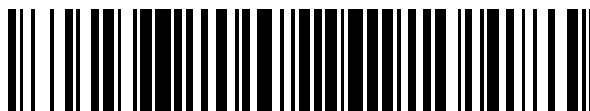


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 238**

51 Int. Cl.:

A01N 43/56	(2006.01) A61P 9/04	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 15/00	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	
A61P 25/16	(2006.01)	
A61P 25/18	(2006.01)	
A61P 25/22	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 37/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2008 PCT/US2008/013410**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09073210**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2008 E 08856780 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2240028**

54 Título: **Derivados de pirazolopirimidin-4,6-diona y su uso como producto farmacéutico**

30 Prioridad:

06.12.2007 US 12045

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

31.10.2016

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**LI, PENG;
ZHAO, JUN y
ZHENG, HAILIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 588 238 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

Derivados de pirazolopirimidin-4,6-diona y su uso como producto farmacéutico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de 1- o 2- o 7-(sustituidos)-3-(opcionalmente hetero)arilamino-[1H,2H]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, procedimientos para la producción de los mismos, su uso como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Son de particular interés nuevos compuestos útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que implican trastornos de la vía intracelular del receptor de dopamina D1, tales como la enfermedad de Parkinson, depresión, narcolepsia y deterioro de la función cognitiva, por ejemplo, en la esquizofrenia o trastornos que pueden mejorarse a través de una vía de señalización de la progesterona potenciada, por ejemplo, la disfunción sexual femenina.

15

Antecedentes de la invención

Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDE) pero solamente las PDE de la Familia I, las denominadas fosfodiesterasas dependientes de Ca^{2+} -calmodulina (CaM-PDE), han demostrado mediar las vías de señalización tanto del calcio como de nucleótidos cíclicos (por ejemplo, AMPc y GMPc). Los tres genes de CaM-PDE conocidos, PDE1A, PDE1B, y PDE1C, se expresan todos en tejido del sistema nervioso central. El PDE1A se expresa en el cerebro, con niveles mayores de expresión en las capas CA1 a CA3 del hipocampo y el cerebelo y a un nivel menor en el cuerpo estriado. El PDE1A también se expresa en el pulmón y en el corazón. El PDE1B se expresa de forma predominante en el cuerpo estriado, en el giro dentado, en el tracto olfativo y en el cerebelo, y su expresión se correlaciona con regiones cerebrales que tienen altos niveles de inervación dopaminérgica. Si bien el PDE1B se expresa principalmente en el sistema nervioso central, se puede detectar en el corazón. El PDE1C se expresa principalmente en el epitelio olfativo, en células granulosas del cerebelo, y en el cuerpo estriado. El PDE1C también se expresa en el corazón y en el músculo vascular liso.

20

25

Las fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos disminuyen la señalización intracelular de AMPc y GMPc hidrolizando estos nucleótidos cíclicos a sus respectivos 5'-monofosfatos (5'AMP y 5'GMP) inactivos. Las CaM-PDE desempeñan un papel crítico en la mediación de la transducción de señales en células cerebrales, particularmente dentro de una zona del cerebro que se conoce como ganglios basales o cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato tipo-NMDA y/o la activación del receptor de dopamina D2 da como resultado un aumento de las concentraciones de calcio intracelular, lo que conduce a la activación de efectores tales como la cinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y la calcineurina, y a la activación de las CaM-PDE, dando como resultado una reducción del AMPc y el GMPc. La activación del receptor de dopamina D1, por otro lado, conduce a la activación de las nucleótido ciclasas, dando como resultado un aumento del AMPc y el GMPc. Estos nucleótidos cíclicos, a su vez, activan la proteína cinasa A (PKA; proteína cinasa dependiente del AMPc) y/o la proteína cinasa G (PKG; proteína cinasa dependiente del GMPc) que fosforilan elementos de la vía de transducción de señales corriente abajo tales como la DARPP-32 (dopamina y fosfoproteína regulada por el AMPc) y la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB). La DARPP-32 fosforilada, a su vez, inhibe la actividad de la proteína fosfatasa-1 (PP-1) aumentando de ese modo el estado de fosforilación de proteínas sustrato tales como el receptor de progesterona (PR), que conduce a la inducción de respuestas fisiológicas. Estudios en roedores han sugerido que la inducción de la síntesis de AMPc y GMPc a través de la activación del receptor de dopamina D1 o de progesterona potencia la señalización de la progesterona asociada a diversas respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis asociada a la receptividad al apareamiento en algunos roedores. Véase Mani, et al., *Science* (2000) 287: 1053.

30

35

40

45

Por tanto, las CaM-PDE pueden influir en las vías de señalización reguladas por dopamina y en otras vías de señalización intracelulares en los ganglios basales (cuerpo estriado), que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, las vías de señalización intracelular de óxido nítrico, noradrenérgicas, de neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, el receptor NMDA, el receptor AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, el receptor A2A), receptor canabinoideo, péptido natriurético (por ejemplo, el ANP, el BNP, el CNP), DARPP-32, y endorfina.

50

La actividad fosfodiesterasa (PDE), en particular, la actividad fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en el tejido cerebral como regulador de la actividad locomotora y el aprendizaje y la memoria. La PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelulares, preferentemente en el sistema nervioso, que incluyen aunque no se limitan a las mismas, la vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgica, de neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, el receptor NMDA, el receptor AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, el receptor A2A), receptor canabinoideo, péptido natriurético (por ejemplo, el ANP, el BNP, el CNP), endorfina y la vía de señalización de la progesterona. Por ejemplo, la inhibición de la PDE1B debe actuar potenciando el efecto de un agonista de dopamina D1 protegiendo el GMPc y AMPc de la degradación, y debe inhibir análogamente las vías de señalización del receptor de dopamina D2, inhibiendo la actividad PDE1. La elevación crónica de los niveles intracelulares de calcio está ligada a la muerte celular en numerosos trastornos, particularmente en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington y en trastornos del sistema circulatorio que conducen a la ictus y al infarto de

60

65

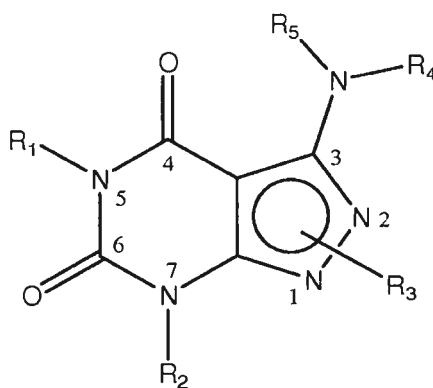
miocardio. Los inhibidores de la PDE1 son, por tanto, potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de la señalización del receptor de dopamina D1, tal como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, la depresión, la narcolepsia y la disfunción cognitiva. Los inhibidores de la PDE1 también son útiles en enfermedades que se pueden aliviar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona tal como la disfunción sexual femenina.

Existe, por tanto, la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la actividad PDE1, especialmente la actividad PDE1B.

10 Sumario de la invención

La invención proporciona compuestos nuevos que, de modo sorprendente, se ha encontrado que inhiben selectivamente la actividad fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, la actividad PDE1A, PDE1B y PDE1C, especialmente la actividad PDE1B.

De acuerdo con un primer aspecto la invención proporciona unos derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H, 7H)-diona de fórmula Q



Fórmula Q

20 en la que

- (i) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);
 (ii) R₂ es

25 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetil propilo), cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con uno o más amino (por ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo), heterocicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, alquiamino C₀₋₆alquilo C₀₋₆ (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo), o -G-J en el que:

35 G es alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, metileno);
 J es cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, (1-metilpirolidin-2-ilo));

(iii) R₃ es

40 D-E-F en el que

1. D es un enlace sencillo, alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, metileno) o arilalquileno C₁₋₆ (por ejemplo, bencileno o -CH₂C₆H₄-);
2. E es un alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, metileno, etileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o -C₆H₄-), alquilarileno C₁₋₆ (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), aminoalquileno C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-); y
3. F es heterocicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metil- piperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo;

- (iv) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo); y
 (v) R₅ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo), heteroarilo, arilo o bifeníl-4-ilmetilo;

5 en la que "arilo" o "arileno" son un hidrocarburo aromático, mono o bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo o un arilo o heteroarilo adicional; y "heteroarilo" es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, heteroarilo o heteroarileno que puede opcionalmente sustituirse con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo o carboxilo; en

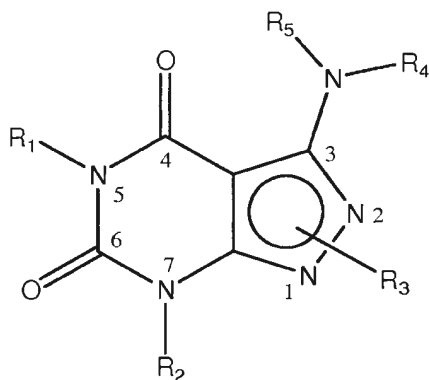
10 forma libre o salina.
 La invención también proporciona compuestos de Fórmula Q como sigue a continuación:

- 1.1. Fórmula Q en el que, R₁ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);
 1.2. Fórmula Q en el que, R₁ es metilo;
 15 1.3. Fórmula Q o cualquiera de 1.1-1.2, en el que R₂ es alquilo C₁₋₆;
 1.4. Fórmula 1.3 en el que, R₂ es isopropilo, isobutilo, 2.2-dimetilpropilo, o 2-metilbutilo;
 1.5. Fórmula 1.3 en el que, R₂ es isobutilo;
 1.6. Fórmula 1.3 en el que, R₂ es 2.2-dimetilpropilo;
 1.7. Fórmula Q en el que R₂ es cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con
 20 uno o más amino (por ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo;
 1.8. Fórmula 1.7 en el que R₂ es ciclopentilo o ciclohexilo;
 1.9. Fórmula 1.7 en el que R₂ es 2-aminociclopentilo;
 1.10. Fórmula 1.7 en el que R₂ es 2-aminociclohexilo;
 1.11. Fórmula Q o cualquiera de 1.1-1.3, en el que R₂ es heterocicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, pirrolidinilo, por
 25 ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-
 -metilpirrolidin-3-ilo;
 1.12. Fórmula 1.11, en el que R₂ es pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo);
 1.13. Fórmula 1.11, en el que R₂ es 1-metilpirrolidin-3-ilo;
 1.14. Fórmula Q o cualquiera de 1.1-1.3, en el que R₂ es alquilamino C₀₋₆alquilo C₀₋₆ (por ejemplo,
 30 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo);
 1.15. Fórmula 1.14, en el que R₂ es 2-(dimetilamino)etilo;
 1.16. Fórmula 1.14, en el que R₂ es 2-aminopropilo;
 1.17. Fórmula Q o cualquiera de 1.1-1.3, en el que R₂ es -G-J en el que G es metileno;
 1.18. Fórmula Q o cualquiera de 1.1-1.3 o 1.17, en el que J es oxetan-2-ilo, pirolidin-3-ilo, pirolidin-2-ilo;
 35 1.19. Fórmula Q o cualquiera de 1.1-1.3 o 1.17, en el que J es 1-metilpirrolidin-2-ilo;
 1.20. Cualquiera de las fórmulas precedentes, en las que D es alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, metileno);
 1.21. Fórmula 1.20, en el que D es metileno;
 1.22. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.19, en las que D es arilalquileno C₁₋₆;
 1.23. Fórmula 1.22, en el que D es bencileno;
 40 1.24. Cualquiera de las fórmulas precedentes, en las que E es alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, metileno o etileno);
 1.25. Fórmula 1.24, en el que E es metileno;
 1.26. Fórmula 1.24, en el que E es etileno;
 1.27. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.23, en las que E es aminoalquileno C₁₋₆ (por ejemplo,
 45 -CH₂N(H)-);
 1.28. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.23, en las que E es arileno (por ejemplo, fenileno o -C₆H₄-);
 1.29. Fórmula 1.28, en el que E es fenileno o -C₆H₄-;
 1.30. Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que F es pirrolidin-1-ilo;
 1.31. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, en las que F es pirrolidin-2-ilo;
 1.32. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, en las que F es 1-metilpirrolidin-2-ilo;
 50 1.33. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, en las que F es piperidin-2-ilo;
 1.34. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, en las que F es 1-metilpiperidin-2-ilo o 1-etilpiperidin-2-ilo;
 1.35. Cualquiera de las fórmulas precedentes, en el que R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo,
 pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo);
 1.36. Fórmula 1.35, en el que R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo
 55 o alcoxi C₁₋₆;
 1.37. Fórmula 1.35, en el que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
 1.38. Fórmula 1.35, en el que R₄ es fenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 2.4-diclorofenilo;
 1.39. Fórmula 1.35, en el que R₄ es heteroarilo;
 1.40. Fórmula 1.35, en el que R₄ es pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo;
 60 1.41. Fórmula 1.35, en el que R₄ es heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo)
 1.42. Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₅ es H;
 1.43. Fórmula Q o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.42, en las que R₅ es alquilo C₁₋₆;
 1.44. Un compuesto seleccionado entre cualquiera de los Ejemplos 15 o 18;
 1.45. Un compuesto del Ejemplo 15 a continuación
 65 1.46. Una cualquiera de las fórmulas precedentes en las que los compuestos inhiben la hidrólisis de cGMP
 mediado con fosfodiesterasa (por ejemplo, mediado con PDE1, especialmente mediado con PDE1B), por ejemplo,

con un Cl_{50} de menos de 1 μ M, preferentemente menos de preferentemente menos de 250 nM, preferentemente menos de 50 nM, más preferentemente menos de 25 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 19;

5 tales compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas precedentes que están en forma libre o salina.

En otra realización, los Compuestos de la Invención son derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H, 7H)-diona de fórmula Q-I



Fórmula Q-I

10

en la que

- 15 (i) R_1 es H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);
 (ii) R_3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetil propilo);
 (iii) R_3 es D-E-F en el que

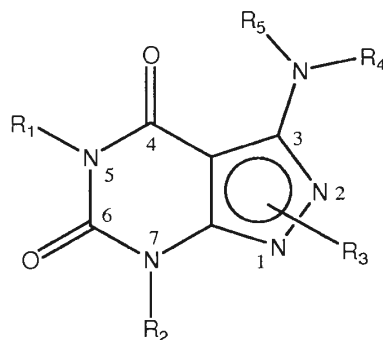
- 20 1. D es un enlace sencillo, alquileo C_{1-6} (por ejemplo, metileno), o arilalquileo C_{1-6} (por ejemplo, bencileno o $-CH_2C_6H_4-$);
 2. E es un alquileo C_{1-6} (por ejemplo, metileno, etileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o $-C_6H_4-$), alquilarileno C_{1-6} (por ejemplo, -bencileno- o $-CH_2C_6H_4-$), aminoalquileo C_{1-6} (por ejemplo, $-CH_2N(H)-$) o amino (por ejemplo, $-N(H)-$); y
 3. F se selecciona entre un grupo que consiste en piperidino, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo y 1-etilpiperidin-2-ilo;

25

- (iv) R_4 es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo C_{3-6} ; y
 (v) R_5 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, arilo, bifenil-4-ilmetilo;

30 en la que "arilo" o "arileno" es un hidrocarburo aromático mono o bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo, carboxilo o un arilo o heteroarilo adicional; y "heteroarilo" es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, heteroarilo o heteroarileno que puede opcionalmente sustituirse con alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , hidroxilo o carboxilo en forma libre o salina.

