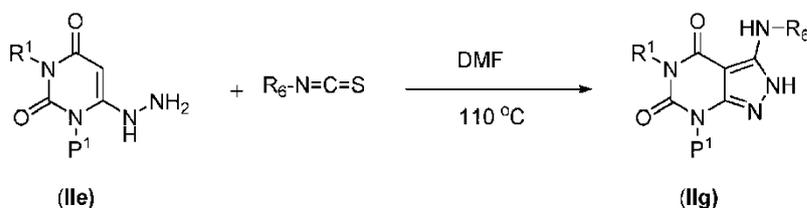
[0034] El intermedio **IIe** puede sintetizarse al reaccionar un compuesto de **IIc** con hidracina o hidrato de hidracina en un disolvente como metoxietanol y hervir a reflujo durante alrededor de 30 min y después enfriar:

5



[0035] El intermedio **IIg** (donde L es -NH- and R₆ es, por ejemplo, un grupo arilo) puede sintetizarse al reaccionar un compuesto de **IIe** con, por ejemplo, un isocianato o isotiocianato de arilo en un disolvente como DMF y calentar a 110 °C durante alrededor de 2 días y después enfriar:

10



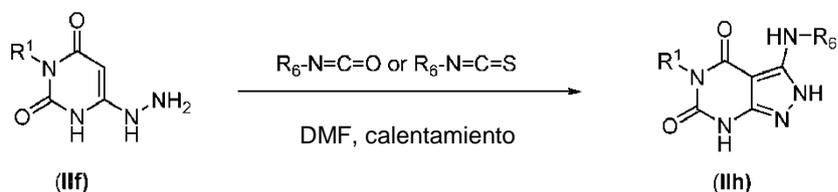
[0036] El intermedio **IIh** puede sintetizarse a partir de un compuesto de **IIg** al retirar el grupo protector P¹ con un método apropiado. Por ejemplo, si P¹ es un grupo *p*-metoxibencilo, puede retirarse con AlCl₃ a temperatura ambiente o con TFA en condiciones de calentamiento.

15



20

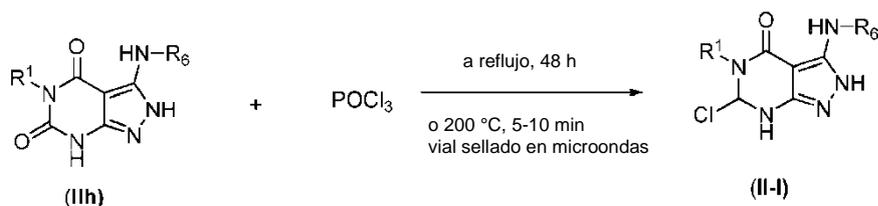
El intermedio **IIh** también puede prepararse directamente a partir de un compuesto de **IIf** por medio de métodos similares, pero los rendimientos son relativamente bajos.



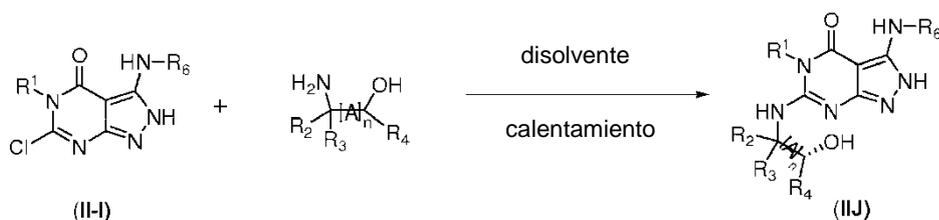
25

[0037] El intermedio **IIi** puede prepararse, por ejemplo, al reaccionar un compuesto de **IIh** con, por ejemplo, un compuesto clorado como POCl₃. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica y hervirse a reflujo durante alrededor de 2 días, o calentarse a 150-200 °C durante alrededor de 10 min en un vial sellado con un instrumento microondas.

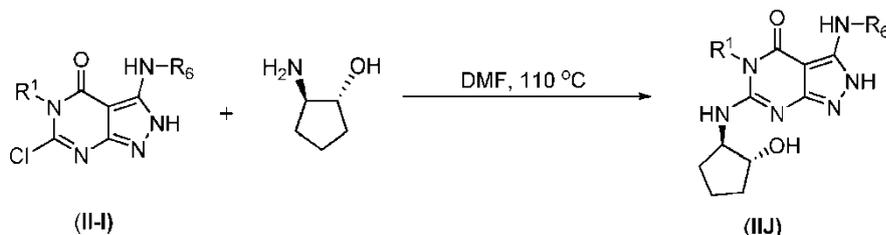
30



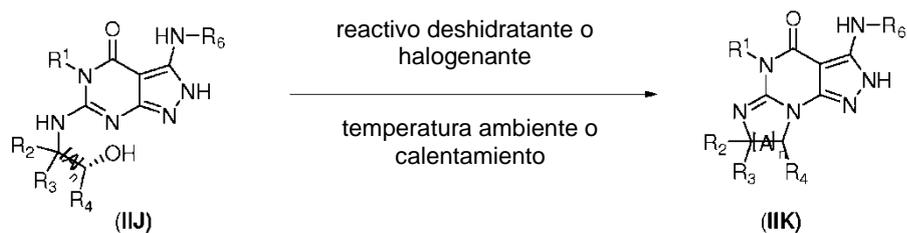
5 **[0038]** El intermedio **IIJ** puede prepararse al reaccionar un compuesto de **II-I** con un aminoalcohol en un disolvente como DMF. La reacción puede calentarse por la noche y después enfriarse. La mezcla de reacción puede purificarse mediante cromatografía para obtener el compuesto **IIJ**:



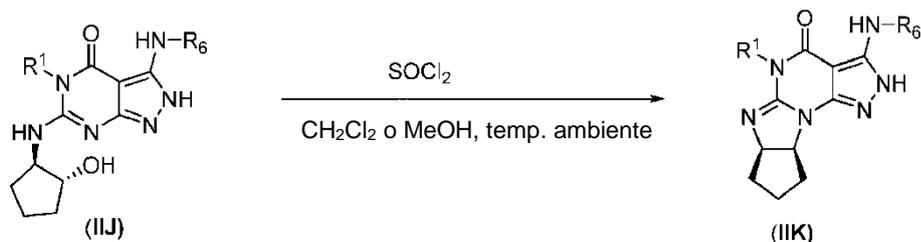
10 donde todos los sustituyentes son como se ha definido anteriormente en la Fórmula I o II. Por ejemplo, el aminoalcohol puede ser 1-amino-2-ciclopentanol:



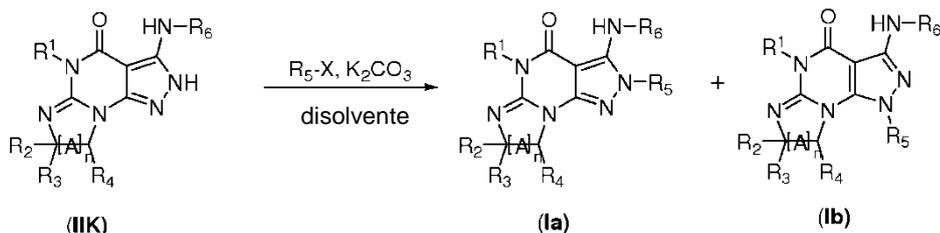
15 **[0039]** El intermedio **IIK** puede formarse al reaccionar un compuesto de **IIJ** con, por ejemplo, un agente deshidratante/halogenante como SOCl₂ en un disolvente como CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por la noche o calentarse a 35 °C durante varias horas, y después enfriarse para obtener un compuesto ciclado (**IIK**).



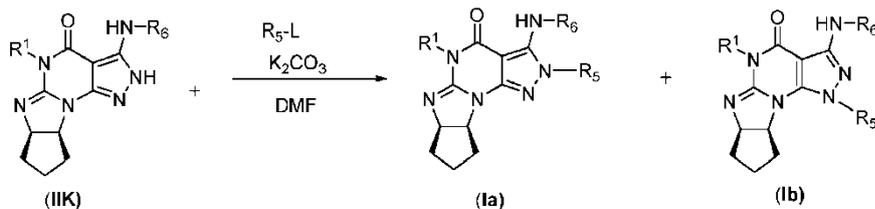
Por ejemplo:



25 **[0040]** Los compuestos **la** y **lb** pueden estar formados al reaccionar un compuesto de **IIK** con, por ejemplo, un R₅-X en un disolvente como DMF y una base como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento:



Por ejemplo:



5

donde todos los sustituyentes son como se ha definido anteriormente; X es un grupo saliente como un halógeno, mesilato o tosilato.

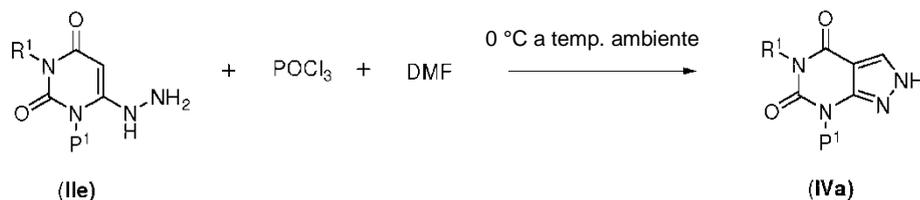
10

[0041] R₅ también puede introducirse antes, por ejemplo, al reaccionar **IIg** con R₅-X y después realizar un procedimiento similar al descrito anteriormente para formar los compuestos **Ia** y **Ib**, siempre que R₅ no se escinda en la etapa de desprotección de P¹.

15

[0042] También se desarrolla la tercera ruta sintética para la preparación del Compuesto **Ia**.

[0043] El intermedio **IVa** puede formarse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de **Ile** con POCl₃ y DMF:

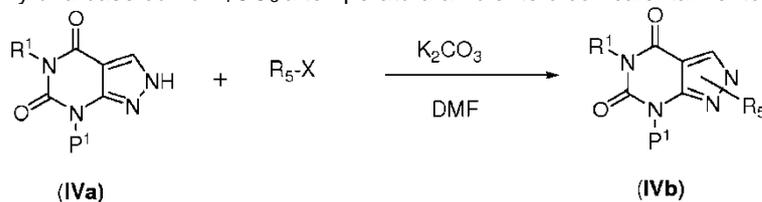


20

donde R¹ es como se ha definido anteriormente, como un grupo metilo.

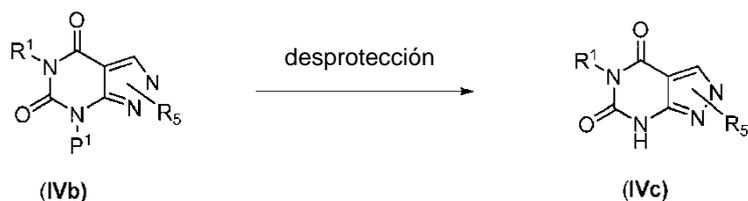
25

[0044] El intermedio **IVb** puede formarse al reaccionar un compuesto de **IVa** con, por ejemplo, un R₅-X en un disolvente como DMF y una base como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento

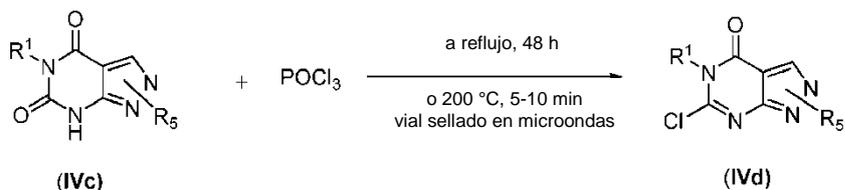


30

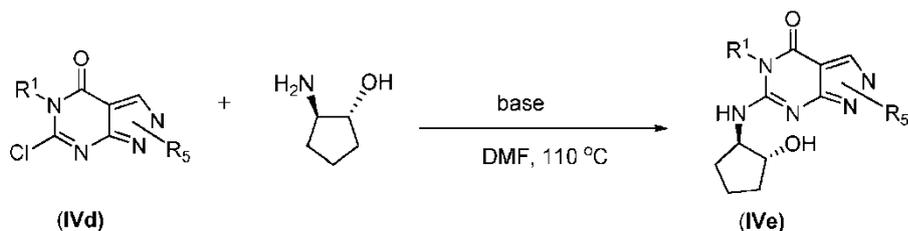
[0045] El intermedio **IVc** puede sintetizarse a partir de un compuesto de **IVb** al retirar el grupo protector P¹ con un método apropiado. Por ejemplo, si P¹ es un grupo PMB, puede retirarse con CAN o TFA/TFMSA a temperatura ambiente:



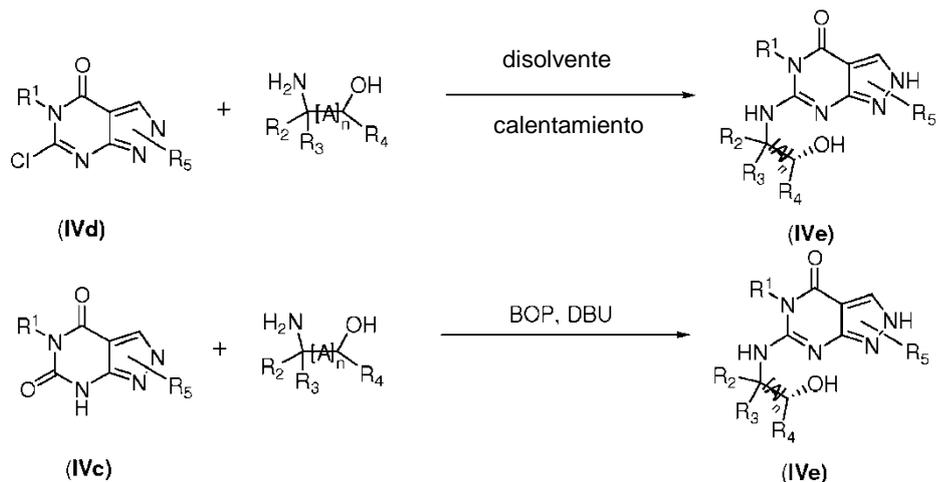
5 **[0046]** El intermedio **IVd** puede prepararse al reaccionar un compuesto de **IVc** con, por ejemplo, un compuesto clorado como POCl_3 y hervir a reflujo durante alrededor de 2 días, o calentar a 150-200 °C durante alrededor de 10 min en un vial sellado con un instrumento microondas y después enfriar:



10 El intermedio **IVe** puede formarse al reaccionar un compuesto de **IVd** con un aminoalcohol en condición básica en un disolvente como DMF y calentar por la noche y después enfriar:

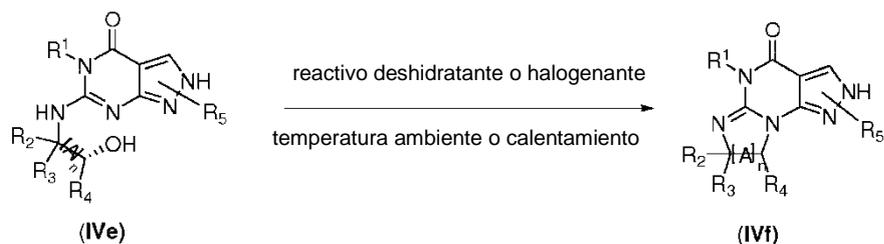


15 **[0047]** De manera alternativa, el intermedio **IVe** puede sintetizarse directamente a partir de un compuesto de **IVc** al reaccionar con un aminoalcohol y un reactivo de acoplamiento como BOP en presencia de una base como DBU:

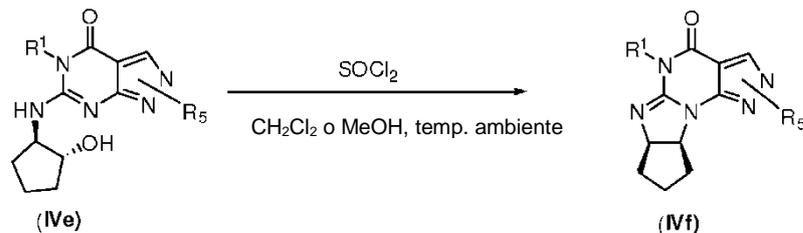


25 donde todos los sustituyentes son como se ha definido anteriormente en la Fórmula I o II.

[0048] El compuesto **IVf** puede formarse al reaccionar un compuesto de **IVe** con, por ejemplo, un agente deshidratante/halogenante como SOCl_2 en un disolvente como CH_2Cl_2 a temperatura ambiente por la noche o calentar a 35 °C durante varias horas y después enfriar.



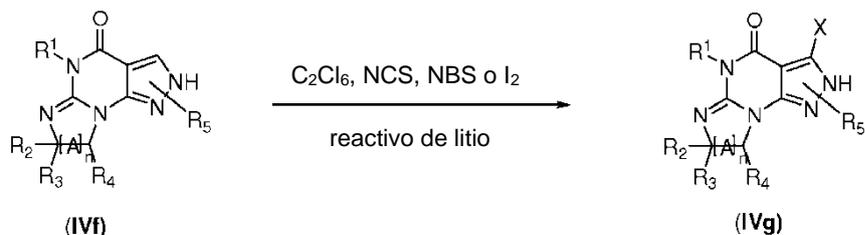
Por ejemplo:



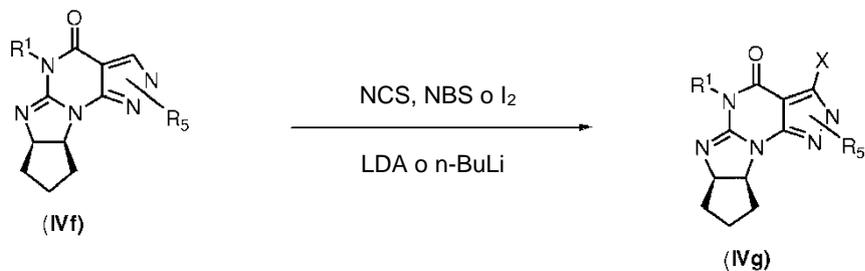
5

[0049] El Compuesto **IVg** puede formarse al reaccionar un compuesto de **IVf** con, por ejemplo, un agente halogenante como hexacloroetano y una base como LiHMDS en un disolvente como THF a baja temperatura.