35 También se describe en el presente documento un Compuesto de Fórmula I



Fórmula I

en la que

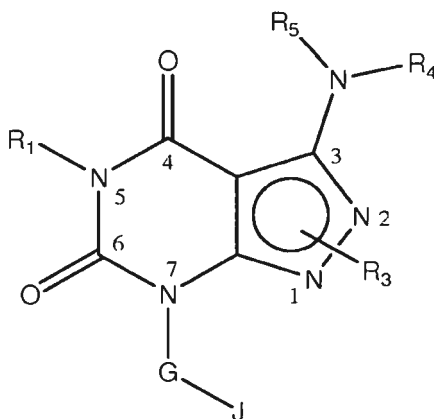
- (i) R₁ es H o alquilo (por ejemplo, metilo);
- 5 (ii) R₂ es alquilo (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), alquilaminoalquilo (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo), hidroxialquilo (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo), arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo) o alcoxiarilalquilo (por ejemplo, 4-metoxibencilo);
- (iii) R₃ es D-E-F en el que
- 10 1. D es un enlace sencillo, alquilenos (por ejemplo, metileno) o arilalquilenos (por ejemplo, bencileno o -CH₂C₆H₄-);
2. E es un alquilenos (por ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o -C₆H₄-), alquilarileno (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), aminoalquilenos (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-); y
- 15 3. F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirolidin-1-ilo), amino (por ejemplo, -NH₂), alcoxi C₁₋₄, o -O-haloalquilo (por ejemplo, -O-CF₃);
- 20 con la condición de que cuando -D-E- es un heteroarilalquilo o arilalquilo (por ejemplo, bencilo), F no sea arilo o heteroarilo.
- (iv) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo); y
- (v) R₅ es H, alquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo), heteroarilo, arilo, p-bencilarilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);
- 25

en la que "alq", "alquilo", "haloalquilo" o "alcoxi" se refiere a alquilo C₁₋₆ y "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆; en forma libre o salina.

30 También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula I como sigue a continuación:

- 2.1 Fórmula I en la que R₁ es metilo;
- 2.2 Fórmula I o 2.1 en la que R₂ es alquilo C₁₋₆;
- 2.3 Fórmula 2.2 en la que R₂ es isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, o 2-metilbutilo;
- 35 2.4 Fórmula I o 2.1 en la que R₂ es hidroxialquilo C₁₋₆;
- 2.5 Fórmula I o 2.1 en la que R₂ es 3-hidroxi-2-metilpropilo;
- 2.6 Fórmula I o 2.1 en la que R₂ es C₁₋₆ alcoxi-bencilo;
- 2.7 Fórmula 2.6 en la que R₂ es p-metoxibencilo;
- 2.8 Fórmula I o 2.1 en la que R₂ es cicloalquilo C₃₋₆;
- 40 2.9 Fórmula 2.8 en la que R₂ es ciclopentilo o ciclohexilo;
- 2.10 Fórmula I o 2.1 en la que R₂ es C₁₋₆ haloalquilo;
- 2.11 Fórmula 2.10 en la que R₂ es 2,2,2-trifluoroetilo;
- 2.12 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₃ es D-E-F y D es enlace sencillo, alquilenos (por ejemplo, metileno) o arilalquilenos (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-);
- 45 2.13 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₃ es D-E-F y D es alquilenos (por ejemplo, metileno);
- 2.14 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.11 en las que R₃ es D-E-F y D es metileno
- 2.15 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.11 en las que R₃ es D-E-F y D es bencileno;
- 2.16 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.15, en las que R₃ es D-E-F y E es alquilenos (por ejemplo, metileno o etinileno), arileno (por ejemplo, fenileno), alquilarileno (por ejemplo, -bencileno-), aminoalquilenos (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-);
- 50 2.17 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.16, en la que R₃ es D-E-F y E es alquilenos (por ejemplo, metileno o etinileno);
- 2.18 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.17, en las que R₃ es D-E-F y E es metileno;
- 2.19 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.17, en las que R₃ es D-E-F y E es etinileno;
- 55 2.20 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.17, en las que R₃ es D-E-F y E es aminoalquilenos (por ejemplo, -CH₂N(H)-);
- 2.21 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.20, en las que R₃ es D-E-F y F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirolidin-1-ilo), amina (por ejemplo, -NH₂), alcoxi (por ejemplo, metoxi) o -O-haloalquilo (-OCF₃);
- 60 2.22 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21, en las que R₃ es D-E-F y F es arilo (por ejemplo, fenilo);
- 2.23 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.22, en las que R₃ es D-E-F y F es fenilo;
- 2.24 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21, en las que R₃ es D-E-F y F es alcoxi (por ejemplo, metoxi) o -O-haloalquilo (por ejemplo, -OCF₃);
- 2.25 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21, o 2.24, en las que R₃ es D-E-F y F es metoxi;
- 65 2.26 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21 o 2.24, en las que R₃ es D-E-F y F es -OCF₃;
- 2.27 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21, en las que R₃ es D-E-F y F es -NH₂;

- 2.28 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21, en las que R₃ es D-E-F y F es heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo);
- 2.29 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21 o 2.28, en las que R₃ es D-E-F y F es pirrolidin-1-ilo;
- 2.30 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21, en las que R₃ es D-E-F y F es alquilo (por ejemplo, isobutilo);
- 5 2.31 Cualquiera de las fórmulas precedentes I-2.21 o 2.30, en las que R₃ es D-E-F y F es isobutilo;
- 2.32 Cualquiera de las fórmulas precedentes I o cualquiera de 2.1-2.31, en las que R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-il) o heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo);
- 2.33 Cualquiera de las fórmulas precedentes o cualquiera de 2.1-2.32, en las que R₄ es fenilo;
- 2.34 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₄ es heteroarilo;
- 10 2.35 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₄ es pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo;
- 2.36 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₄ es heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidin-3-il)
- 2.37 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₅ es H;
- 2.38 Un compuesto seleccionado entre los compuestos de los Ejemplos 7, 8, 9, 15, 16 y 17 a continuación; y/o
- 15 2.39 Una cualquiera de las fórmulas precedentes en las que los compuestos inhiben la hidrólisis del cGMP mediado con fosfodiesterasa (por ejemplo, mediado con PDE1, especialmente mediado con PDE1B), por ejemplo, con un Cl₅₀ de menos de 1 μM, preferentemente menos de 25 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 19; estando tales compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas precedentes en forma libre o salina.
- 20 También se describen en el presente documento derivados de pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6(5H,7H)-diona de fórmula Q-II



Fórmula Q-II

25 en la que

- (i) R₁ es H o alquilo (por ejemplo, metilo);
- (ii) G es un enlace sencillo o, alquileno (por ejemplo, metileno);
- 30 (iii) J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, pirolidin-3-ilo, pirolidin-2-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo (por ejemplo, (1-metilpirrolidin-2-ilo)); o
- G-J es

cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) sustituido con uno o más amino (por ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo),

35 heterocicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo,

cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, ciclopropilmetilo), aminoalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, 2-aminopropilo),

40 con la condición de que cuando G es un enlace sencillo, J no sea un cicloalquilo sin sustituir;

(iv) R₃ es

a) D-E-F en el que

- 45 1. D es un enlace sencillo, alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, metileno) o arilalquileno C₁₋₆ (por ejemplo, bencileno o -CH₂C₆H₄-);
2. E es un alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o

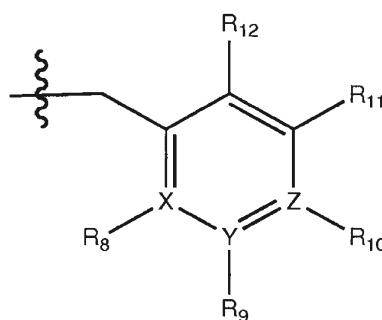
-C₆H₄-), alquilarileno C₁₋₆ (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), aminoalquileo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-); y

3. F es

5 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isobutilo, isopropilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, 1,2,4-triazolilo, imidazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, heterocicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 10 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo, amino (por ejemplo, -NH₂), alcoxi C₁₋₆, o -O-haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -O-CF₃),

15 b) R₃ es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo; o

c) R₃ se une a uno de los átomos de nitrógeno en la porción pirazolo de Fórmula II y es un resto de Fórmula A



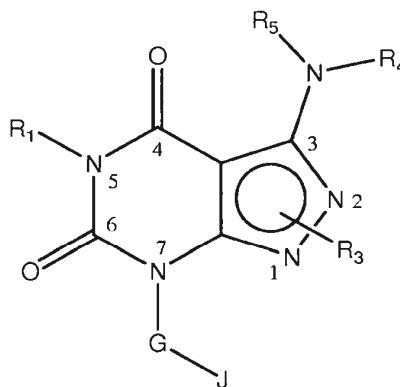
Fórmula A

20 en la que 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, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-il) o por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), alquil sulfonilo (por ejemplo, metil sulfonilo), arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (por ejemplo, metoxycarbonilo), aminocarbonilo; preferentemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo; con la condición de que cuando X, Y o X es nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no está presente;

25 (v) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F o Cl) o hidroxilo, heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo); y 30 (vi) R₅ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo), heteroarilo, arilo, p-bencilarilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo),

en el que "alq", "alquilo", "haloalquilo" o "alcoxi" se refiere a alquilo C₁₋₆ y "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆; in forma libre o salina.

35 También se describen en el presente documento derivados de pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6(5H, 7H)-diona de fórmula II



Fórmula II

en la que

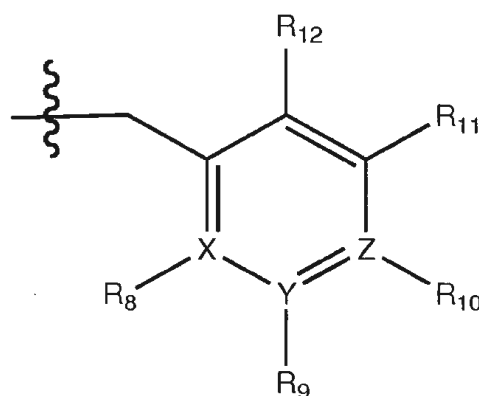
- (i) R₁ es H o alquilo (por ejemplo, metilo);
 (ii) G es un enlace sencillo o, alquileno (por ejemplo, metileno);
 (iii) J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo (por ejemplo, (1-metilpirolidin-2-ilo));
 con la condición de que cuando G es un enlace sencillo, J no sea cicloalquilo;
 (iv) R₃ es

a) D-E-F en el que

- D es un enlace sencillo, alquileno (por ejemplo, metileno), arilalquileno (por ejemplo, bencileno o -CH₂C₆H₄-);
- E es un alquileno (por ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o -C₆H₄-), alquilarileno (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), aminoalquileno (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-); y
- F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirolidin-1-ilo), amino (por ejemplo, -NH₂), alcoxi C₁₋₄, o -O-haloalquilo (por ejemplo, -O-CF₃);

b) R₃ es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo; o

c) R₃ se une a uno de los átomos de nitrógeno en la porción pirazolo de Fórmula II y es un resto de Fórmula A



Fórmula A

en la que 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, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), alquil sulfonilo (por ejemplo, metil sulfonilo), arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (por ejemplo, metoxycarbonilo), aminocarbonilo; preferentemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo; con la condición de que cuando X, Y o X es nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no está presente;

(v) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, piroliin-3-ilo); y

(vi) R₅ es H, alquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo), heteroarilo, arilo, p-bencilarilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

en la que "alq", "alquilo", "haloalquilo" o "alcoxi" se refiere a alquilo C₁₋₆ y "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆; en forma libre o salina.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula II como sigue a continuación:

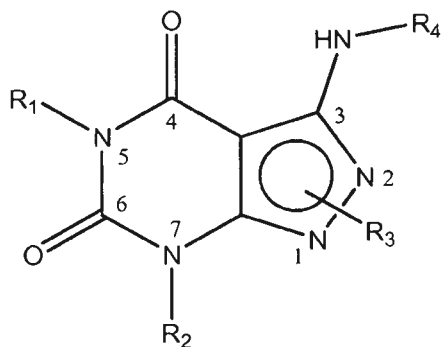
3.1 Fórmula II en la que R₁ es metilo;

3.2 Fórmula II o 3.1, en la que G es un enlace sencillo o alquileno (por ejemplo, metileno) y J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo (por ejemplo, (1-metilpirolidin-2-ilo));

- 3.3 Fórmula II o 3.1 o 3.2 en la que G es alquileo (por ejemplo, metileno);
- 3.4 Fórmula II o cualquiera de 3.1-3.3 en la que G es metileno;
- 3.5 Fórmula II o cualquiera de 3.1-3.4 en la que J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo (por ejemplo, 1-metilpirolidin-2-ilo);
- 5 3.6 Fórmula II o cualquiera de 3.1-3.5 en la que J es oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo;
- 3.7 Fórmula II o cualquiera de 3.1-3.5 en la que J es (1-metilpirolidin-2-ilo);
- 3.8 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₃ es D-E-F y D es un enlace sencillo, alquileo (por ejemplo, metileno), o arilalquileo (por ejemplo, -bencileno-);
- 3.9 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que D es alquileo (por ejemplo, metileno);
- 10 3.10 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.9 en las que R₃ es D-E-F y D es metileno
- 3.11 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.8 en las que R₃ es D-E-F y D es bencileno;
- 3.12 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.11 en las que R₃ es D-E-F y E es un alquileo (por ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o -C₆H₄-), alquilarileno (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), aminoalquileo (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-);
- 15 3.13 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.12, en las que R₃ es D-E-F y E es alquileo (por ejemplo, metileno o etinileno);
- 3.14 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.13, en las que R₃ es D-E-F y E es metileno;
- 3.15 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.13, en las que R₃ es D-E-F y E es etinileno;
- 3.16 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.12, en las que R₃ es D-E-F y E es aminoalquileo (por ejemplo, -CH₂N(H)-);
- 20 3.17 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.16, en las que R₃ es D-E-F y F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirolidin-1-ilo), amino (por ejemplo, -NH₂), alcoxi C₁₋₄ o -O-haloalquilo (por ejemplo, -O-CF₃);
- 3.18 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17, en las que R₃ es D-E-F y F es arilo (por ejemplo, fenilo);
- 25 3.19 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.18, en las que R₃ es D-E-F y F es fenilo;
- 3.20 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17, en las que R₃ es D-E-F y F es -O-alquilo (por ejemplo, metoxi) o -O-haloalquilo (por ejemplo, -OCF₃);
- 3.21 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17 o 3.20 en las que R₃ es D-E-F y F es metoxi;
- 3.22 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17 o 3.20, en las que R₃ es D-E-F y F es -OCF₃;
- 30 3.23 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17, en las que R₃ es D-E-F y F es -NH₂;
- 3.24 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17, en las que R₃ es D-E-F y F es heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirolidin-1-ilo);
- 3.25 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17 o 3.24, en la que R₃ es D-E-F y F es pirolidin-1-ilo;
- 35 3.26 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17, en la que R₃ es D-E-F y F es alquilo;
- 3.27 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.17 o 3.26, en la que F es isobutilo;
- 3.28 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.7 en la que R₃ es un resto de Fórmula A en la que R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es fenilo;
- 3.29 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.7 en las que R₃ es un resto de Fórmula A en la que R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es piridilo o tiadiazolilo;
- 40 3.30 Fórmula 3.29 en la que R₃ es un resto de Fórmula A en la que R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es 2-piridilo opcionalmente sustituido con flúor (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo);
- 3.31 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.7 o 3.28-3.30, en las que X, Y y Z son todos C
- 3.32 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.31, en las que R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, pirolidin-3-ilo);
- 45 3.33 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.32, en la que R₄ es fenilo;
- 3.34 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.31, en la que R₄ es heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo);
- 3.35 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.31 o 3.34, en la que R₄ es pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo;
- 3.36 Cualquiera de las fórmulas precedentes II-3.31 o 3.34, en la que R₄ es pirolidin-3-ilo;
- 50 3.37 Cualquiera de las fórmulas precedentes en las que R₅ es H;
- 3.38 Un compuesto seleccionado entre los compuestos de los Ejemplos 6, 12, 13 y 14 a continuación; y/o
- 3.39 Una cualquiera de las fórmulas precedentes en las que los compuestos inhiben la hidrólisis del cGMP mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B), por ejemplo, con un valor de Cl₅₀ de menos de 1 μM, preferentemente menos de 25 nM en un ensayo de PDE de reactivo de
- 55 partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 19;

tales compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas precedentes que están en forma libre o salina.