10



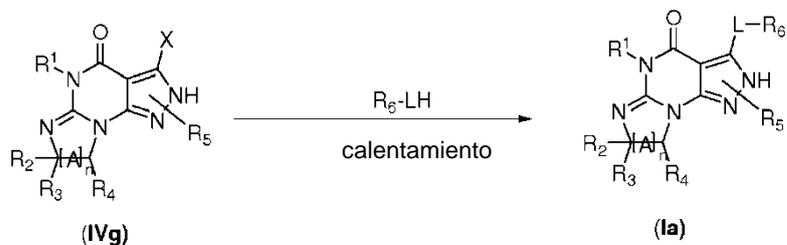
Por ejemplo:



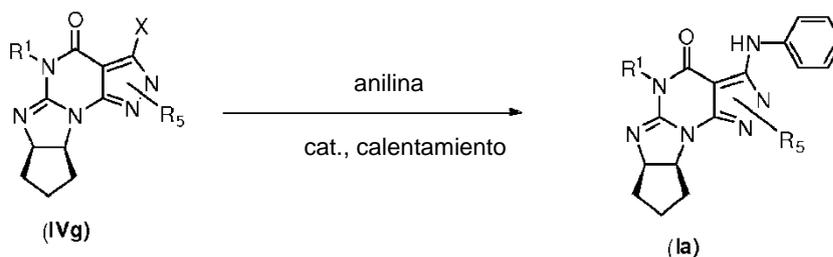
15

[0050] El compuesto **la** puede formarse al reaccionar un compuesto de **IVg** con, por ejemplo, una amina tras calentamiento. Si R₆-LH es una arilamina, puede necesitarse un catalizador para facilitar la reacción o puede usarse una base fuerte como LiHMDS para acelerar la reacción.

20

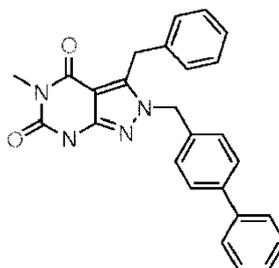


Por ejemplo, un compuesto de fórmula **IVg** reacciona con una anilina en presencia de un catalizador como Pd₇(dba)₃ en un disolvente como dioxano a 100 °C por la noche para dar un Compuesto **la**.



5 **[0051]** El compuesto **Ia** donde L = CH₂ puede prepararse por medio de los métodos sintéticos generales descritos en el Ejemplo 3 de la publicación de patente de los Estados Unidos n. ° 2008/0188492 (o WO 2006/133261), a la cual se remite al destinatario experto en la materia. Por ejemplo, donde L es un -CH₂- y R₆ es arilo (por ejemplo, -L-R₆ es bencilo), el compuesto puede prepararse al reaccionar, por ejemplo, 4-fenilbenzaldehído con 6-hidracinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona para producir 6-(2-(bifenil-4-ilmetileno)hidracinil)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona. El compuesto resultante puede después reaccionar con 2-fenilacetaldehído en presencia de, por ejemplo, piperidina a temperatura elevada, por ejemplo, a 40-45 grados C en un disolvente como DMF y Bu^tOH, para dar 3-bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona, que después reacciona con nitrato de amonio cérico (IV) para dar 3-bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona:

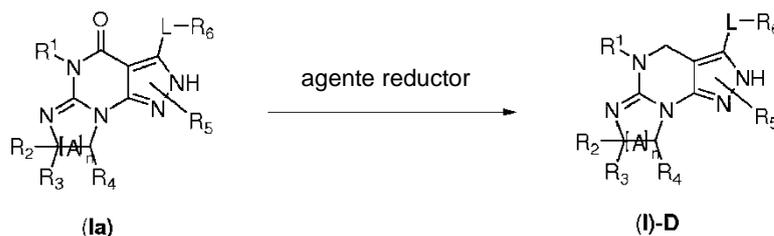
15



20 Este compuesto de diona resultante puede después reaccionar con un aminoalcohol y un reactivo de acoplamiento como BOP en presencia de una base como DBU para obtener un compuesto de Fórmula I o II, donde L es -CH₂-, R₆ es fenilo y R₅ es fenil-4-ilmetilo. De manera alternativa, donde R₅ es un piridilfenilmetilo, puede usarse 4-piridilbenzaldehído en lugar de 4-fenilbenzaldehído.

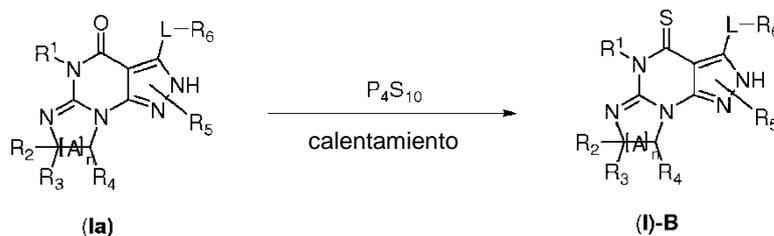
25 **[0052]** Los Compuestos de la Invención donde Q es CH₂ pueden prepararse al reaccionar el Compuesto **(Ia)** con un agente reductor, por ejemplo DIBAL-H, LAH, preferiblemente DIBAL-H.

25

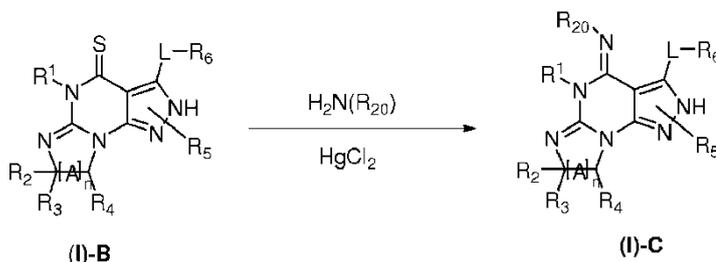


30 **[0053]** Los Compuestos de la Invención donde Q es C(=S) pueden prepararse al reaccionar el Compuesto **(Ia)** con P₄S₁₀ en presencia de una base, por ejemplo piridina.

30



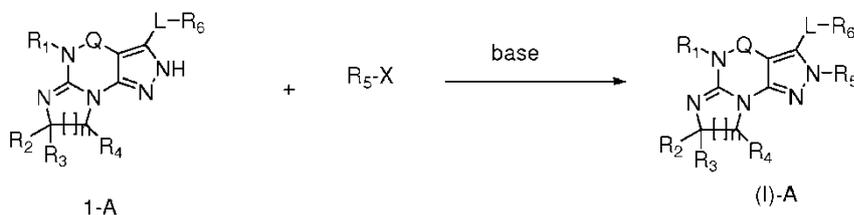
[0054] Los Compuestos de la Invención donde Q es C(=N(R₂₀)) pueden prepararse al reaccionar el compuesto (I)-B con NH₂(R₂₀) en presencia de HgCl₂ tras calentamiento.



5

[0055] Por tanto, los métodos dados a conocer de elaboración de Compuestos de Fórmula I, por ejemplo, comprenden la reacción de Compuestos 1-A con, por ejemplo, R₅-X, en un disolvente como DMF y una base como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento:

10

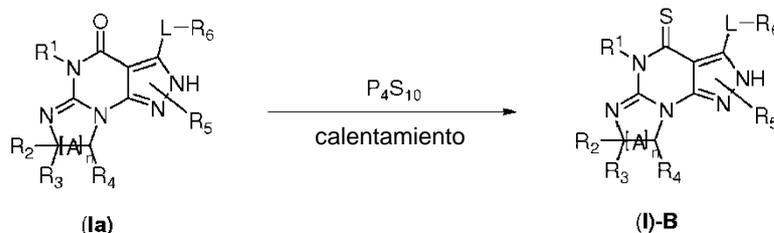


donde todos los sustituyentes son como se ha definido anteriormente; X es un grupo saliente como halógeno, mesilato o tosilato.

15

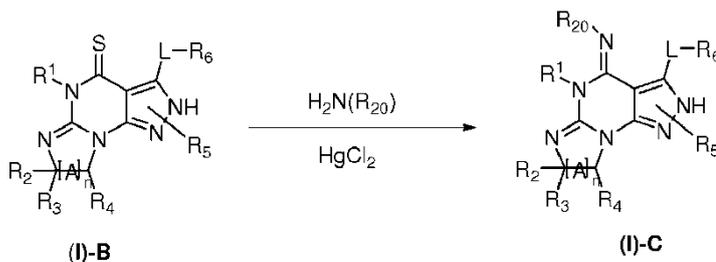
[0056] Los compuestos de tiona, por ejemplo los Compuestos de Fórmula I o II donde Q es C(=S) o (I)-B, pueden prepararse entonces al reaccionar el Compuesto (Ia) con P₄S₁₀ en un vial para microondas en presencia de una base, como por ejemplo piridina, y calentar la mezcla a una temperatura elevada, por ejemplo en un microondas, por ejemplo hasta alrededor de 150 °C.

20



25

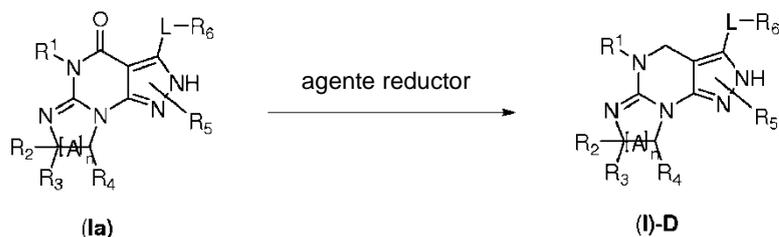
[0057] Los compuestos de imina, por ejemplo los Compuestos de Fórmula I o II donde Q es C(=N(R₂₀)) o (I)-C pueden, a su vez, convertirse a partir del derivado de tiona (es decir, Compuestos de Fórmula (I) donde con Q es X(=S) o (I)-B al reaccionar el derivado de tiona con NH₂(R₂₀) en presencia de HgCl₂, por ejemplo en un disolvente como THF, y calentar la mezcla de reacción a una temperatura elevada, por ejemplo en un microondas, por ejemplo hasta alrededor de 110 °C.



30

[0058] Los compuestos, por ejemplo, Compuestos de Fórmula (I) donde Q es CH₂, el Compuesto (I)-D, también puede prepararse al reaccionar el derivado de cetona, por ejemplo, la Fórmula I donde Q es C(=O) o el

Compuesto (I)-A, con un agente reductor, como por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, preferiblemente DIBAL-H.



5

Métodos de uso de los Compuestos de la Invención

[0059] Los Compuestos de la Invención resultan de utilidad en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la rotura de o los daños a las vías mediadas por AMPc y el GMPc, por ejemplo, como consecuencia de un aumento de la expresión de PDE1 o una disminución de la expresión de AMPc y GMPc debido a la inhibición o a una disminución de los niveles de inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos, como por ejemplo la dopamina y el óxido nítrico (NO). Al prevenir la degradación del AMPc y GMPc por medio de PDE1B, aumentando de este modo los niveles intracelulares de AMPc y GMPc, los Compuestos de la Invención potencian la actividad de los inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos.

15

[0060] Los Compuestos de la Invención pueden utilizarse en métodos de tratamiento de una cualquiera o más de las siguientes enfermedades:

20

(i) Enfermedades neurodegenerativas, entre las que se incluye la enfermedad de Parkinson, las piernas inquietas, temblores, disquinesias, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y trastornos de la movilidad inducidos por fármacos;

25

(ii) Trastornos mentales, entre los que se incluye la depresión, el trastorno de déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno bipolar, la ansiedad, trastornos del sueño, como por ejemplo la narcolepsia, el deterioro de las facultades cognitivas, la demencia, el síndrome de Tourette, el autismo, el síndrome X frágil, la abstinencia de psicoestimulantes y la drogadicción;

30

(iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, entre los que se incluye la enfermedad cerebrovascular, el ictus, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertensión, la hipertensión pulmonar y la disfunción sexual;

35

(iv) Trastornos respiratorios e inflamatorios, entre los que se incluye el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias;

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

40

(vi) Cualquier enfermedad o afección caracterizada por una disminución de la actividad de señalización del receptor de dopamina D1.

[0061] En una forma de realización especialmente preferida, los inhibidores de la PDE1 de la invención se utilizan en métodos de tratamiento o profilaxis de la narcolepsia. En esta forma de realización, los Inhibidores de la PDE 1 pueden usarse como único agente terapéutico, pero también pueden utilizarse en combinación o para su administración conjunta con otros agentes activos. Por tanto, en la presente memoria se da a conocer un método de tratamiento de la narcolepsia que comprende la administración simultánea, secuencial o contemporánea de cantidades terapéuticamente eficaces de

50

(i) un Inhibidor de la PDE 1 y

55

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

en forma libre, de sal farmacéuticamente aceptable o de profármaco, a un paciente humano o animal que los necesite. En todavía otra forma de realización, los métodos de tratamiento o profilaxis de la narcolepsia, como se han descrito en el presente documento anteriormente, comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como único agente terapéutico o usado en combinación para administrarse conjuntamente con otro agente activo.

[0062] También se dan a conocer en la presente memoria métodos de tratamiento o profilaxis de una afección que puede paliarse mediante la mejora de la señalización de progesterona que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de la Invención en forma libre, de sal farmacéuticamente aceptable o de profármaco, a un paciente humano o animal que lo necesite. Se dan a conocer métodos de tratamiento como se dan a conocer en el presente documento, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Enfermedades o afecciones que pueden mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona incluyen, sin carácter limitativo, la disfunción sexual femenina, la amenorrea secundaria (amenorrea asociada al ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo), el síndrome premenstrual, el parto prematuro, la infertilidad, como por ejemplo la infertilidad debido a abortos repetidos, ciclos menstruales irregulares, la hemorragia uterina anormal, la osteoporosis, la enfermedad autoinmunitaria, la esclerosis múltiple, la hiperplasia prostática, el cáncer de próstata y el hipotiroidismo. Por ejemplo, al mejorar la señalización de progesterona, los inhibidores de la PDE 1 pueden usarse para fomentar la implantación del óvulo a través de efectos sobre el endometrio del útero y para ayudar a mantener el embarazo en mujeres que son proclives a los abortos debido a la respuesta inmunitaria frente al embarazo o a un nivel bajo de progesterona. Los nuevos inhibidores de la PDE 1, por ejemplo, como se describen en la presente memoria, también pueden resultar de utilidad para mejorar la eficacia de la terapia hormonal sustitutiva, por ejemplo, al administrarse en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas en mujeres posmenopáusicas, e hiperplasia del endometrio y carcinoma inducido por estrógenos. Los métodos también resultan de utilidad para la cría animal, por ejemplo para inducir la receptividad sexual y/o el celo en un mamífero femenino no humano que va a ser criado.

[0063] En esta forma de realización, los Inhibidores de la PDE 1 pueden usarse en los métodos anteriores de tratamiento o profilaxis como único agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para su administración conjunta con otros agentes activos, por ejemplo en conjunción con terapia hormonal sustitutiva. Por tanto, se da a conocer además en la presente memoria un método de tratamiento de trastornos que pueden mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona que comprende la administración simultánea, secuencial o contemporánea de cantidades terapéuticamente eficaces de

(i) un Inhibidor de la PDE 1 y

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

en forma libre, de sal farmacéuticamente aceptable o de profármaco, a un paciente humano o animal que los necesite. En otra forma de realización, el inhibidor de la PDE 1 es un Compuesto de Fórmula II en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

[0064] También se da a conocer un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende la puesta en contacto de dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la Invención suficiente para inhibir la actividad PDE1B. Se da a conocer además un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende la puesta en contacto de dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de Fórmula II como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o de sal, suficiente para inhibir la actividad PDE1, por ejemplo, la actividad PDE1A o PDE1B.

[0065] También se da a conocer un método para tratar un trastorno relacionado con la PDE1, especialmente un trastorno relacionado con la PDE1B, un trastorno de la vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1 o trastornos que pueden paliarse mediante la mejora de la vía de señalización de progesterona de un paciente que lo necesite que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un Compuesto de la Invención, que inhibe la PDE1B, donde la actividad PDE1B modula la fosforilación de la DARPP-32 y/o del receptor AMPA GluR1. De manera similar, la invención proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la PDE1, especialmente un trastorno relacionado con la PDE1B, un trastorno de la vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1 o trastornos que pueden paliarse mediante la mejora de la vía de señalización de progesterona de un paciente que lo necesite que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un Compuesto de Fórmula II como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

[0066] También se da a conocer un método para el tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada que comprende la administración tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Inhibidor de la Inversión de la fosfodiesterasa tipo 1 (PDE1), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible, al ojo de un paciente que lo necesite. Sin embargo, el tratamiento puede incluir de manera alternativa un tratamiento sistémico. El tratamiento sistémico incluye un tratamiento que puede llegar directamente al torrente sanguíneo, o métodos de administración oral, por ejemplo.

[0067] La invención proporciona además una composición farmacéutica para uso tópico oftálmico que comprende un inhibidor de la PDE1; por ejemplo, una solución, suspensión, crema o pomada oftálmica que comprende un Inhibidor de la Inversión de la PDE1, en forma libre o de sal oftalmológicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable.

[0068] De manera opcional, el inhibidor de la PDE1 puede administrarse de manera secuencial o simultánea con un segundo fármaco de utilidad para el tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada. Cuando se administran dos agentes activos, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada agente puede estar por debajo de la cantidad necesaria para su actividad como monoterapia. En consecuencia, una cantidad por debajo del umbral (es decir, una cantidad por debajo del nivel necesario para su eficacia como monoterapia) puede considerarse terapéuticamente eficaz también y puede denominarse cantidad eficaz de manera alternativa. De hecho, una de las ventajas de administrar diferentes agentes con diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles de efectos secundarios puede ser la reducción de la dosis y los efectos secundarios de uno de los agentes o de los dos, así como la mejora o potenciación de su actividad como monoterapia.

[0069] El método de tratamiento de una afección seleccionada de entre el glaucoma y la presión intraocular elevada puede comprender la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad por debajo del umbral, de un agente conocido por reducir la presión intraocular de manera concomitante, simultánea o secuencial con una cantidad eficaz, por ejemplo una cantidad por debajo del umbral, de un Inhibidor de la Inversión de la PDE1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de modo que la cantidad del agente conocido por reducir la presión intraocular y la cantidad del inhibidor de la PDE1, en combinación, resulten eficaces para tratar la afección.

[0070] En una forma de realización, uno o ambos agentes se administran por vía tópica al ojo. Por tanto, se da a conocer en la presente memoria un método de reducción de los efectos secundarios del tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada mediante la administración de una dosis reducida de un agente conocido por reducir la presión intraocular de manera concomitante, simultánea o secuencial con una cantidad eficaz de un inhibidor de la PDE1. Sin embargo, también pueden utilizarse métodos que no sean la administración tópica, como por ejemplo la administración terapéutica sistémica.