En otra realización más, los Compuestos de la Invención son compuestos de Fórmula Q-III en la que



Fórmula Q-III

5 en la que

(i) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

10

(ii) R₂ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo);

(iii) R₃ es

D-E-F en el que

15

1. D es un enlace sencillo, alquileo C₁₋₆ (por ejemplo, metileno), o arilC₆alquileo (por ejemplo, bencileno o -CH₂C₆H₄-);

20

2. E es un alquileo C₁₋₆ (por ejemplo, metileno, etileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o -C₆H₄-), alquilarileno C₁₋₆ (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), aminoalquileo C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-); y

3. F se selecciona entre un grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo y 1-etilpiperidin-2-ilo;

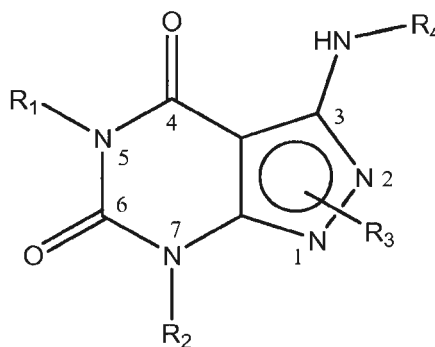
25

(iv) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F o Cl) o hidroxilo, heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-il) o heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo);

30

en la que "arilo" o "arileno" es un hidrocarburo aromático mono o bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxi o un arilo o heteroarilo adicional; y "heteroarilo" es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, heteroarilo o heteroarileno que puede opcionalmente sustituirse con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo o carboxi, en forma libre o salina.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula III en la que



Fórmula III

35

en la que

(i) R₁ es H o alquilo (por ejemplo, metilo);

5 (ii) R₂ es alquilo (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo);

(iii) R₃ es

a) D-E-F en el que

10

1. D es un enlace sencillo, alquileo (por ejemplo, metileno) o arilalquileo (por ejemplo, bencileno o -CH₂C₆H₄-);

15

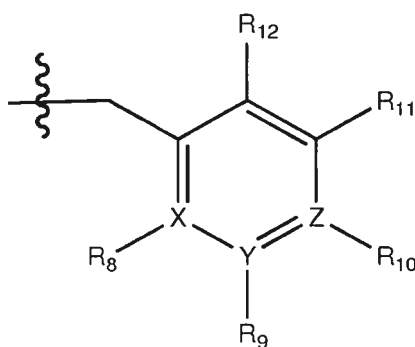
2. E es un alquileo (por ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o -C₆H₄-), alquilarileno (por ejemplo, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), aminoalquileo (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-); y

3. F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, pirolidin-1-ilo), amino (por ejemplo, -NH₂), alcoxi C₁₋₄ o -O-haloalquilo (por ejemplo, -O-CF₃);

20

b) R₃ es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo; o

c) R₃ se une a uno de los átomos de nitrógeno en la porción pirazolo de Fórmula I y es un resto de Fórmula A



Fórmula A

25

en la que 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, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazólilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), alquil sulfonilo (por ejemplo, metil sulfonilo), arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o heteroarilcarbonilo, alcoxi-carbonilo, (por ejemplo, metoxicarbonilo), aminocarbonilo; preferentemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo; con la condición de que cuando X, Y o X es nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no está presente;

30

35

(iv) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, pirolidin-3-ilo); con la condición de que cuando R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), y R₃ es un resto de Fórmula A, R₁₀ es un 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dimetilpirid-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirid-5-ilo o 1,2,4-triazolilo,

40

en la que "alq", "alquilo", "haloalquilo" o "alcoxi" se refiere a alquilo C₁₋₆ y "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆; en forma libre o salina.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula III como siguen a continuación:

45

4.1 Fórmula III en la que R₁ es metilo;

4.2 Fórmula III o 4.1 en la que R₂ es alquilo C₁₋₆;

4.3 Fórmula III, 4.1 o 4.2, en la que R₂ es isobutilo, 2,2-dimetil propilo, o 2-metilbutilo;

4.4 Fórmula III o cualquiera de 4.1-4.3, en las que R₂ es hidroxi alquilo C₁₋₆;

4.5 Fórmula III o cualquiera de 4.1-4.3, en las que R₂ es 3-hidroxi-2-metil propilo;

50

4.6 Fórmula III o 4.1 en la que R₂ es C₁₋₆ alcoxi-bencilo;

4.7 Fórmula 4.6 en la que R₂ es p-metoxibencilo;

- 4.8 Fórmula III o 4.1 en la que R₂ es cicloalquilo C₃₋₆;
- 4.9 Fórmula 4.8 en la que R₂ es ciclopentilo o ciclohexilo;
- 4.10 Fórmula III o 4.1 en la que R₂ es C₁₋₆ haloalquilo;
- 4.11 Fórmula 4.10 en la que R₂ es 2.2,2-trifluoroetilo;
- 5 4.12 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11, en las que R₃ es un resto de Fórmula A en la que R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es fenilo;
- 4.13 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.12, en las que R₃ es un resto de Fórmula A en la que R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es piridilo o tiadiazolilo;
- 10 4.14 Fórmula III o cualquiera de 4.1-4.13, en las que R₃ es un resto de Fórmula A en la que R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es 2-piridilo;
- 4.15 Fórmula III o cualquiera de 4.1-4.13, en las que R₃ es un resto de Fórmula A en la que R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es 4.6-dimetilpirid-2-ilo o 2-pirolinil
- 4.16 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.15, en las que X, Y y Z son todos C;
- 4.17 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16, en las que R₃ es D-E-F y D es un enlace sencillo, alquileo (por ejemplo, metileno) o arilalquileo (por ejemplo, -bencil-);
- 15 4.18 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.17, en las que R₃ es D-E-F y D es alquileo (por ejemplo, metileno);
- 4.19 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.18, en las que R₃ es D-E-F y D es metileno
- 20 4.20 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.16, en las que R₃ es D-E-F y D es bencileno;
- 4.21 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.20, en las que R₃ es D-E-F and E es alquileo (por ejemplo, metileno o etinileno), arileno (por ejemplo, fenileno), alquilarileno (por ejemplo, -bencileno-), aminoalquileo (por ejemplo, -CH₂N(H)-) o amino (por ejemplo, -N(H)-);
- 25 4.22 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.21, en las que R₃ es D-E-F y E es alquileo (por ejemplo, metileno o etinileno);
- 4.23 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.22, en las que R₃ es D-E-F y E es metileno;
- 30 4.24 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.22, en las que R₃ es D-E-F y E es etinileno;
- 4.25 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.20, en las que R₃ es D-E-F y E es aminoalquileo (por ejemplo, -CH₂N(H)-);
- 4.26 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25, en las que R₃ es D-E-F and F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, piroldin-1-ilo), amina (por ejemplo, -NH₂), alcoxi (por ejemplo, metoxi) o -O-haloalquilo (-OCF₃);
- 35 4.27 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.26, en las que R₃ es D-E-F y F es arilo (por ejemplo, fenilo);
- 4.28 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.27, en las que R₃ es D-E-F y F es fenilo;
- 4.29 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25, en las que R₃ es D-E-F y F es alcoxi (por ejemplo, metoxi) o -O-haloalquilo (por ejemplo, -OCF₃);
- 4.30 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25 o 4.29, en las que R₃ es D-E-F y F es metoxi;
- 45 4.31 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25 o 4.29, en las que R₃ es D-E-F y F es -OCF₃;
- 4.32 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25, en las que R₃ es D-E-F y F es -NH₂;
- 50 4.33 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25, en las que R₃ es D-E-F y F es heterocicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, piroldin-1-ilo);
- 4.34 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25 o 4.33, en las que R₃ es D-E-F y F es piroldin-1-ilo;
- 4.35 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25, en las que R₃ es D-E-F y F es alquilo (por ejemplo, isobutilo);
- 55 4.36 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.11 o 4.16-4.25 o 4.35, en las que R₃ y D-E-F and F es isobutilo;
- 4.37 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.36, en las que R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, piroldin-3-ilo); con la condición de que cuando R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), y R₃ es un resto de Fórmula A, R₁₀ es un 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 4.6-dimetilpirid-2-ilo, 3.4-dihidro-2H-pirol-5-ilo o 1.2,4-triazolilo;
- 60 4.38 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.37, en la que R₄ es heterocicloalquilo (por ejemplo, piroldin-3-ilo);
- 4.39 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.38, en las que R₄ es piroldin-3-ilo);
- 65 4.40 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.37 o 4.39, en las que R₄ es pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo;

4.41 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.37 o 4.40, en las que R₄ es arilo, con la condición de que cuando R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), y R₃ es un resto de Fórmula A, R₁₀ es un 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 4.6-dimetilpirid-2-ilo, 3.4-dihidro-2H-pirol-5-ilo, o 1.2,4-triazolilo;

4.42 Cualquiera de las fórmulas precedentes III o cualquiera de 4.1-4.37 o 4.40-4.41, en las que R₄ es fenilo, con la condición de que cuando R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo), y R₃ es un resto de Fórmula A, R₁₀ es un 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 4.6-dimetilpirid-2-ilo, 3.4-dihidro-2H-pirol-5-ilo, o 1.2,4-triazolilo;

4.43 Un compuesto seleccionado entre los compuestos de los Ejemplos 1-5 y 9-11, a continuación; y/o

4.44 Una cualquiera de las fórmulas precedentes en las que los compuestos inhiben la hidrólisis del cGMP mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B), por ejemplo, con un CI₅₀ de menos de 1 μM, preferentemente menos de 25 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 19;

La invención también proporciona un Compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III como se ha definido anteriormente como sigue a continuación:

5.1. Fórmula Q, Q-I o Q-III, en la que R₂ es cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) está sustituido con uno o más amino (por ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo,

5.2 Fórmula 5.1, en la que R₂ es 2-aminociclopentilo;

5.3 Fórmula 5.1, en la que R₂ es 2-aminociclohexilo;

5.4 Fórmula Q, Q-I o Q-III, en la que R₂ es 2-aminopropilo;

5.5 Fórmula Q, Q-I o Q-III, en la que R₂ es heterocicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo;

5.6 Fórmula 5.5, en la que R₂ es pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

5.7 Fórmula 5.5, en la que R₂ es 1-metilpirrolidin-3-ilo;

5.8 Fórmula Q, Q-I o Q-III, o cualquiera de 5.1-5.7, en las que R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

5.9 Fórmula 5.8, en la que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo;

5.10 Fórmula 5.8, en la que R₄ es fenilo sustituido con uno o más flúor o cloro;

5.11 Fórmula 5.8, en la que R₄ es fenilo sustituido con uno o más hidroxilo;

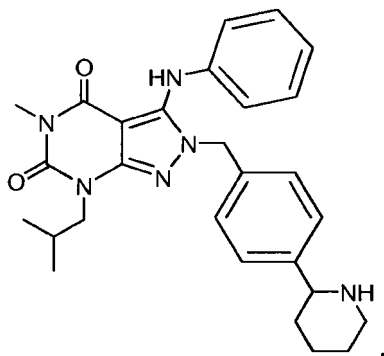
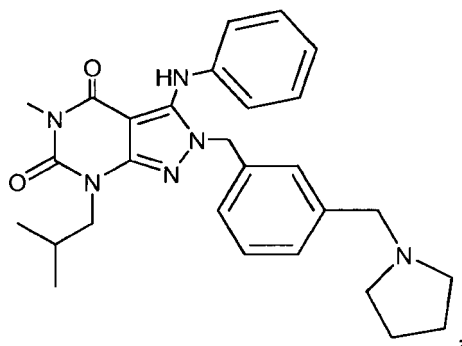
5.12 Fórmula Q, Q-I, o Q-III, o cualquiera de 5.1-5.11s, en la que R₃ es D-E-F y F es piperidinilo (por ejemplo, piperidin-2-ilo);

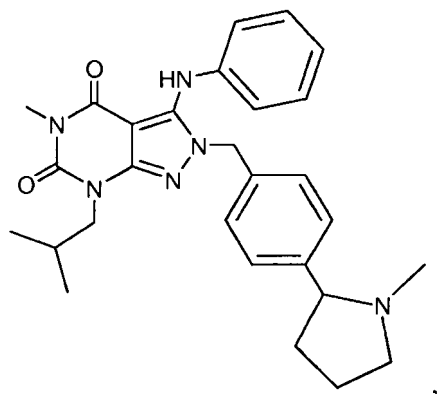
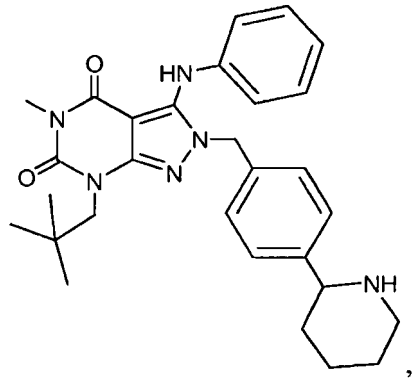
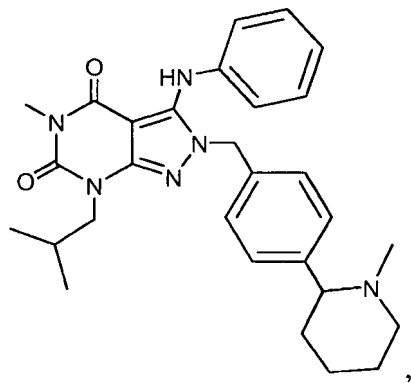
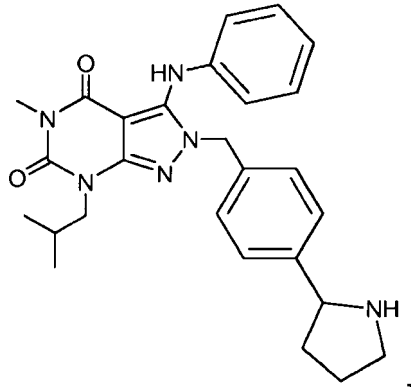
5.13 Fórmula Q, Q-I, o Q-III, o cualquiera de 5.1-5.11, en las que R₃ es D-E-F y F es pirrolidin-2-ilo;