[0071] El agente o agentes adicionales y opcionales para su uso en combinación con un inhibidor de la PDE1 pueden, por ejemplo, seleccionarse a partir de los fármacos existentes, comprenden normalmente la instilación de una prostaglandina, pilocarpina, epinefrina o tratamiento con betabloqueantes tópicos, por ejemplo, con timolol, así como inhibidores de la anhidrasa carbónica administrados sistémicamente, como por ejemplo acetazolamida. También pueden emplearse inhibidores de la colinesterasa como la fisostigmina y el ecotiopato y que presenten un efecto similar al de la pilocarpina. Por tanto, los fármacos que se utilizan en la actualidad para tratar el glaucoma incluyen, por ejemplo,

1. Análogos de la prostaglandina como latanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan), que aumentan el drenaje uveoescleral del humor acuoso. El bimatoprost también aumenta el drenaje trabecular.
2. Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos tópicos como timolol, levobunolol (Betagan) y betaxolol, que disminuyen la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar.
3. Agonistas alfa₂-adrenérgicos como la brimonidina (Alphagan) que actúan por medio de un mecanismo dual, al disminuir la producción acuosa y aumentar el drenaje uveoescleral.
4. Los simpatomiméticos menos selectivos como la epinefrina y la dipivefrina (Propine) aumentan el drenaje del humor acuoso a través del trabéculo y posiblemente a través de la vía de drenaje uveoescleral, probablemente mediante una acción de los agonistas beta₂.
5. Los agentes mióticos (parasimpatomiméticos) como la pilocarpina actúan mediante la contracción del músculo ciliar, tensando el trabéculo y permitiendo el aumento del drenaje del humor acuoso.
6. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica como la dorzolamida (Trusopt), brinzolamida (Azopt), acetazolamida (Diamox) reducen la secreción de humor acuoso al inhibir la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar.

7. La fisostigmina también se usa para tratar el glaucoma y el vaciamiento gástrico retardado.

5 [0072] Por ejemplo, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un Inhibidor de la
 Invencción de la PDE1 y un agente seleccionado de entre (i) los prostanoídes, unproston, latanoprost, travoprost
 o bimatoprost; (ii) un agonista alfa-adrenérgico como brimonidina, apraclonidina o dipivefrina y (iii) un agonista
 muscarínico como pilocarpina. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones oftálmicas que comprenden
 un Inhibidor de la Invencción de la PDE-1 junto con bimatoprost, abrimonidina, brimonidina, timolol o
 combinaciones de estos, en forma libre o de sal oftalmológicamente aceptable, en combinación o asociación con
 un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable. Sin embargo, además de seleccionar una combinación,
 10 una persona del oficio de nivel medio puede seleccionar un agonista o antagonista selectivo de un subtipo de
 receptor apropiado. Por ejemplo, para un agonista alfa-adrenérgico, se puede seleccionar un agonista selectivo
 de un receptor alfa1-adrenérgico o un agonista selectivo de un receptor alfa2-adrenérgico como la brimonidina,
 por ejemplo. Para un antagonista de receptores beta-adrenérgicos, se puede seleccionar un antagonista
 selectivo de β_1 o β_2 o β_3 , en función de la aplicación terapéutica apropiada. También se puede seleccionar un
 15 agonista muscarínico selectivo de un subtipo de receptor concreto, como M₁-M₅.

20 [0073] El inhibidor de la PDE 1 puede administrarse en forma de composición oftálmica, que incluye una
 solución, crema o pomada oftálmica. La composición oftálmica puede incluir de manera adicional un agente
 reductor de la presión intraocular.

[0074] En otro ejemplo más, los Inhibidores de la PDE-1 dados a conocer pueden combinarse con una cantidad
 por debajo del umbral de un agente reductor de la presión intraocular que puede ser una solución oftálmica de
 bimatoprost, una solución oftálmica de tartrato de brimonidina o una solución oftálmica de tartrato de
 25 brimonidina/timolol maleato.

[0075] Además de los métodos anteriormente mencionados, también se ha descubierto de manera sorprendente
 que los inhibidores de la PDE1 resultan de utilidad para tratar la psicosis, por ejemplo, cualquier afección
 caracterizada por síntomas psicóticos como alucinaciones, delirios paranoides o extravagantes, o habla y
 pensamiento desorganizados, como por ejemplo la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno
 esquizofreniforme, el trastorno psicótico, el trastorno delirante y la manía, como en episodios maniacos agudos y
 30 trastorno bipolar. Sin pretender adherirse a ninguna teoría, se cree que los fármacos antipsicóticos típicos y
 atípicos como la clozapina presentan principalmente su actividad antagonística en el receptor de dopamina D2.
 Sin embargo, los inhibidores de la PDE1 actúan principalmente para mejorar la señalización en el receptor de
 dopamina D1. Al mejorar la señalización del receptor D1, los inhibidores de la PDE1 pueden aumentar la función
 35 del receptor NMDA en diversas regiones cerebrales, como por ejemplo en las neuronas del *nucleus accumbens* y
 en la corteza prefrontal. Esta mejora de la función puede verse, por ejemplo, en receptores de NMDA que
 contienen la subunidad NR2B y puede producirse, por ejemplo, mediante la activación de la familia de quinasas
 Src y de la proteína quinasa A.

40 [0076] Por tanto, los compuestos de la invención pueden usarse en un nuevo método de tratamiento de la
 psicosis, como por ejemplo la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme,
 el trastorno psicótico, el trastorno delirante y la manía, como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar,
 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Inhibidor de la Invencción de la
 45 fosfodiesterasa-I (PDE1), en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesite.

[0077] Los Inhibidores de la PDE 1 pueden usarse en los métodos anteriores de tratamiento de la profilaxis como
 único agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para su administración conjunta con
 otros agentes activos. Por tanto, se da a conocer un método de tratamiento de la psicosis, como por ejemplo la
 esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico, el trastorno
 50 delirante o la manía, que comprende la administración simultánea, secuencial o contemporánea de cantidades
 terapéuticamente eficaces de:

(i) un Inhibidor de la invención de la PDE 1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y

55 (ii) un antipsicótico, por ejemplo

antipsicóticos típicos, por ejemplo

butirofenonas, por ejemplo haloperidol (Haldol, Serenace),

droperidol (Droleptan);

60 fenotiazinas, por ejemplo clorpromazina (Thorazine, Largactil),

- flufenazina (Prolixin), perfenazina (Trilafon),
 proclorperazina (Compazine), tioridazina (Mellaril,
 Melleril), trifluoperazina (Stelazine), mesoridazina,
 periciazina, promazina, triflupromazina (Vesprin),
 5 levomepromazina (Nozinan), prometazina (Phenergan),
 pimozida (Orap);
 tioxantenos, por ejemplo clorprotixeno, flupentixol (Depixol, Fluanxol), tiotixeno (Navane), zuclopentixol
 (Clopixol, Acuphase);
 antipsicóticos atípicos, por ejemplo
 10 clozapina (Clozaril), olanzapina (Zyprexa), risperidona (Risperdal), quetiapina (Seroquel), ziprasidona
 (Geodon), amisulprida (Solian), paliperidona (Invega), aripiprazol (Abilify), bifeprunox; norclozapina,

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable a un paciente que los necesite.

[0078] En una forma de realización concreta, los Compuestos de la Invención resultan particularmente de utilidad para el tratamiento o profilaxis de la esquizofrenia.

- 15 **[0079]** Los Compuestos de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, resultan particularmente de utilidad para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la narcolepsia, el glaucoma y la disfunción sexual femenina.

- 20 **[0080]** También se da a conocer un método de alargamiento o mejora del crecimiento de las pestañas mediante la administración de una cantidad eficaz de un análogo de prostaglandina, como por ejemplo bimatoprost, de manera concomitante, simultánea o secuencial con una cantidad eficaz de un inhibidor de la Invención de la PDE1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, al ojo de un paciente que lo necesite.

- 25 **[0081]** También se da a conocer un método para el tratamiento o profilaxis de un traumatismo craneoencefálico que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la invención de la PDE1, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesite. El traumatismo craneoencefálico (TCE) abarca la lesión primaria así como la lesión secundaria, que incluye lesiones cerebrales tanto focales como difusas. Las lesiones secundarias son cascadas múltiples, paralelas, interdependientes y que interactúan entre sí de reacciones biológicas que se derivan de procesos subcelulares independientes (por ejemplo, toxicidad debido a especies reactivas de oxígeno, sobreestimulación de receptores de glutamato, flujo
 30 excesivo de calcio y regulación por incremento inflamatoria) que vienen provocados o exacerbados por la respuesta inflamatoria y el progreso tras la lesión inicial (primaria). Se cree que la homeostasis anormal del calcio es un componente crucial de la progresión de la lesión secundaria tanto en la materia gris como en la sustancia blanca. Para una revisión del TCE, véase Park *et al.*, *CMAJ* (2008) 178(9):1163-1170, al cual se remite al destinatario experto en la materia. Los estudios han demostrado que la cascada de señalización de AMPc-PKA se regula por disminución tras el TCE y que el tratamiento de inhibidores de la PDE IV como rolipram para
 35 aumentar o restaurar el nivel de AMPc mejora los resultados hispatológicos y disminuye la inflamación tras el TCE. Como el Compuesto de la presente invención es un inhibidor de la PDE1, se cree que estos compuestos también resultan de utilidad para el tratamiento del TCE, por ejemplo al restaurar el nivel de AMPc y/o la homeostasis del calcio tras el traumatismo craneoencefálico.

[0082] La presente invención también proporciona

- 40 (i) un Compuesto de la Invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en cualquier método o en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente en la presente memoria,
 45 (ii) el uso de un Compuesto de la Invención, anteriormente descrito en la presente memoria, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la elaboración de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente en la presente memoria,

- (iii) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- 5 (iv) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente en la presente memoria.
- 10 **[0083]** Por tanto, la invención proporciona el uso de un Compuesto de la Invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o un Compuesto de la Invención en forma de composición farmacéutica, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o
- 15 tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos de la movilidad inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro de las facultades cognitivas, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o drogadicción; enfermedad cerebrovascular, ictus, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades
- 20 autoinmunitarias e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea asociada al ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, hemorragia uterina anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia del endometrio o carcinoma inducido por estrógenos; y/o cualquier enfermedad o afección caracterizada por unos niveles bajos de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización del AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o por una disminución de la actividad de
- 25 señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que pueda mejorarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona.
- [0084]** La invención también proporciona el uso de un Compuesto de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento
- 30 profiláctico de:
- a) glaucoma o presión intraocular elevada,
- 35 b) psicosis, como por ejemplo cualquier enfermedad caracterizada por síntomas psicóticos como alucinaciones, delirios paranoides o extravagantes o habla y pensamiento desorganizados, como por ejemplo la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico, el trastorno delirante y la manía, como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar, o
- 40 c) traumatismo craneoencefálico.
- [0085]** La frase «Compuestos de la Invención» o «Inhibidores de la Invención de la PDE 1» abarca cualquiera y la totalidad de los compuestos reivindicados.
- 45 **[0086]** Las palabras «tratamiento» y «tratar» deben entenderse de manera acorde como que abarcan la profilaxis y el tratamiento o mejora de los síntomas de la enfermedad, así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.
- [0087]** Para los métodos de tratamiento, la palabra «cantidad eficaz» pretende abarcar una cantidad
- 50 terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad o trastorno específico.
- [0088]** La expresión «hipertensión pulmonar» pretende abarcar la hipertensión arterial pulmonar.
- [0089]** La expresión «paciente» incluye un paciente humano o no humano (es decir, animal). En una forma de
- 55 realización concreta, la invención abarca tanto humanos como no humanos. En otra forma de realización, la invención abarca no humanos. En otra forma de realización, la expresión abarca humanos.
- [0090]** La expresión «que comprende(n)» como se usa en la presente exposición pretende ser abierta y no excluye elementos adicionales no enumerados ni las etapas del método.
- 60 **[0091]** Los Compuestos de la Invención resultan en particular de utilidad para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la narcolepsia y la disfunción sexual femenina.

[0092] Los Compuestos de la Invención, como se han descrito anteriormente en la presente memoria, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, pueden usarse como único agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para su administración conjunta con otros agentes activos. Por ejemplo, como los Compuestos de la Invención potencian la actividad de los agonistas de D1, como la dopamina, pueden administrarse de manera simultánea, secuencial o contemporánea con medicaciones dopaminérgicas convencionales, como la levodopa y auxiliares de levodopa (carbidopa, inhibidores de la COMT, inhibidores de la MAO-B), agonistas de dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo en el tratamiento de un paciente que tenga la enfermedad de Parkinson. Asimismo, los nuevos inhibidores de la PDE 1, por ejemplo como se han descrito en la presente memoria, también pueden administrarse en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas para mejorar la eficacia de la terapia hormonal sustitutiva o el tratamiento de la hiperplasia del endometrio o carcinoma inducido por estrógenos.

[0093] Las dosis empleadas en la puesta en práctica de la invención variarán, por supuesto, en función de, por ejemplo, la enfermedad o afección concreta que vaya a tratarse, el Compuesto de la Invención concreto usado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Los Compuestos de la Invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, incluida la vía oral, parenteral, transdérmica o por inhalación, pero preferiblemente se administran por vía oral. En general, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades como se ha expuesto anteriormente en la presente memoria, se obtendrán resultados satisfactorios en la administración por vía oral con dosis del orden de alrededor de 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos de mayor tamaño, como por ejemplo humanos, una dosis diaria indicada para la administración por vía oral se encontrará, en consecuencia, en el intervalo de entre alrededor de 0,75 y 150 mg, administrada de manera conveniente una vez, o en dosis divididas 2 a 4 veces, a diario o en forma de liberación prolongada. Por tanto, las formas de dosis unitaria para la administración por vía oral pueden comprender, por ejemplo, entre alrededor de 0,2 y 75 o 150 mg, por ejemplo entre alrededor de 0,2 o 2,0 y 50, 75 o 100 mg de un Compuesto de la Invención, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para este.

[0094] Las composiciones farmacéuticas que comprenden Compuestos de la Invención pueden prepararse por medio de diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

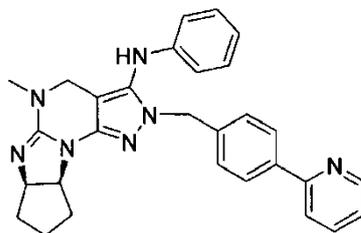
EJEMPLOS

[0095] Los métodos sintéticos para diversos Compuestos de la Presente Invención se ilustran a continuación. Otros compuestos de la Invención y sus sales pueden elaborarse por medio de los métodos descritos similarmente más adelante y/o por medio de métodos similares a los generalmente descritos en la descripción detallada y por medio de métodos conocidos en la técnica química.

EJEMPLO 1

(6aR,9aS)-2,4,5,6a,7,8,9,9a-octahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

[0096]

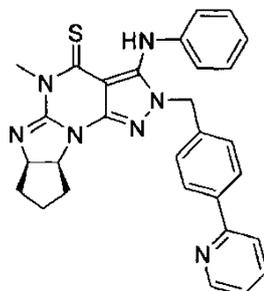


[0097] Se disuelve (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (26,9 mg, 0,055 mmol) en 1 mL de THF anhidro y después se añade gota a gota 400 uL de DIBAL-H 1,5 M en tolueno. Después de que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente por la noche, se añade a la disolución 800 uL adicionales de DIBAL-H 1,5 M. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se enfría con una solución acuosa de NH₄Cl. Tras el análisis habitual, la mezcla se purifica mediante una HPLC semipreparativa para obtener 3,0 mg de producto puro en forma de sólidos blancos. EM (ESI) m/z 476,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2

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

[0098]

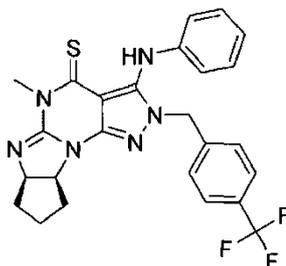


[0099] Se colocan (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (36,1 mg, 0,055 mmol) y P₄S₁₀ en un vial para microondas de Biotage y después se añade 1 mL de piridina. La mezcla de reacción se calienta en un microondas a 150 °C durante 2,5 h. Se retira la piridina sometida a alto vacío. El producto en bruto obtenido se purifica mediante una HPLC semipreparativa para obtener 3,2 mg de producto puro en forma de sólidos de color amarillo pálido. EM (ESI) m/z 506,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 3

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

[0100]

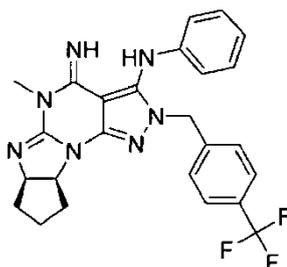


[0101] Se colocan (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (100 mg, 0,21 mmol) y P₄S₁₀ (159 mg, 0,36 mmol) en un vial para microondas de Biotage y después se añaden 3 mL de dioxano. La mezcla de reacción se calienta en un microondas a 150 °C durante 3 h. Se retira el disolvente sometido a alto vacío. El producto en bruto obtenido se purifica mediante una HPLC semipreparativa para obtener 61 mg de producto puro en forma de sólidos de color amarillo pálido (rendimiento: 59 %). EM (ESI) m/z 497,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 4

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

[0102]

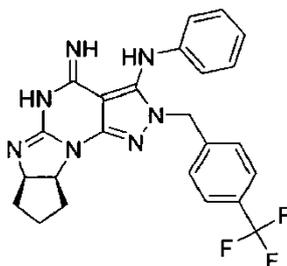


5 **[0103]** Se colocan (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-tiona (18,2 mg, 0,037 mmol) y HgCl₂ (20,1 mg, 0,074 mmol) en un vial para microondas de Biotage y después se añaden 0,5 mL de 7N de amoniaco en metanol. La mezcla de reacción se calienta en un microondas a 110 °C durante 3 h y después se filtra para retirar los sólidos. El filtrado obtenido se evapora hasta sequedad y después se purifica mediante una HPLC semipreparativa para obtener 7,0 mg de producto puro en forma de sólidos blancos. EM (ESI) m/z 480,2 [M+H]⁺.

10 EJEMPLO 5

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-3-(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

[0104]

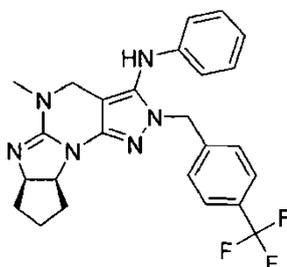


15 **[0105]** El procedimiento sintético de este compuesto es el mismo que el del **EJEMPLO 4**. Se obtiene (6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-3-(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina (5,0 mg) en forma de producto secundario (sólido blanco). EM (ESI) m/z 466,2 [M+H]⁺.