5.14 Fórmula Q, Q-I, o Q-III, o cualquiera de 5.1-5.11, en las que R₃ es D-E-F y F es 1-metilpirrolidin-2-ilo;

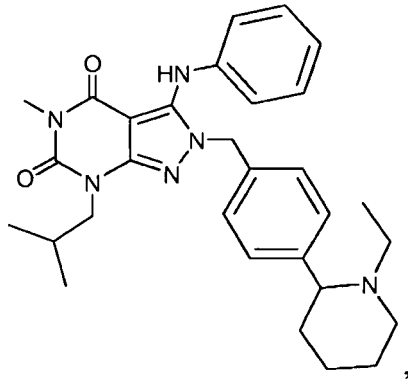
5.15 Fórmula Q, Q-I, o Q-III, o cualquiera de 5.1-5.11, en las que R₃ es D-E-F y F es 1-etilpiperidin-2-ilo o 1-etilpirrolidin-2-ilo;

5.16 Un compuesto seleccionado entre los siguientes:

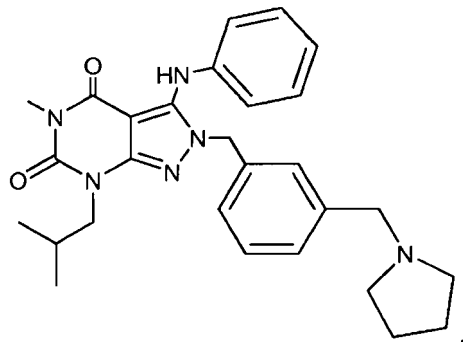
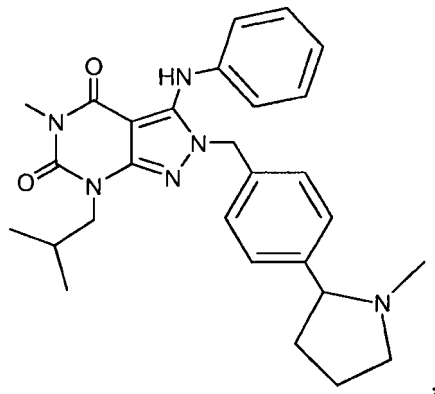
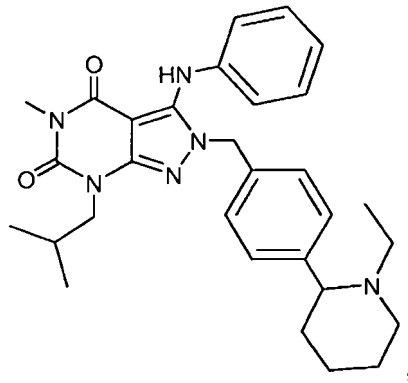


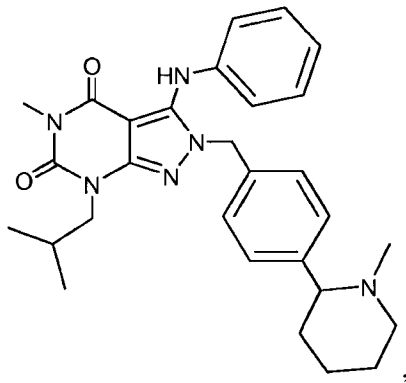
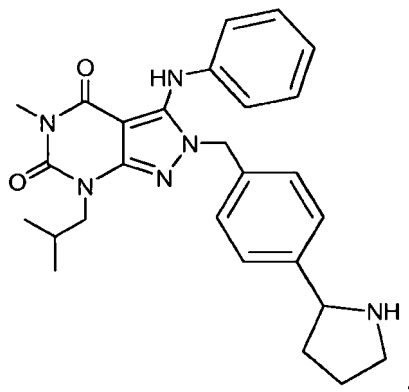
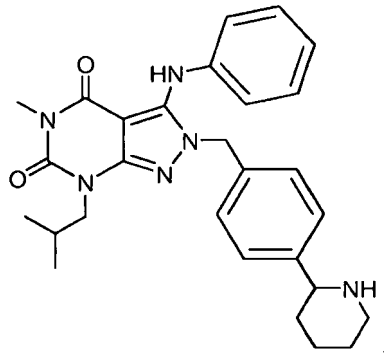


y

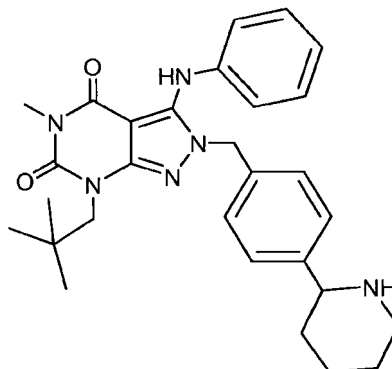


5 5.17 Un compuesto seleccionado entre cualquiera de los siguientes:





y



5.18 Una cualquiera de las fórmulas precedentes en las que los compuestos inhiben la hidrólisis del cGMP mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B), por ejemplo, con un valor de Cl_{50} de menos de $1 \mu M$, preferentemente menos de preferentemente menos de $250 nM$, preferentemente menos de $50 nM$, más preferentemente menos de $25 nM$ en un ensayo de PDE de reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 19,

en forma libre o salina.

En una realización preferida, el Compuesto de la Invención es un compuesto seleccionado a partir de la fórmula 5.17.

Si no se especifica otra cosa o está claro a partir del contexto, los siguientes términos en el presente documento tienen los siguientes significados:

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

(b) "Cicloalquilo" como se usa en el presente documento es un resto de hidrocarburo no aromático, saturado o sin saturar, preferentemente saturado, que comprende preferentemente de tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos que forman una estructura no aromática, mono o bicíclica o puenteada cíclica, y que pueden opcionalmente sustituirse, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo o carboxi.

(c) "Heterocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo C_{3-6} que contiene al menos uno o más heteroátomos seleccionados entre un grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, oxetano, piperidina, 3,4-dihidro-2H-pirrol y tetrahydro-2H-pirano.

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

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

(f) Para facilitar la referencia, los átomos en el núcleo pirazolo-pirimidina de los Compuestos de la Invención se numeran de acuerdo con la numeración representado en la Fórmula I, II o III, a menos que se indique lo contrario.

Los Compuestos de la Invención en el presente documento se refieren compuestos 1- o 2- o 7-(sustituido)-3-(opcionalmente hetero)arilamino-[1H,2H]-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6(5H, 7H)-diona de Fórmula Q, Q-I, Q-III, y/o cualquiera de las Fórmulas 1,1-1,46 y/o 5,1-5,18, que pueden existir en forma libre o salina, por ejemplo, como sales de adición de ácido. En esta memoria descriptiva a menos que se indique otra cosa, el lenguaje tal como "Compuestos de la Invención" se debe entender como que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo forma libre o sal de adición de ácido, o en el que los compuestos contiene sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de base. Los Compuestos de la Invención están destinados para su uso como productos farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de Compuestos de la Invención libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, también se incluyen.

Una forma de profármaco es un compuesto que se convierte en el cuerpo a un Compuesto de la Invención. Por ejemplo, cuando los Compuestos de la Invención contienen sustituyentes hidroxilo o carboxi, estos sustituyentes pueden formar ésteres aceptables y fisiológicamente hidrolizables. Como se usa en la presente memoria, "ésteres aceptables y fisiológicamente hidrolizables" significa ésteres de Compuestos de la Invención que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el caso de los Compuestos de la Invención que tienen sustituyentes hidroxilo) o alcoholes (en el caso de los Compuestos de la Invención que tienen sustituyentes carboxi) que son ellos mismos, fisiológicamente tolerables a las dosis a administrarse. Por lo tanto, como se apreciará el término abarca formas de profármacos farmacéuticamente convencionales.

También se describen en el presente documento métodos para preparar los compuestos de la invención, nuevos intermedios útiles para preparar los compuestos de la invención, y métodos para usar los compuestos de la invención para el tratamiento de las enfermedades y los trastornos que se exponen a continuación (especialmente el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1, tales como la enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, ADHD, síndrome de las piernas inquietas, depresión, disfunción cognitiva de esquizofrenia, narcolepsia y enfermedades que se pueden aliviar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona tal como la disfunción sexual femenina).

En un segundo aspecto, la invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de sal, para su uso como producto farmacéutico.

5 En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre cualquiera de los siguientes: enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos motores inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, narcolepsia, disfunción cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o adicción a drogas; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad cardiopulmonar obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades inflamatorias y autoinmunes; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, hemorragia uterina anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, carcinoma o hiperplasia endometrial inducidos por estrógenos; que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o de la composición farmacéutica, a un paciente que necesite tal tratamiento.

20 En un quinto aspecto, la invención proporciona un método para preparar el compuesto de la invención que comprende hacer reaccionar una pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6(5H,7H)-diona con un compuesto de fórmula X-R3 en la que X es un grupo saliente y R3 es tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y aislar el compuesto de la invención así obtenido.

25 En un sexto aspecto, la invención proporciona un método para preparar el compuesto de la invención que comprende hacer reaccionar una pirazolo[3,4-d] pirimidin-4,6(5H o 7H)-diona con un compuesto de fórmula X-R2 en la que X es un grupo saliente y R2 es tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y aislar el compuesto de la invención así obtenido.

30 En un séptimo aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno descrito de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención.

Descripción detallada de la invención

35 *Métodos de Fabricación de los Compuestos de la Invención*

Los compuestos de la Invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando los métodos como se describen y ejemplifican en el presente documento y por métodos similares a los mismos y por métodos conocidos en el arte química. Tales métodos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Si no están disponibles en el mercado, los materiales de partida para estos procesos pueden prepararse por procedimientos, que se seleccionan entre la técnica química usando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos.

45 Los Compuestos de la Invención incluyen sus enantiómeros, diaestereoisómeros y racematos, así como sus polimorfos, hidratos, solvatos y complejos. Algunos compuestos individuales dentro del alcance de esta invención pueden dobles enlaces. Las representaciones de los dobles enlaces en esta invención pretenden incluir tanto el isómero E y el Z del doble enlace. Además, 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.

50 Los puntos de fusión están sin corregir y (desc.) indica descomposición. La temperatura se da en grados Celsius (°C); a menos que se indique otra cosa, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura del entorno o ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C. Cromatografía significa cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; la cromatografía de capa fina (TLC) se realiza sobre placas de gel de sílice. Los datos RMN está en los valores de los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno. Se usan abreviaturas convencionales para la forma de la señal. Se dan constantes de acoplamiento (J) en Hz. Para los espectros de masa (EM), se indica el ion principal de menor masa para moléculas en las que los resultados de división de isótopos en múltiples picos del espectro de masa.

60 Las composiciones de mezclas de disolvente se dan como porcentajes en volumen o relaciones de volumen. En los casos en los que el espectro de RMN son complejos, solo se indican señales de diagnóstico.

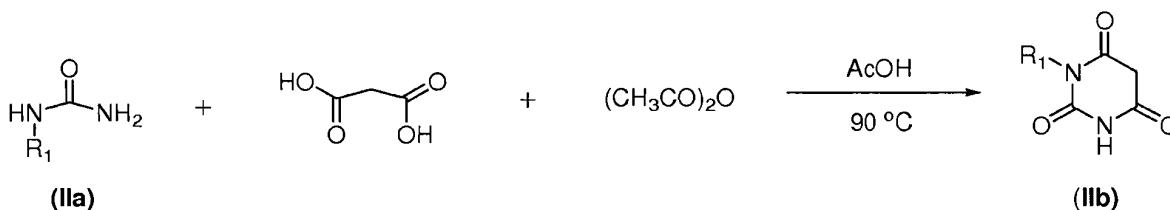
Términos y abreviaturas:

65 BuLi = n-butillitio
Bu^tOH = alcohol *terc*-butílico,

- 5
10
15
20
- CAN = nitrato de cerio y amonio (IV),
 DIPEA = diisopropiletilamina,
 DMF = N,N-dimetilforamida,
 DMSO = dimetilsulfóxido,
 Et₂O = éter dietílico,
 EtOAc = acetato de etilo,
 equiv. = equivalente(s),
 h = hora (s),
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,
 K₂CO₃ = carbonato potásico,
 LDA = diisopropilamida de litio
 MeOH = metanol,
 NaHCO₃ = bicarbonato sódico,
 NBS = N-bromosuccinimida
 NCS = N-clorosuccinimida
 NH₄OH = hidróxido de amonio,
 Pd₂(dba)₃ = tris[dibencilidenoacetona]dipaladio (0)
 PMB = p-metoxibencilo,
 POCl₃ = oxiclورو de fósforo,
 SOCl₂ = cloruro de tionilo,
 TFA = ácido trifluoroacético,
 THF = tetrahedrofurano.

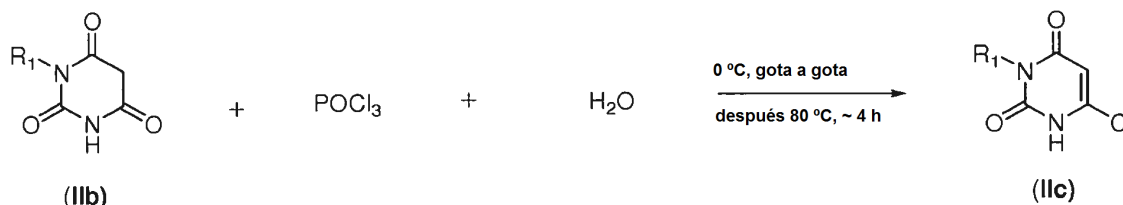
25 Los métodos de síntesis en esta invención se ilustran a continuación. Los significados para los grupos R se muestran anteriormente para la fórmula Q, Q-I, I, Q-II, II, Q-III o III a menos que se indique otra cosa.

30 Los compuestos intermedios de fórmula IIb pueden sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIa con una mezcla ácido dicarboxílico, anhídrido acético y ácido acético con calor durante aproximadamente 3 horas y después enfriarse:



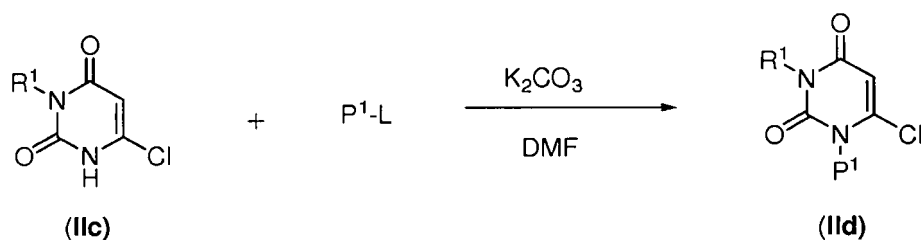
35 en la que R₁ es H o alquilo C₁₋₄ [por ejemplo, metilo].

El intermedio IIc puede prepararse mediante, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de IIb con, por ejemplo un compuesto de cloración, tal como POCl₃, algunas veces con cantidades pequeñas de agua y se calentó durante aproximadamente 4 horas y después se enfrió:



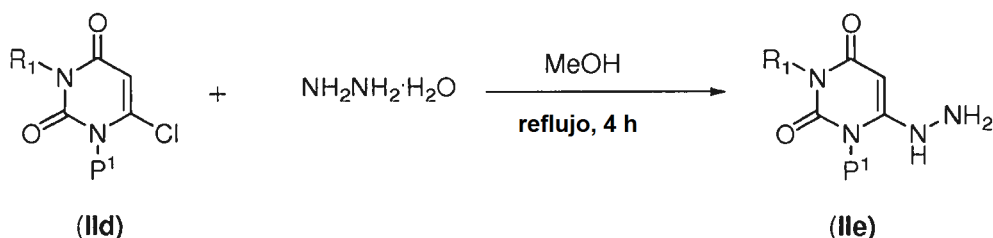
40

El intermedio **IId** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIC** con por ejemplo a P¹-L en un disolvente, tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento:



5 en la que P¹ es un grupo protector [por ejemplo, grupo p-metoxibencilo (PMB)]; L es un grupo saliente, tal como un halógeno, mesilato o tosilato.