20 EJEMPLO 6

(6aR,9aS)-2,4,5,6a,7,8,9,9a-octahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

[0106]

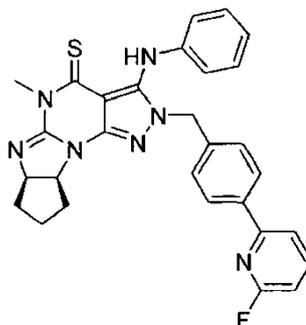


30 **[0107]** El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1**, donde se usa (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. EM (ESI) m/z 467,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 7

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(6-fluoropiridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidín-4(2H)-tiona

5 [0108]

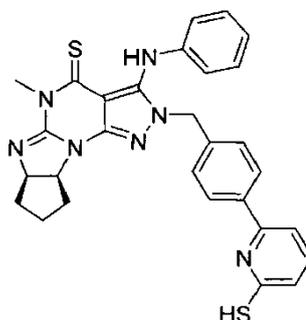


10 [0109] El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 2**, donde se usa (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(6-fluoropiridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidín-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidín-4(2H)-ona. EM (ESI) m/z 524,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 8

15 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(6-mercapto-piridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidín-4(2H)-tiona

[0110]



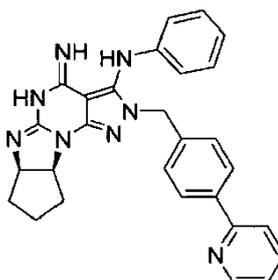
20

[0111] El procedimiento sintético de este compuesto es el mismo que el del **EJEMPLO 7**. Se obtiene (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(6-mercapto-piridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidín-4(2H)-tiona como el producto principal de la reacción. EM (ESI) m/z 538,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-3-(fenilamino)-2-((4-piridín-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

30 [0112]

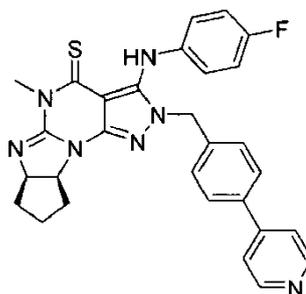


[0113] El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 4**, donde se usa (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-tiona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-tiona. EM (ESI) m/z 475,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 10

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

[0114]

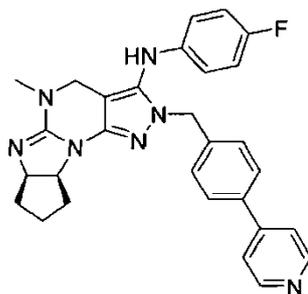


[0115] El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 2**, donde se usa (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-((4-piridin-4-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. EM (ESI) m/z 524,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 11

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-5-metil-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-((4-piridin-4-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

[0116]



[0117] El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1**, donde se usa (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-((4-piridin-4-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. EM (ESI) m/z 494,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 12

Medición de la inhibición de la PDE1B *in vitro* mediante el Kit de ensayo de fosfodiesterasa de IMAP

[0118] La fosfodiesterasa 1B (PDE1B) es una enzima fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que convierte la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) en 5'-guanosina monofosfato (5'-GMP). La PDE1B también puede convertir un sustrato de GMPc modificado, como la molécula fluorescente GMPc-fluoresceína, en la GMP-fluoresceína correspondiente. La generación de GMP-fluoresceína a partir de GMPc-fluoresceína se puede

cuantificar por medio de, por ejemplo, el reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

[0119] En pocas palabras, el reactivo IMAP se une con alta afinidad al 5'-fosfato libre que se encuentra en la GMP-fluoresceína y no en la GMPc-fluoresceína. El complejo resultante de GMP-fluoresceína e IMAP es grande con respecto a la GMPc-fluoresceína. Los fluoróforos de poco tamaño que están unidos en un complejo grande y de volteo lento pueden diferenciarse de los fluoróforos no unidos porque los fotones que emiten a medida que dan respuesta fluorescente conservan la misma polaridad que la de los fotones usados para excitar la fluorescencia.

[0120] En el ensayo de fosfodiesterasas, la GMPc-fluoresceína, que no puede unirse a IMAP, y por tanto conserva una pequeña polarización de fluorescencia, se convierte en GMP-fluoresceína que, cuando se une a IMAP, produce un gran aumento de la polarización de fluorescencia (Δmp). Por tanto, la inhibición de la fosfodiesterasa se detecta como una disminución de Δmp .

Ensayo enzimático

[0121] Materiales: todas las sustancias químicas están disponibles de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), excepto los reactivos IMAP (tampón de reacción, tampón de unión, FL-GMP y nanopartículas IMAP), que están disponibles de Molecular Devices (Sunnyvale, CA).

[0122] Ensayo: se reconstituye la fosfodiesterasa 3',5' específica de nucleótidos cíclicos de cerebro bovino (Sigma, St. Louis, MO) con glicerol al 50 % a 2,5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 1,0 μ mol de 3',5'-AMPc a 5'-AMP por min a pH 7,5 a 30 °C. Se añade una parte de enzima a un tampón de reacción de 1999 partes (CaCl₂ 30 μ M, 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), Tris-HCl 10mM pH 7,2, MgCl₂ 10mM, BSA al 0,1 %, NaN₃ al 0,05 %) para producir una concentración final de 1,25 mU/ml. Se añaden 99 μ l de solución enzimática diluida en cada pocillo en una placa de poliestireno de 96 pocillos de fondo plano a los que se añade 1 μ l de compuesto de ensayo disuelto en DMSO al 100 %. Los compuestos se mezclan y preincuban con la enzima durante 10 min a temperatura ambiente.

[0123] La reacción de conversión de FL-GMP se inicia al combinar una mezcla de 4 partes de enzima e inhibidor con una parte de solución de sustrato (0,225 μ M) en una placa de microtitulación de 384 pocillos. La reacción se incuba a oscuras a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se detiene mediante la adición de 60 μ l de reactivo de unión (dilución 1:400 de nanopartículas IMAP en tampón de unión complementado con dilución 1:1800 de antiespumante) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que se lleve a cabo por completo la unión a IMAP, y después se coloca en un lector multimodal de microplacas Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de fluorescencia (Δmp).

[0124] Una disminución de la concentración de GMP, medida como disminución de Δmp , indica la inhibición de la actividad PDE. Los valores de CI₅₀ se determinan al medir la actividad enzimática en presencia de 8 a 16 concentraciones de compuesto que oscilan entre 0,0037 nM y 80 000 nM y representar después la concentración de fármaco frente a Δmp , lo que permite que los valores de CI₅₀ se calculen por medio de *software* de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, MA).

[0125] Los Compuestos de la Invención pueden seleccionarse y probarse en un ensayo como el descrito o el descrito de manera similar en la presente memoria para la actividad inhibitoria de la PDE1. En general, los compuestos de ejemplo de la invención presentan valores de CI₅₀ inferiores a 1 μ M, algunos inferiores a 250nM, algunos inferiores a 10nM, algunos inferiores a 1nM, algunos con actividades PDE1A, por ejemplo los Compuestos de los Ejemplos 1 y 2 presentan por lo general valores de CI₅₀ inferiores a 250 nM.

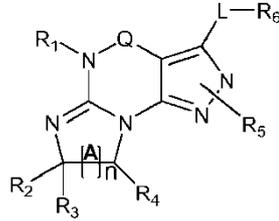
Ejemplo 13

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

[0126] El efecto de los inhibidores de la PDE1 en la respuesta de lordosis de ratas hembra puede medirse como se describe en Mani, *et al.*, *Science* (2000) 287: 1053. Ratas silvestres sometidas a ovariectomía y canuladas se ceban con 2 μ g de estrógeno seguido 24 horas más tarde de una inyección intracerebroventricular (icv) de progesterona (2 μ g), inhibidores de la presente invención de la PDE1 (0,1mg, 1,0mg o 2,5mg) o vehículo de aceite de sésamo (control). Se somete a prueba la respuesta de lordosis de las ratas en presencia de ratas macho. La respuesta de lordosis se cuantifica por el cociente de lordosis (LQ = número de lordosis/ 10 montadas x 100).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I



Fórmula I

5 donde

(i) Q es C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;

(ii) L es un enlace simple, -N(H)-, -CH₂;

10 (iii) R₁ es H o C₁₋₄ alquilo;

R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un enlace de di, tri o tetrametileno;

(iv) R₅ es

a) -D-E-F, donde:

15 D es C₁₋₄ alquileno;

E es arileno;

F es haloC₁₋₄alquilo o heteroarilo;

donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos por uno o más halo, C₁₋₄alquilo o haloC₁₋₄alquilo