10 El intermedio **Ile** puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de **IId** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un disolvente tal como metanol y se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas y después se enfrió:

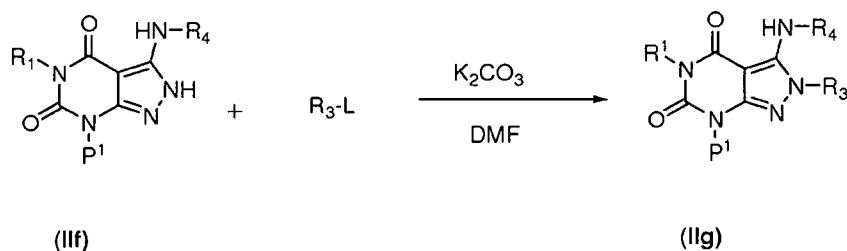


15 El intermedio **IIf** puede sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de **Ile** con por ejemplo un isotiocianato o isocianato de arilo en un disolvente, tal como DMF y se calentó a 110 °C durante aproximadamente 2 días y después se enfrió:



20 en la que R₄ es (hetero)arilo o (hetero)arilmétilo [por ejemplo, fenilo o bencilo].

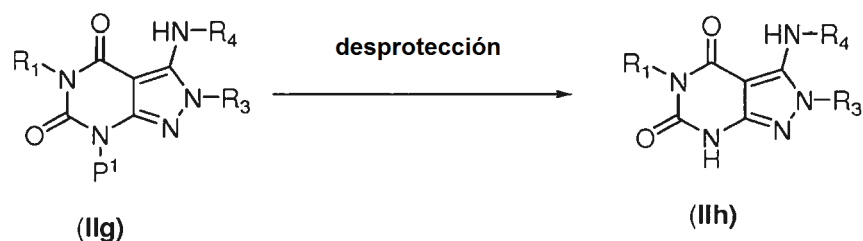
El intermedio **Ilg** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIf** con, por ejemplo un R₃-L en un disolvente, tal como DMF y una base, tal como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento:



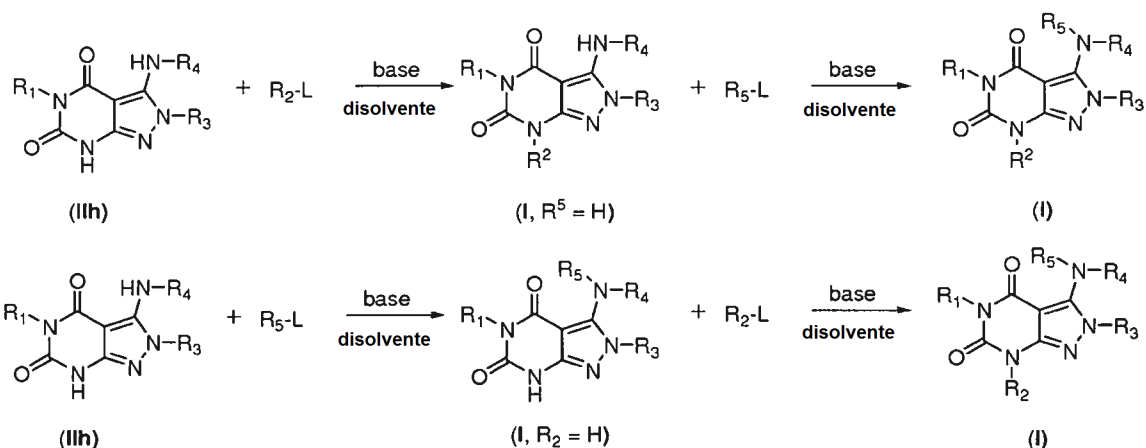
25 en la que R₃ es como se ha definido previamente [por ejemplo -D-E-F o resto de Fórmula A]; L es un grupo saliente, tal como un halógeno, mesilato o tosilato.

30 El intermedio **Ilh** puede sintetizarse a partir de un compuesto de **Ilg** mediante la retirada del grupo protector P¹ con un método apropiado. Por ejemplo, si P¹ es un grupo p-metoxibencilo, después puede retirarse con AlCl₃ en presencia de

anisol a temperatura ambiente:



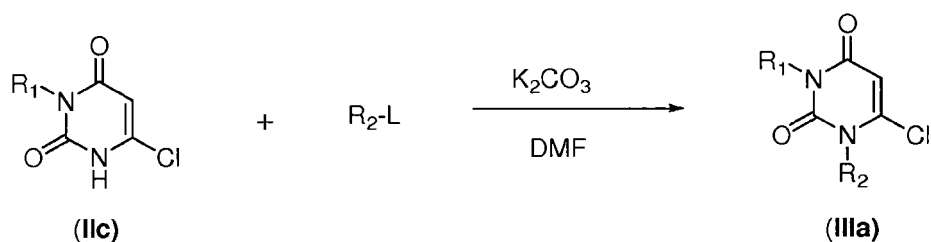
- 5 El Compuesto I puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIh** con por ejemplo un R_2-L y/o R_5-L en un disolvente, tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento:



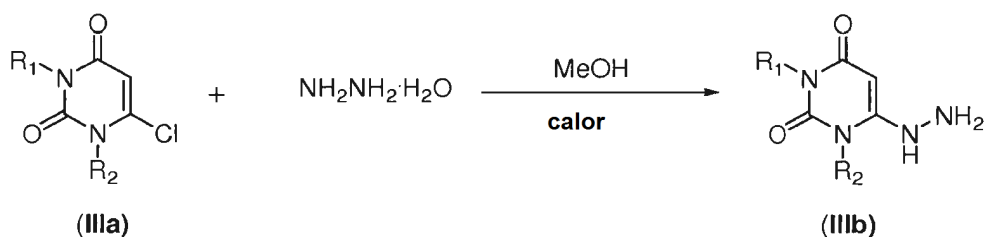
- 10 en la que R_2 y R_5 son como se han definido anteriormente [por ejemplo un grupo ciclopentilo]; X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, o tosilato.

Hay un enfoque alternativo para la síntesis del compuesto I.

- 15 El intermedio **IIia** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con por ejemplo a R_2-L en un disolvente, tal como DMF y una base, tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento:



- 20 El intermedio **IIIb** puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de **IIia** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un disolvente, tal como metanol y se calentó durante aproximadamente varias horas y después se enfrió:



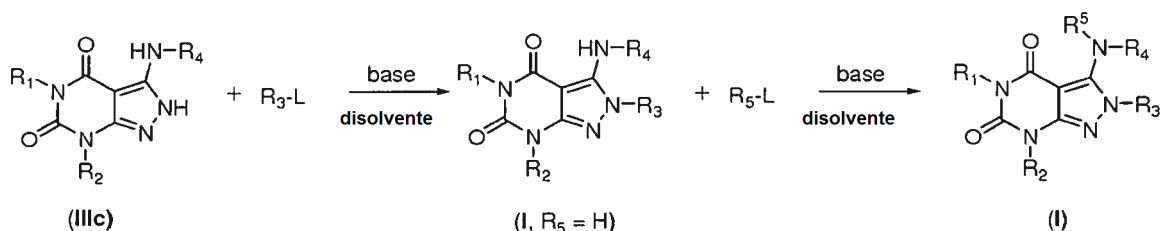
El intermedio **IIIc** puede sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIIb** con por ejemplo un isotiocianato o isocianato de arilo en un disolvente, tal como DMF y se calentó a 110 °C durante aproximadamente 2 días y después se enfrió:



5

El Compuesto I puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IIIc** con por ejemplo un $\text{R}_3\text{-L}$ en un disolvente, tal como DMF y una base, tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento. El producto obtenido I ($\text{R}_5 = \text{H}$) puede hacerse reaccionar adicionalmente con, por ejemplo un $\text{R}_5\text{-L}$ en condiciones básicas para dar el compuesto I:

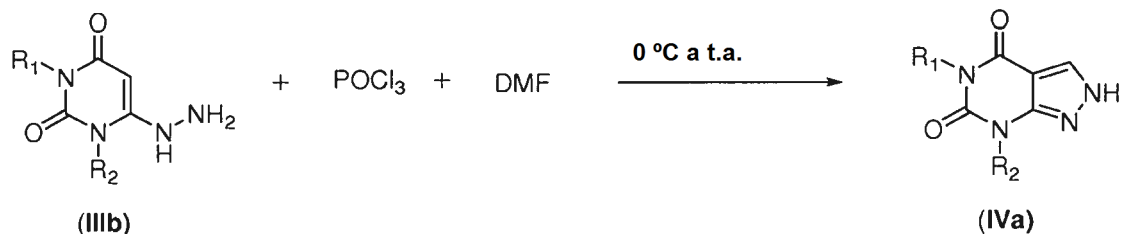
10



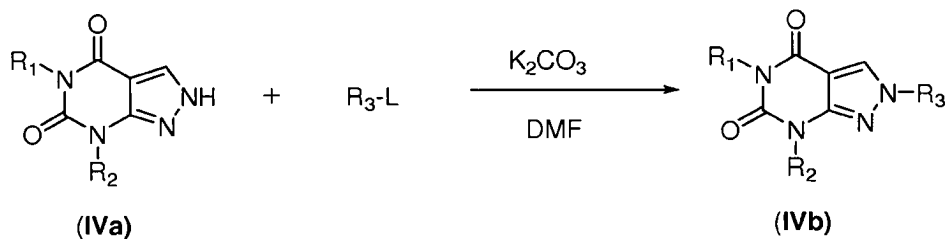
El tercer enfoque para fabricar el compuesto I se describe a continuación.

15

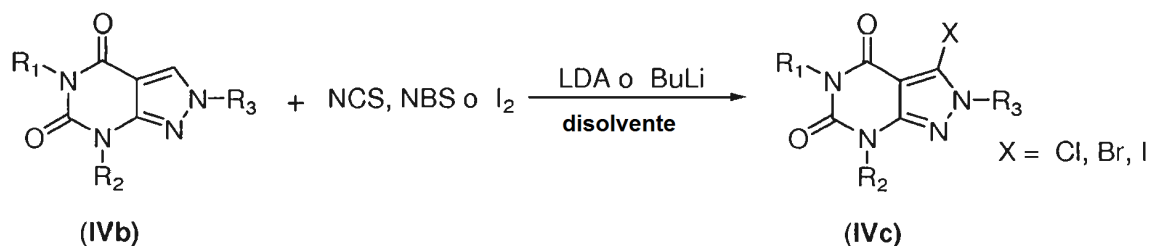
El intermedio **IVa** puede formarse mediante, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **IIIb** con POCl_3 y DMF.



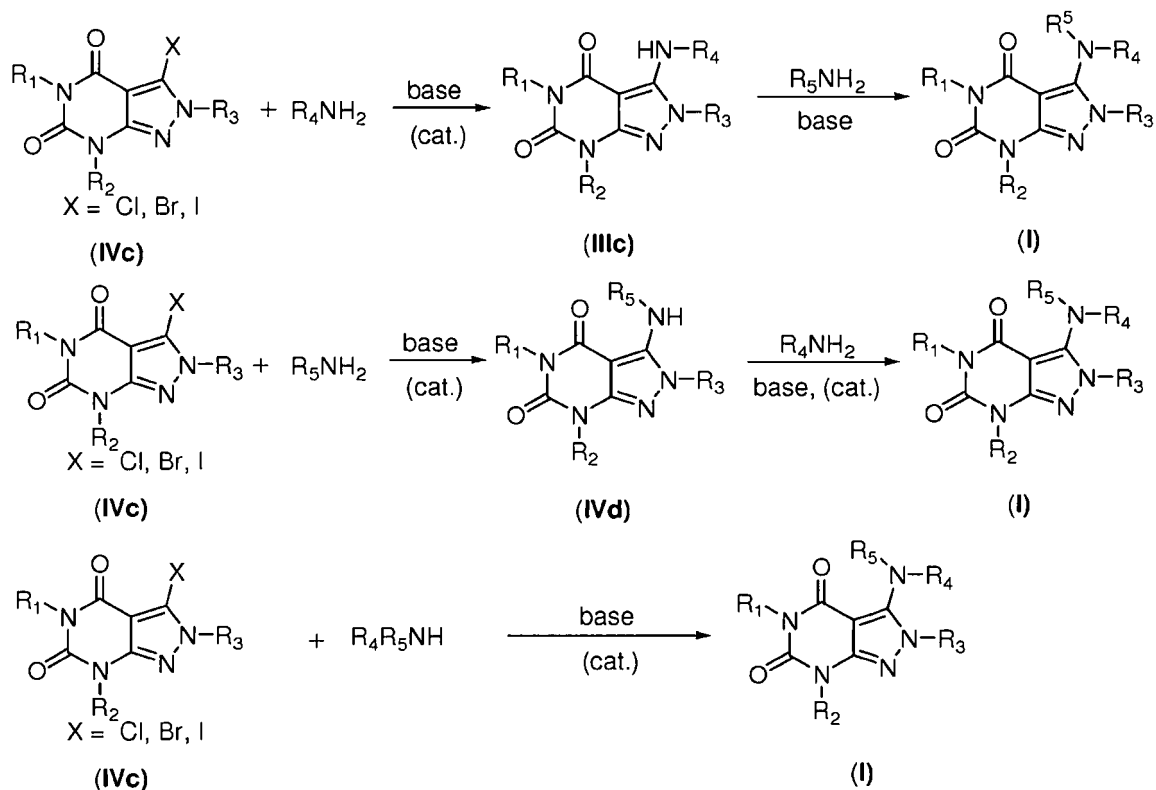
20 El intermedio **IVb** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IVa** con, por ejemplo a $\text{R}_3\text{-L}$ en un disolvente, tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento.



25 El intermedio **IVc** puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de **IVb** con por ejemplo NCS, NBS o I_2 en un disolvente, tal como THF y una base, tal como LDA o BuLi a baja temperatura.



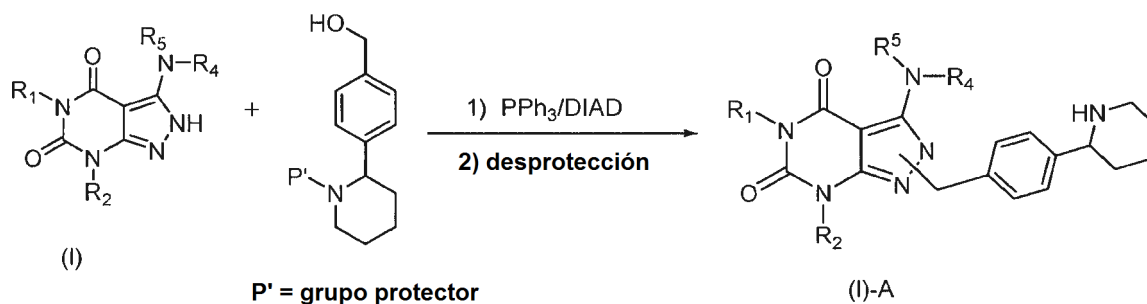
El Compuesto I puede formarse mediante la aminación de **IVc**, **IVd** o **IIIc** en condiciones básicas. Puede requerirse un catalizador apropiado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ para conseguir buenos rendimientos.



5

Los Compuestos de la Invención, en la que R_3 es un (heterocicloalquil)-bencilo, por ejemplo, 4-(piperidin-2-il)bencilo, también pueden prepararse haciendo reaccionar el intermedio (I) con un (heterocicloalquil)fenil)metanol protegido con N, por ejemplo, 2-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo protegido con BOC, en presencia de, por ejemplo, trifenil fosfina. Después, el producto puede desprotegerse para conseguir el Compuesto de la Invención.

10



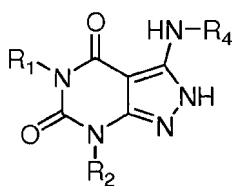
15

Los Compuestos de la Invención, en la que R_3 es un (alquil-heterocicloalquil)-bencilo, por ejemplo, 4-(1-metilpiperidin-2-il)bencilo" puede prepararse sometiendo al compuesto (I)-A anterior a alquilación reductora.

Por lo tanto, la invención proporciona métodos de fabricación de Compuestos de la Invención como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, que comprenden

20

(i) hacer reaccionar un 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona con un compuesto de fórmula L-R_3 en la que L es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, y R_3 es como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo en la que el 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona es un compuesto de Fórmula **IIIc**:



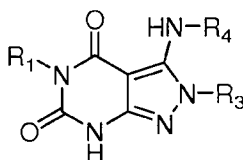
(IIIc)

en la que R₁, R₂ y R₄ son como se han definido anteriormente o R₂ es de fórmula G-J, por ejemplo, con referencia a la Fórmula Q, Q-I o Q-III y/o

5

(ii) hacer reaccionar un 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona con un compuesto de fórmula L-R₂ en la que L es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, y R₂ es como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por ejemplo en la que R² es isobutilo, metilpirrolidina o metiloxetano, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo en la que el 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona es un compuesto de Fórmula IIh:

10



(IIh)

en la que R₁, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente con referencia a los compuestos de la invención.

15

Métodos de uso de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por alteración o daño de las vías mediadas por AMPc y GMPc, por ejemplo, como resultado de un aumento de la expresión de la PDE1 o una disminución de la expresión del AMPc y el GMPc debido a la inhibición o la reducción de los niveles de los inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos, tales como dopamina y óxido nítrico (NO). Evitando la degradación del AMPc y GMPc por la PDE1B, aumentando de ese 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.

20

Los compuestos de la invención se pueden usar también en métodos de tratamiento de una o más de las siguientes afecciones:

25

(i) Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos motores inducidos por fármacos;

30

(ii) Trastornos mentales, incluyendo depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, disfunción cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o adicción a drogas;

35

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

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

40

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

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

que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, a un paciente humano o animal que lo necesite.

45

En una realización especialmente preferente, los compuestos de la invención son para su uso en los métodos de tratamiento o prevención de la narcolepsia. Estos métodos comprenden un método para tratar la narcolepsia que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, a un paciente humano

50

o animal que lo necesite. Los compuestos de la invención pueden ser adicionalmente para su uso en un método para tratar la narcolepsia que comprende administrar de forma simultánea, secuencial, o administrar de forma contemporánea cantidades terapéuticamente eficaces de

- 5 (i) un inhibidor de la PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, y
 (ii) un compuesto para promover la vigilia o para regular el sueño, por ejemplo, seleccionado entre (a) estimulantes del sistema nervioso central -anfetaminas y compuestos de tipo anfetamina, por ejemplo, metilfenidato, dextroanfetamina, metanfetamina, y pemolina; (b) modafinilo, (c) antidepresivos, por ejemplo, compuestos
 10 tricíclicos (incluyendo imipramina, desipramina, clomipramina y protriptilina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (incluyendo fluoxetina y sertralina); y/o (d) gamma hidroxibutirato (GHB).

a un paciente humano o animal que lo necesite.

- 15 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, se puede administrar también a un paciente humano o animal que lo necesite para el tratamiento o la prevención de una afección que se puede aliviar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona. La enfermedad o afección que se puede mejorar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona incluye, aunque no se limita a las mismas, la disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo,
 20 amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo), síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, por ejemplo infertilidad debido a abortos repetidos, ciclos menstruales irregulares, hemorragia uterina anormal, osteoporosis, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, e hipotiroidismo. Por ejemplo, potenciando la señalización de la progesterona, los inhibidores de la PDE1 se pueden usar para estimular el implante de óvulos a través de los efectos sobre el revestimiento del útero, y
 25 para ayudar a mantener el embarazo en mujeres que son propensas a abortos debido a respuestas inmunes al embarazo o baja función de progesterona. Los nuevos inhibidores de la PDE1, por ejemplo, tal como los descritos en el presente documento, también pueden ser útiles para potenciar la eficacia de la terapia de reemplazo hormonal, por ejemplo, administrados en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas en mujeres postmenopáusicas, y para la hiperplasia y el carcinoma de endometrio inducidos por estrógenos. Los métodos
 30 descritos en el presente documento también son útiles para la reproducción animal, por ejemplo para inducir la receptividad sexual y/o el celo en un mamífero hembra no humano que se va a cruzar.

Los inhibidores de la PDE1 se pueden usar en los anteriores métodos de tratamiento o prevención como único agente terapéutico, aunque también se pueden usar en combinación o para la administración conjunta con otros agentes
 35 activos, por ejemplo, junto con una terapia de reemplazo hormonal. Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser adicionalmente para su uso en un método para tratar trastornos que se pueden mejorar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona que comprende administrar de forma simultánea, secuencial, o administrar de forma contemporánea cantidades terapéuticamente eficaces de

- 40 (i) un inhibidor de la PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18.
 (ii) una hormona, por ejemplo, seleccionada entre estrógenos y análogos de estrógenos (por ejemplo, estradiol, estriol, ésteres de estradiol) y progesterona y análogos de progesterona (por ejemplo, progestinas)

- 45 a un paciente humano o animal que lo necesite.

En otra realización, los inhibidores de la PDE1 de fórmulas Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18 se pueden usar en los anteriores métodos de tratamiento o prevención como único agente terapéutico, aunque también se pueden usar en combinación o para la administración conjunta con otros agentes activos, por
 50 ejemplo, junto con una terapia de reemplazo hormonal.

- Los compuestos de la invención son también para su uso en un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de la dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o
 55 cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, suficiente para inhibir la actividad PDE1B.

- Los compuestos de la invención son también para su uso en un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización de la progesterona en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las
 60 Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, suficiente para inhibir la actividad PDE1B.

- Los compuestos de la invención son también para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la PDE1, especialmente la PED1B, un trastorno de la vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, o trastornos que se pueden aliviar mediante la potenciación de la vía de señalización de la progesterona en un paciente
 65 que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.24, que inhibe la

PDE1B, en el que la actividad PE1B modula la fosforilación de la DARPP-32 y/o el receptor GluR1 AMPA.

La presente invención proporciona también

- 5 (i) un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, para su uso en forma de producto farmacéutico, por ejemplo, para su uso en cualquier método o en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección tal y como se ha expuesto anteriormente en el presente documento,
- 10 (ii) el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección tal y como se ha expuesto anteriormente en el presente documento,
- (iii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, en combinación o asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y
- 15 (iv) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, en combinación o asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección tal y como se ha expuesto anteriormente en el presente documento.

20 Los términos "tratamiento" y "tratar" se ha de entender, por tanto, que engloban la prevención y el tratamiento o mejora de los síntomas de la enfermedad así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

Los compuestos de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, son en particular útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la narcolepsia y la disfunción sexual femenina.

25

Los compuestos de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula Q, Q-I o Q-III o cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.46 o 5.1-5.18, se pueden usar como agente terapéutico único, aunque también se pueden usar en combinación o para la administración conjunta con otros agentes activos. Por ejemplo, como compuestos de la invención que potencian la actividad de agonistas de D1, tales como dopamina, se pueden administrar de forma simultánea, secuencial, o contemporánea con medicaciones dopaminérgicas convencionales, tales como levodopa y coadyuvantes de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de dopamina, y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson. Además, los nuevos inhibidores de la PDE1, por ejemplo, tal como se describen en el presente documento, se pueden administrar también en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas para potenciar la eficacia de la terapia de remplazo hormonal o el tratamiento del carcinoma o la hiperplasia endometrial inducidos por estrógenos.

30

35

Las dosificaciones empleadas en la práctica de los métodos en los que los compuestos de la invención son útiles, tal y como se describe en el presente documento, variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular que se va a tratar, del compuesto de la invención particular usado, del modo de administración, y de la terapia deseada. Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo la vía oral, parenteral, transdérmica, o por inhalación, aunque se administran preferentemente por vía oral. En general, los resultados satisfactorios, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades como las que se han expuesto anteriormente en el presente documento, están indicados para obtenerse en la administración oral a dosificaciones del orden de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo humanos, una dosificación diaria indicada para administración oral estará, por tanto, en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, administrada convenientemente una vez, o en dosis divididas en de 2 a 4 veces, diariamente o en forma de liberación sostenida. Las formas farmacéuticas unitarias para administración oral por tanto, pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a 75 o 150 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,2 o 2,0 a 50, 75 o 100 mg de un compuesto de la invención, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

40

45

50

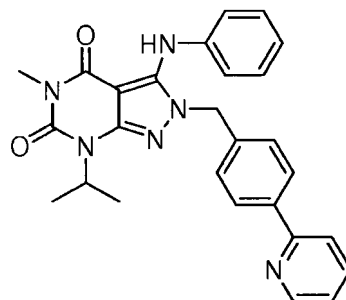
Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

55

Ejemplos

En los Ejemplos que siguen a continuación, los Ejemplos 1-14, 16 y 17 no son de la invención.

60

Ejemplo 1:**7-isopropil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

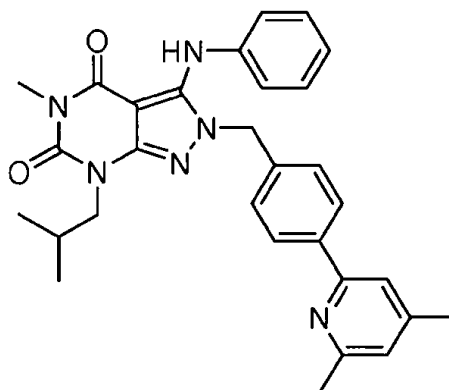
5

Se añadió metiletilcetona (1,2 ml) en un recipiente de reacción de 0,5~5 ml que contenía 5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (25 mg, 0,0589 mmol), yoduro de isopropilo (0,0707 mmol) y Cs₂CO₃ (0,0707 mmol). El recipiente cerrado herméticamente se puso en un instrumento microondas de Biotage y la reacción de microondas se realizó a 140 °C durante 1 hora. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el producto puro. EM (IEN) m/z 467,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 2

15

2-(4-(4,6-dimetilpiridin-2-il)bencil)-7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

20

(a) 1-Metilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona

A una solución de ácido malónico (80 g, 0,79 mol) y metilurea (50 g, 0,68 mol) en 180 ml de ácido acético a 70 °C, se le añadió lentamente anhídrido acético (130 ml, 1,37 mol). Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con 350 ml de etanol para precipitar un sólido de color amarillento. El sólido se recristalizó en etanol para dar 63,1 g del producto en forma de sólidos cristalinos (Rendimiento: 65,8 %). p.f. = 131,2-133,1 °C [Lit.¹: p.f. = 130-131,5 °C].

25

(b) 6-Cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Se añadió gota a gota agua (2,7 ml) a una suspensión de 1-metilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (14,2 g, 100 μmol) en POCl₃ (95 ml) a 0 °C. Después, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 5 horas. La solución de color parduzco resultante se enfrió y se evaporó POCl₃ a presión reducida. El residuo se trató con MeOH y el sólido obtenido se recristalizó en etanol para dar 11,5 g del producto (Rendimiento: 71,6 %). p.f. = 279-282 °C (desc.) [Lit.²: 280-282 °C]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,10 (s, 3H), 5,90 (s, 1H), 12,4 (a, 1H).

35

(c) 6-Cloro-1-isobutil-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Una mezcla de 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3 g, 18,8 mmol), yoduro de isobutilo (5 ml, 43,5 mmol) y carbonato potásico (5,3 g, 38,4 mmol) en DMF anhidra (200 ml) se calentó a 50 °C durante 8 horas. Se añadió más yoduro de isobutilo (4,3 ml, 37,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 horas. Después de filtración caliente, el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El aceite obtenido se purificó adicionalmente

40

por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 2,1 g del producto puro (Rendimiento: 52 %).

(d) 6-Hidrazinil-1-isobutil-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

- 5 A una solución de 6-cloro-1-isobutil-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2,0 g 9,3 mmol) en EtOH (8 ml), se le añadió lentamente monohidrato de hidrazina (1,3 ml) en EtOH (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió. Se añadió una gran cantidad de AcOEt en la mezcla de reacción, y después se enfrió y se filtró para dar 1,95 g del producto en forma de sólidos de color amarillento (Rendimiento: 100 %).

10 (e) 7-Isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

- Se añadió isotiocianato de fenilo (0,17 ml, 1,4 mmol) a una solución de 6-hidrazinil-1-isobutil-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (31 mg, 0,47 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 6 horas y después se evaporó para retirar el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 20 mg del producto (Rendimiento: 41 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,95 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 7,16-7,43 (m, 5H), 7,61 (s, 1H). EM (FAB) m/z 314,3 [M+H]⁺.

20 (f) 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

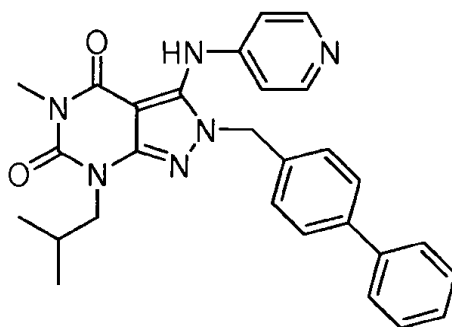
- Una mezcla de 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (12,0 mg, 0,0383 mmol), 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,0383 mmol) y carbonato potásico (5,3 mg, 0,0383 mmol) en acetona (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó directamente por cromatografía para dar 7,0 mg del producto en forma de sólidos de color blanco (Rendimiento: 38,0 %). EM (IEN) m/z 530,3 [M+H]⁺.