20 (v) R₆ es

arilo

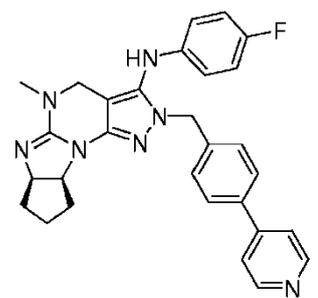
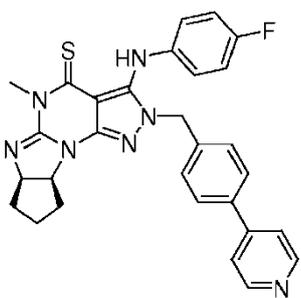
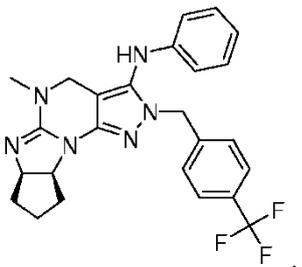
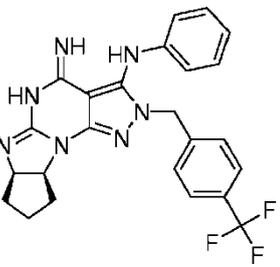
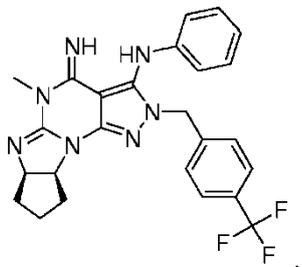
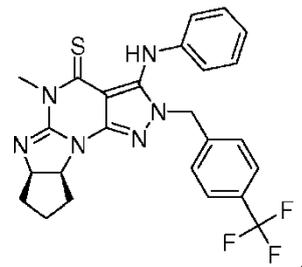
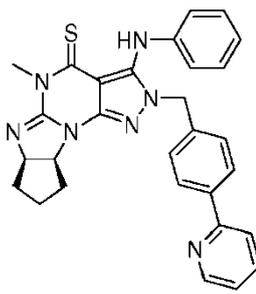
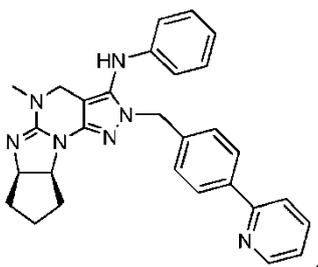
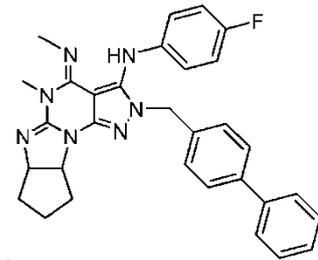
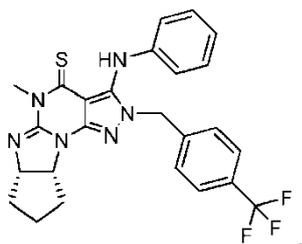
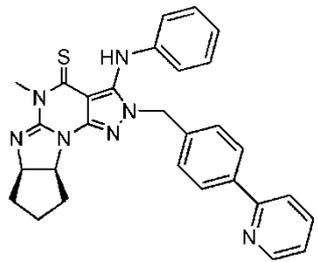
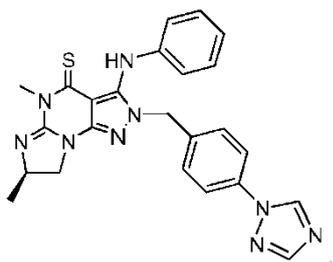
opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo o C₁₋₆alcoxi,

(vi) n = 0;

25 (vii) R₂₀ es H, C₁₋₄alquilo o C₃₋₇cicloalquilo,

en forma libre o de sal.

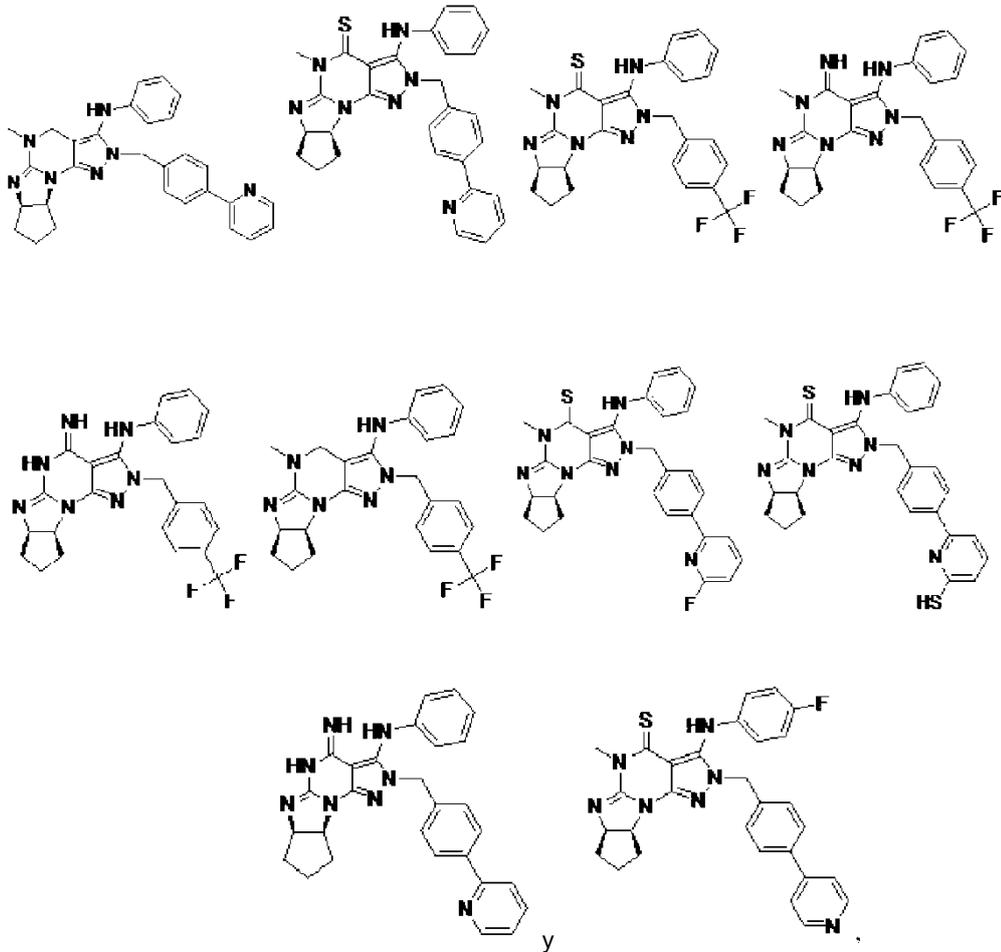
2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre cualquiera de los siguientes:



en forma libre o de sal.

- 5
3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1,2 o 12-18 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1,2 o 12-18, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las siguientes afecciones: enfermedad de Parkinson, piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos de la movilidad inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro de las facultades cognitivas, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o drogadicción; enfermedad cerebrovascular, ictus, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea asociada al ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, cáncer, hipotiroidismo, hiperplasia del endometrio o carcinoma inducido por estrógenos.
- 15
5. Compuesto para el uso según la reivindicación 4, donde la afección es enfermedad de Parkinson, deterioro de las facultades cognitivas o narcolepsia.
- 20
6. Compuesto para el uso según la reivindicación 5 para tratar la narcolepsia que comprende además la administración de un compuesto o compuestos seleccionados de entre estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepresivos y gamma-hidroxibutirato a un paciente que los necesite.
- 25
7. Compuesto para el uso según la reivindicación 4, donde dicha afección es disfunción sexual femenina, que comprende además opcionalmente la administración de un compuesto o compuestos seleccionados de entre un grupo que consiste en estradiol, estriol, ésteres de estradiol, progesterona y progestinas a una paciente que los necesite.
- 30
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1,2 o 12-18, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo compatible oftálmicamente para el ojo para su uso en un método de tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada.
- 35
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1,2 o 12-18, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento de la psicosis, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico, el trastorno delirante y la manía, como en episodios maníacos agudos y trastorno bipolar.
- 40
10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1,2 o 12-18, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de tratamiento del traumatismo craneoencefálico.
- 45
11. Análogo de prostaglandina para ser administrado de manera concomitante, simultánea o secuencial con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1,2 o 12-18, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método de alargamiento o mejora del crecimiento de las pestañas.
12. Compuesto según la reivindicación 1, donde L es -N(H)- and R₆ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxí o C₁₋₆alcoxi, en forma libre o de sal.
- 50
13. Compuesto según la reivindicación 1 o 12 donde R₅ es -D-E-F y D es metileno, E es fenileno y F es heteroarilo opcionalmente sustituidos por uno o más halo, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, en forma libre o de sal.
- 55
14. Compuesto según la reivindicación 12, donde R₅ es -D-E-F y
- D es metileno,
- E es fenileno y
- 60
- F es
- heteroarilo,
- en forma libre o de sal.

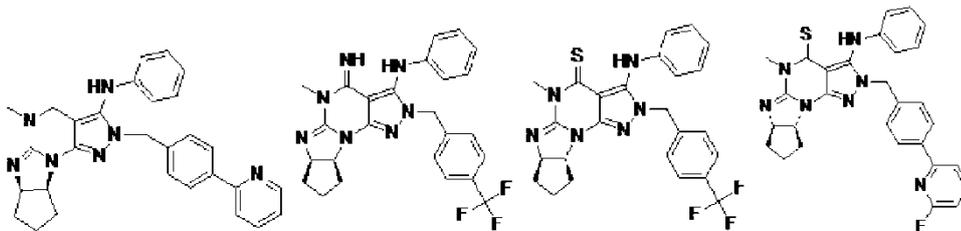
15. Compuesto según la reivindicación 1 o 12 donde R₅ es -D-E-F y D es metileno, E es fenileno, F es piridilo, en forma libre o de sal.
16. Compuesto según la reivindicación 1 o 12 donde R₅ es -D-E-F y D es metileno, E es fenileno, F es haloC₁₋₄alquilo, en forma libre o de sal.
17. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2 seleccionado de entre cualquiera de los siguientes:



en forma libre o de sal.

10

18. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 seleccionado de entre cualquiera de los siguientes:



15

en forma libre o de sal.