(g) 2-(4-(4,6-dimetilpiridin-2-il)bencil)-7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

- 30 Una mezcla de 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (41 mg, 0,077 mmol), 2-bromo-4,6-dimetilpiridina (14,3 mg, 0,077), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (3 mg) y una solución acuosa 1 M de NaHCO₃ (116 µl) en dioxano (350 µl) se calentó a 100 °C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un microfiltro de 0,45 µm y después se purificó por una HPLC semipreparativa para dar el producto puro en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN) m/z 509,2 [M+H]⁺

Ejemplo 3

40 **2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-3-(piridin-4-ilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**



- 45 (a) 7-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona. A una solución de 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4,0 g, 14,5 mmol) en DMF anhidra (200 ml) se le añadió gota a gota POCl₃ (16 ml) con un baño de enfriamiento de IPA-hielo seco. Después de la finalización de la adición, la mezcla se deja calentar hasta una temperatura ambiente y se agitó a t.a. durante una noche. Se retiró DMF a presión reducida y el residuo se trató muy cuidadosamente con agua fría. El precipitado generado se filtró, se lavó con agua para dar el producto puro en forma de sólidos de color blanco (3,74 g, rendimiento: 90 %). EM (IEN) m/z 287,1 [M+H]⁺

50 (b) 2-(bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

- Una mezcla de 7-(4-metoxibencil)-5-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (1 g, 3,49 mmol), bromuro de bifenilmetilo (0,91 g, 3,67 mmol) y K₂CO₃ (1,45 g, 10,5 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a t.a. durante una noche. Después se retirarse el DMF a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (100 ml), y después se extrajo con CH₂Cl₂ cuatro veces. La fase orgánica combinada se lavó agua dos veces, se evaporó a sequedad para dar 1,6 g

del producto en bruto. EM (IEN) m/z 453,2 [M+H]⁺.

(c) 2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona. A una solución de 2-(bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en CH₂Cl₂ (90 ml) se le añadió lentamente TFA (10 ml) a temperatura ambiente, seguido de adición gota a gota de ácido trifluorometanosulfónico (4 ml). Después de agitarse la mezcla de reacción a t.a. durante 3 horas, se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se basificó por adición de hidróxido de amonio prediluido frío (contenido de NH₃, 7 %) a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo cuatro veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto en bruto en casi rendimiento cuantitativo. EM (IEN) m/z 333,1 [M+H]⁺.

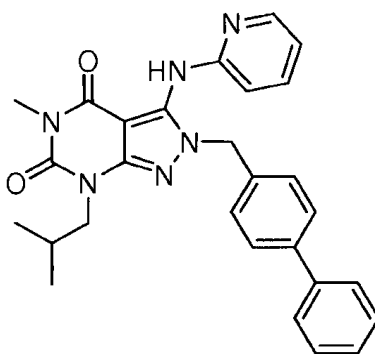
(d) 2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona. Se añadió metiletilcetona (20 ml) en un recipiente de reacción de 20 ml que contenía 52-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (800 mg, 2,41 mmol), yoduro de isobutilo (556 µl, 4,81 mmol) y K₂CO₃ (666 mg, 4,81 mmol). El recipiente cerrado herméticamente se puso en un instrumento de microondas de Biotage y la reacción de microondas se realizó a 140 °C durante 1 hora. Después del tratamiento de rutina, se obtuvieron 800 mg del producto en forma de sólidos de color blanco. EM (IEN) m/z 389,2 [M+H]⁺.

(e) 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-yodo-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona
Se disolvió 2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (203 mg, 0,523 mmol) en THF anhidro (5 ml) y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1,8 M de LDA en THF (600 µl) con agitación vigorosa a -78 °C, seguido de la adición de yodo (160 mg, 0,63 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante una hora y después se dejó calentar hasta una temperatura ambiente antes de inactivarse. La mezcla se vertió en una solución saturada de NH₄Cl y después se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de yoduro potásico (1 M), agua and después se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró a vacío reducido para dar el producto en bruto en forma de sólidos de color blanco. EM (IEN) m/z 515,1 [M+H]⁺.

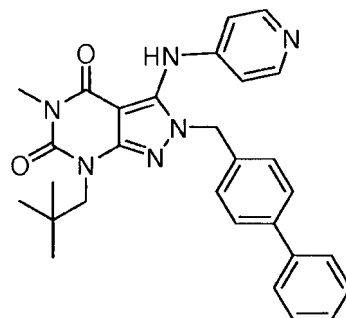
(f) 2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-3-(piridin-4-ilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona
Se disolvió 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-yodo-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (13,6 mg, 0,026 mmol) en THF anhidro y desgasificado, y después se añadieron 4-piridil amina (13 mg, 0,132 mmol), Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,013 mmol) y Xantphos (9 mg, 0,016 mmol), seguido de ^tBuOK (7,5 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 150 °C durante 40 minutos. Después del enfriamiento y la filtración, el filtrado se purificó por una HPLC semipreparativa para dar el producto. EM (IEN) m/z 481,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-3-(piridin-2-ilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona



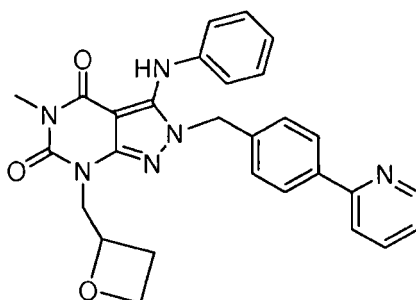
El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 3, en el que se usó 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-cloro-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en lugar de 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-yodo-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona y se añadió 2-piridil amina en la etapa (f) en lugar de 4-piridil amina. EM (IEN) m/z 481,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5**2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-7-neopentil-3-(piridin-4-ilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

5

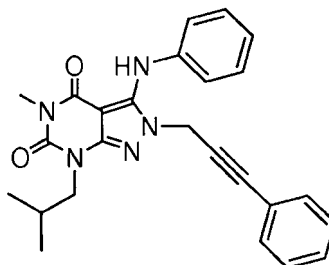
Una mezcla de 5-metil-7-neopentil-3-(piridin-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (20 mg, 0,061 mmol), bromuro de p-bifenilmetilo (80 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (8,5 mg, 0,061 mmol) en acetona (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purifica por una HPLC semipreparativa para dar el producto en forma de sólidos de color blanco. EM (IEN) m/z 495,2 [M+H]⁺

10

Ejemplo 6**15 5-metil-7-(oxetan-2-ilmetil)-3-(fenilamino)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

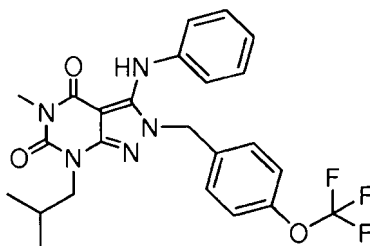
20

El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 1, en el que se usó 2-(yodometil)oxetano en lugar de yoduro de isopropilo. EM (IEN) m/z 495,2 [M+H]⁺

Ejemplo 7**25 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(3-fenilprop-2-inil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

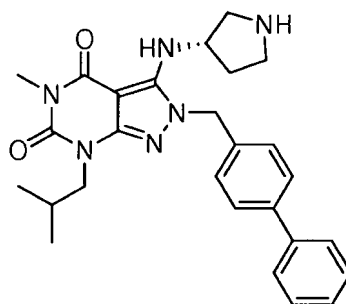
30

Una mezcla de 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (48,6 mg, 0,155 mmol), (3-bromoprop-1-inil)benceno (60,5 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (42,8 mg, 0,31 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de un microfiltro de 0,45 µm y el filtrado se purificó por una HPLC semipreparativa para dar el producto puro en forma de sólidos de color blanco. EM (IEN) m/z 428,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8**7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

5

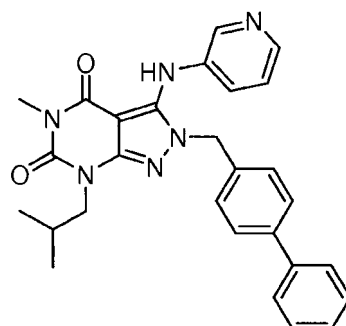
El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 7, en el que se usó 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno en lugar de (3-bromoprop-1-iril)benceno. EM (IEN) m/z 488,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 9**(S)-2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-3-(pirrolidin-3-ilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

15

Se disolvió 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-cloro-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (25 mg, 0,056 mmol) en THF anhidro y desgasificado, y después se añadieron 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (64 mg, 0,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,026 mmol) y Xantphos (1,6 mg, 0,026 mmol), seguido de ^tBuOK (7,5 mg, 0,067 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 130 °C durante 2,5 h. Después de un periodo de refrigeración, se retiró el disolvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y después se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico tres veces. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se trató con TFA al 50 % en CH₂Cl₂ (v/v) a temperatura ambiente durante 6 horas. Evaporación para retirar el TFA y el disolvente, y el residuo se purifica por una HPLC semipreparativa para dar el producto puro. EM (IEN) m/z 473,2 [M+H]⁺.

20

25 Ejemplo 10**2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-3-(piridin-3-ilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

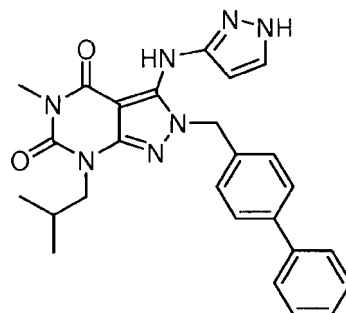
30

El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 3, en el que se usó 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-cloro-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en lugar de 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-yodo-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona y se añadió 3-piridil amina en lugar de 4-piridil amina. EM (IEN) m/z 481,2 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 11

3-(1H-pirazol-3-ilamino)-2-(bifenil-4-ilmetil)-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona



5

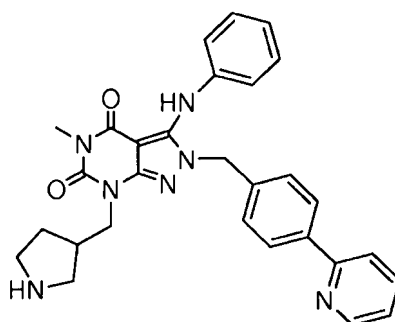
El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 3, en el que se usó 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-cloro-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en lugar de 2-(bifenil-4-ilmetil)-3-yodo-7-isobutil-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona y se añadió 1H-pirazol-3-amina en lugar de 4-piridil amina. EM (IEN) m/z 470,2 [M+H]⁺

10

Ejemplo 12

5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-7-(pirrolidin-3-ilmetil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

15



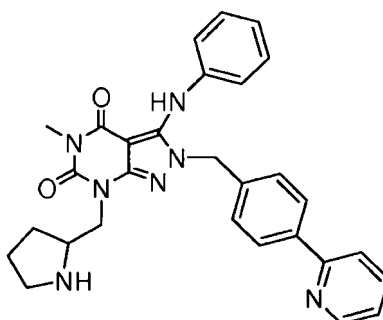
20

El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 1, en el que se usó 3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de yoduro de isopropilo. Después, el producto obtenido se desprotegió por tratamiento con TFA al 50 % en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente para dar el producto final en forma de sólidos de color blanco. EM (IEN) m/z 508,2 [M+H]⁺

Ejemplo 13

5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-7-(pirrolidin-2-ilmetil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

25

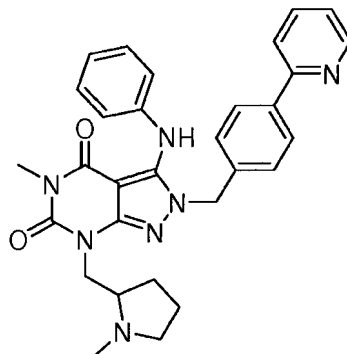


30

El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 12, en el que se usó 2-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z 508,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14**5-metil-7-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-3-(fenilamino)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

5

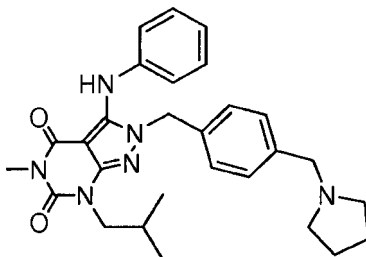


Se disolvió 5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-7-(pirrolidin-2-ilmetil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en CH₃OH (200 μ l) y después se añadió formaldehído al 37 % (2,3 μ l) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió NaBH₃CN (1,8 mg, 0,028 mmol) en CH₃OH (100 μ l). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla se purificó por HPLC para dar el producto puro en forma de sólidos de color blanco. EM (IEN) m/z 522,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 15

15

7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

20 (a) 2-(4-(bromometil)bencil)-7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 7, en el que se usó 1,4-bis(bromometil)benceno en lugar de (3-bromoprop-1-il)benzeno. EM (IEN) m/z 496,2 [M+H]⁺.

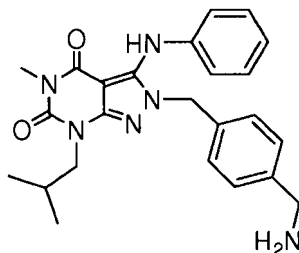
25 (b) 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

2-(4-(bromometil)bencil)-7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (30 mg, 0,06 mmol), K₂CO₃ (16 mg, 0,12 mmol) y pirrolidina (10 μ l, 0,12 mmol) en THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la mezcla se purificó por HPLC para dar el producto final en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN) m/z 487,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 16**2-(4-(aminometil)bencil)-7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

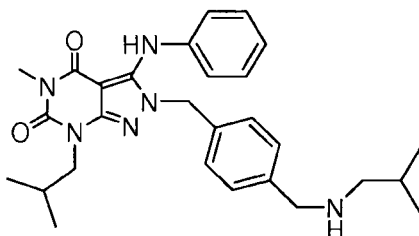
35



El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 15, en el que se usó amoniaco en la etapa (b) en lugar de pirrolidina. EM (IEN) m/z 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

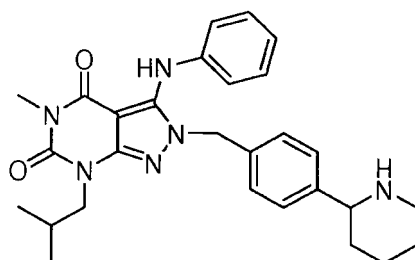
- 5 **7-isobutil-2-(4-((isobutilamino)metil)bencil)-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**



- 10 El método de síntesis fue análogo al del ejemplo 15, en el que se usó 2-metilpropan-1-amina en la etapa (b) en lugar de pirrolidina. EM (IEN) m/z 489,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

- 15 **7-Isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(piperidin-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**



(a) (4-(piperidin-2-il)fenil)metanol.

- 20 A una suspensión de LiAlH₄ (72 mg, 1,8 mmol) en 2 ml de THF anhidro se le añadió gota a gota una solución de clorhidrato de 4-(piperidin-2-il)benzoato de metilo (250 mg, 0,98 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se inactivó cuidadosamente con agua a 0 °C. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a sequedad para dar 187 mg del producto en bruto en forma de sólidos de color blanco, que se usaron para la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) m/z 192,1 [M+H]⁺.

(b) 2-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

- 30 Se disolvió (4-(piperidin-2-il)fenil)metanol en bruto (187 mg) en 3 ml de DMF y después se añadió Boc anhídrido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina básica para dar 200 mg de producto como aceite transparente con un rendimiento global del 70 %.

(c) 2-(4-((7-isobutil-5-metil-4,6-dioxo-3-(fenilamino)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

- 35 Se disolvió 2-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (47 mg, 0,16 mmol) en 1 ml de THF anhidro, y después se añadió trifenilfosfina (42 mg, 0,16 mmol), seguido de 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (50 mg, 0,16 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C y después se añadió lentamente DIAD (95 %, 50 µl). Después de completarse la reacción, la mezcla se purificó en una columna sobre alúmina básica para dar 76 mg de producto (rendimiento: 81 %). EM (IEN) m/z 587,3 [M+H]⁺.

(d) 7-isobutil-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(piperidin-2-il)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona.

- 45 Se disolvió 2-(4-((7-isobutil-5-metil-4,6-dioxo-3-(fenilamino)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (76 mg) en 2 ml de diclorometano y después se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la evaporación, el residuo se purifica por una HPLC semipreparativa para dar 32 mg del producto puro en forma de sólidos de color blanco. EM (IEN) m/z 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 19**Medición de la inhibición de la PDE1B *in vitro* usando el kit de ensayo de fosfodiesterasa IMAP**

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

10 Brevemente, 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 GMP-fluoresceína-IMAP es grande con respecto a la GMPc-fluoresceína. Se pueden distinguir los fluoróforos pequeños que están unidos a un complejo grande que se descompone lentamente, de fluoróforos no unidos, ya que los fotones emitidos a medida que exhiben fluorescencia conservan la misma polaridad que los fotones usados para excitar la fluorescencia.

15 En el ensayo de la fosfodiesterasa, la GMPc-fluoresceína, que no se puede unir a IMAP, y por lo tanto conservan una baja polarización de fluorescencia, se convierte en GMP-fluoresceína la cual, cuando se une a IMAP, produce un gran aumento de la polarización de fluorescencia (Δmp). La inhibición de la fosfodiesterasa, por lo tanto, se detecta como una disminución de la Δmp .

Ensayo enzimático

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

30 **Ensayo:** Se reconstituye fosfodiesterasa cerebral bovina específica de nucleótido 3',5'-cíclico (Sigma, St. Louis, MO) con glicerol al 50 % hasta 2,5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 1,0 μ mol del 3',5'-AMPc a 5'-AMP por min a pH 7,5 a 30 °C. Se añade una parte de enzima a 1999 partes de tampón de reacción (CaCl₂ 30 μ M, 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), Tris-HCl 10 mM pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, 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 de enzima diluida a 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 se preincuban con la enzima durante 10 min a temperatura ambiente.

35 La reacción de conversión del FL-GMP se inicia combinando 4 partes de mezcla de enzima e inhibidor con 1 parte de solución de sustrato (0,225 μ M) en una placa de microtitulación de 384 pocillos. La reacción se incuba en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se detiene mediante la adición de 60 μ l de reactivo de unión (dilución 1:400 de perlas 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 la unión de IMAP continúe hasta completarse, y después se coloca en un lector de microplaca multimodo Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de fluorescencia (Δmp).

45 Una disminución de la concentración de GMP, medida como una disminución de la Δmp , es indicativa de la inhibición de la actividad PDE. Los valores de CI_{50} se determinan midiendo la actividad enzimática en presencia de 8 a 16 concentraciones de compuesto que varían de 0,0037 nM a 80.000 nM y representando después la concentración de fármaco frente a Δmp , que permite estimar los valores de CI_{50} usando un software de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, MA). Los compuestos de la invención se seleccionan y se ensayan en este ensayo o en un ensayo similar para determinar la actividad inhibidora de la PDE1. Los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de fórmula 5.16, se demuestra que tienen una CI_{50} generalmente inferior a 250 nM.

Ejemplo 19**Efecto inhibitor de la PDE1 sobre la respuesta sexual en ratas hembra**

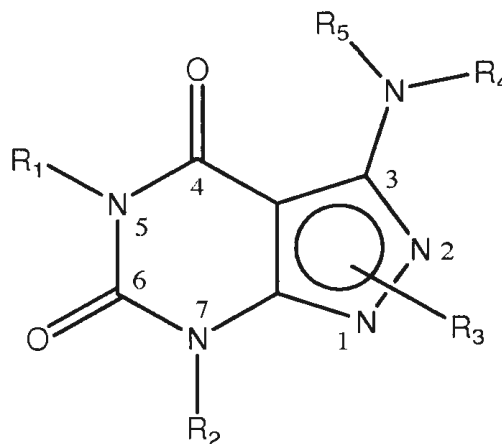
55 El efecto de los inhibidores de la PDE1 sobre la respuesta de lordosis en ratas hembra se mide tal como se describe en Mani, et al., *Science* (2000) 287: 1053. Se sensibilizan ratas de tipo silvestre, ovariectomizadas y canuladas, con 2 μ g de estrógenos seguido, 24 horas después, de una inyección intracerebroventricular (icv) de progesterona (2 μ g), inhibidores de la PDE1 de la presente invención (0,1 mg, 1,0 mg o 2,5 mg) o vehículo de aceite de sésamo (control).

60 Las ratas se ensayan para determinar la respuesta de lordosis en presencia de ratas macho. La respuesta de lordosis se cuantifica mediante el cociente de lordosis (LQ = número de lordosis/10 montas x 100). Cabe señalar que el LQ de ratas hembras estimuladas con estrógenos que recibieron los compuestos de la invención era similar al de las ratas estimuladas con estrógenos que recibieron progesterona y mayor que el de las ratas estimuladas con estrógenos que recibieron vehículo.

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Q:



Fórmula Q

5

en la que

- 10 (i) R₁ es H o alquilo C₁₋₆;
(ii) R₂ es

15 alquilo C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más amino,
heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,
alquilamino C₀₋₆alquilo C₀₋₆,
-G-J en donde:

20 G es alquileno C₁₋₆;
J es cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

20

- (iii) R₃ es

D-E-F en donde

25

1. D es un enlace sencillo, alquileno C₁₋₆ o arilalquileno C₁₋₆;
2. E es un alquileno C₁₋₆, arileno, alquilarileno C₁₋₆, aminoalquileno C₁₋₆ o amino; y
3. F es heterocicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

30

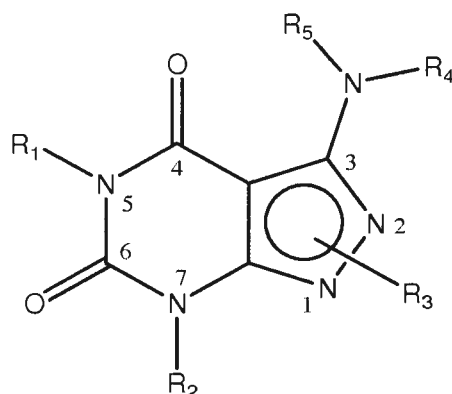
- (iv) R₄ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; heteroarilo o heterocicloalquilo C₃₋₆; y
(v) R₅ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo, arilo o bifenil-4-ilmetilo;

35

en la que "arilo" o "arileno" es un hidrocarburo aromático, mono o bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxilo o un arilo o un heteroarilo adicionales; y "heteroarilo" es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, heteroarilo o heteroarileno que pueden opcionalmente sustituirse con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo o carboxilo; en forma libre o salina.

40

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula Q-I



Fórmula Q-I

en la que

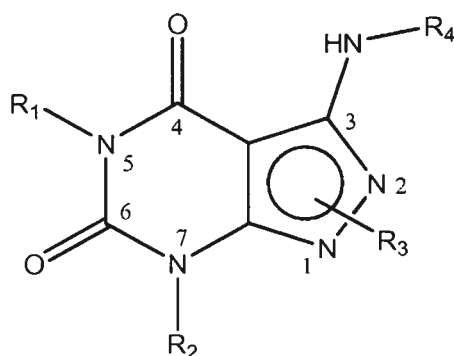
- 5 (i) R₁ es H o alquilo C₁₋₆;
 (ii) R₂ es alquilo C₁₋₆;
 (iii) R₃ es D-E-F en donde

- 10 1. D es un enlace sencillo, alquileno C₁₋₆ o arilalquileno C₁₋₆;
 2. E es un alquileno C₁₋₆, arileno, alquilarileno C₁₋₆, aminoalquileno C₁₋₆ o amino; y
 3. F se selecciona entre un grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo y 1-etilpiperidin-2-ilo;

- 15 (iv) R₄ es arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo C₃₋₆; y
 (v) R₅ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, arilo, bifenil-4-ilmetilo;

en donde "arilo" o "arileno" son un hidrocarburo aromático, mono o bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxi o un arilo o un heteroarilo adicionales; y "heteroarilo" es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, heteroarilo o heteroarileno que pueden opcionalmente sustituirse con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo o carboxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula Q-III:



Fórmula Q-III

25

en la que

- 30 (i) R₁ es H o alquilo C₁₋₆;
 (ii) R₂ es alquilo C₁₋₆;
 (iii) R₃ es D-E-F en donde

- 35 1. D es un enlace sencillo, alquileno C₁₋₆ o arilalquileno C₁₋₆;
 2. E es un alquileno C₁₋₆, arileno, alquilarileno C₁₋₆, aminoalquileno C₁₋₆ o amino; y
 3. F se selecciona entre un grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo,

1-metilpiperidin-2-ilo y 1-etilpiperidin-2-ilo;

(iv) R₄ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, heteroarilo o heterocicloalquilo C₃₋₆;

5 en donde "arilo" o "arileno" son un hidrocarburo aromático, mono o bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxi o un arilo o un heteroarilo adicionales; y "heteroarilo" es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, heteroarilo o heteroarileno que pueden opcionalmente sustituirse con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo o carboxi.

10

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

(i) D es un metileno;

(ii) D es un metileno y E es fenileno;

15

(iii) D es un metileno; E es fenileno; y F es 1-metilpirrolidin-2-ilo o 1-metilpiperidin-2-ilo; o

(iv) D es un metileno; E es fenileno; F es 1-metilpirrolidin-2-ilo o 1-metilpiperidin-2-ilo; y R₂ es alquilo C₁₋₆.

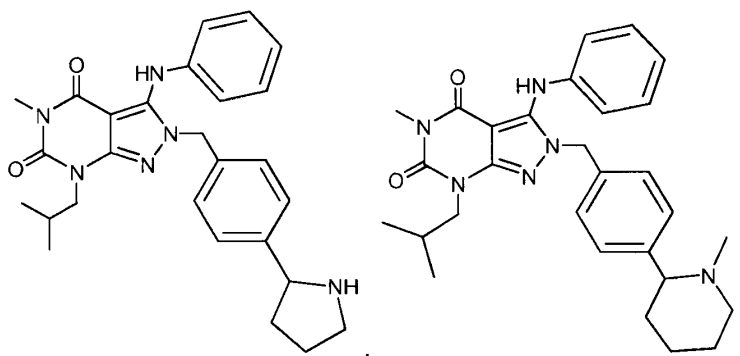
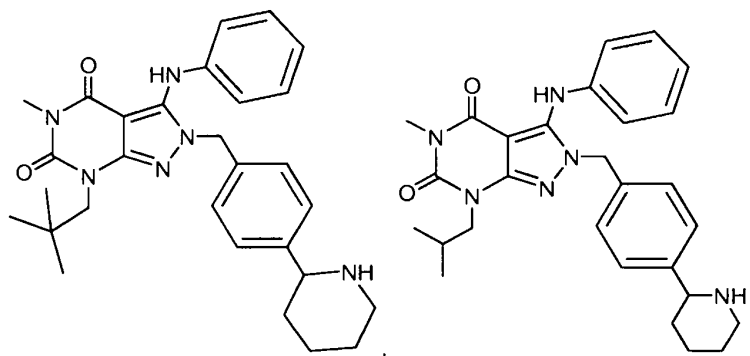
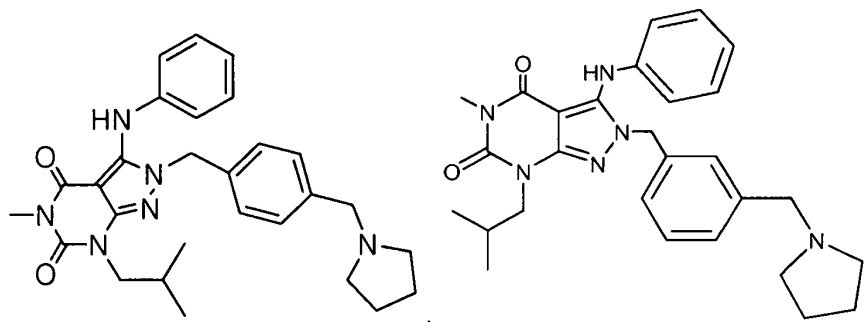
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que D es un metileno; E es fenileno; F es 1-metilpirrolidin-2-ilo o 1-metilpiperidin-2-ilo; R₂ es alquilo C₁₋₆; y R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆.

20

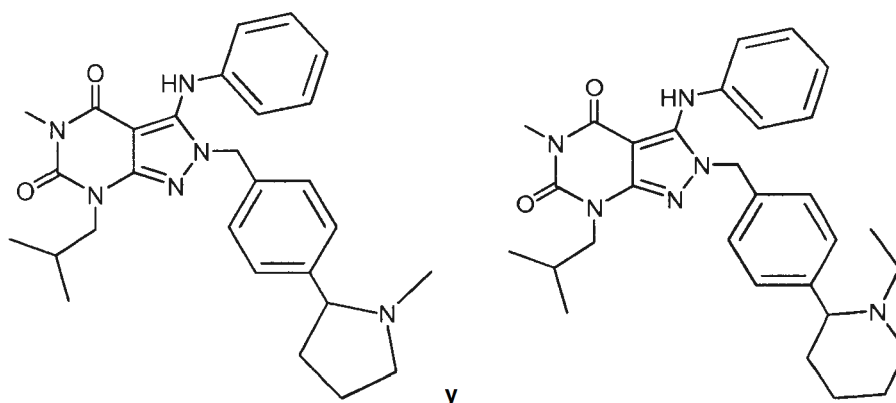
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R₅ es H.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:

25

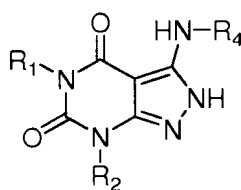


30



en forma libre o salina.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o salina farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma libre o salina, para uso
- 10 como un producto farmacéutico.
10. Un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición tal y como se define en la reivindicación 8 para su uso en el método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados entre cualquiera de los siguientes: enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos motores inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, narcolepsia, disfunción cognitiva, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, abstinencia de psicoestimulantes y/o adicción a drogas; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades inflamatorias y autoinmunes; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, hemorragia uterina anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, carcinoma o hiperplasia endometrial inducidos por estrógenos; que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, a un paciente que necesita tal tratamiento.
11. El compuesto o la composición para uso en el método de la reivindicación 10, en donde la afección es:
- 30 enfermedad de Parkinson;
deterioro cognitivo;
narcolepsia; o
disfunción sexual femenina.
- 35 12. Un método de fabricación de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 que comprende hacer reaccionar una pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona con un compuesto de fórmula X-R₃, en la que X es un grupo saliente y R₃ es como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y aislar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-7 obtenido de esta manera.
- 40 13. El método de la reivindicación 12, en el que la pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona es un compuesto de Fórmula IIIc:



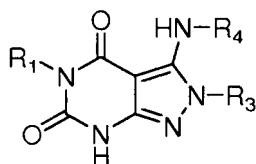
(IIIc)

en la que R₁, R₂ y R₄ son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

14. Un método de fabricación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende hacer reaccionar una pirazolo[3,4-d]pirimidin- 4,6(5H o 7H)-diona con un compuesto de fórmula X-R₂, en la que X es un grupo saliente y R₂ es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y aislar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 obtenido de esta manera.

5

15. El método de la reivindicación 14, en el que la pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona es un compuesto de Fórmula IIh:



(IIh)

10

en la que R₁, R₃ y R₄ son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la fabricación de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o afección como se describe en la reivindicación 10 o la reivindicación 11.

15