

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 912**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 487/14** (2006.01)

**A61K 31/529** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2009 PCT/US2009/006439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065149**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09830744 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2367429**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**06.12.2008 US 120442 P**

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

**24.10.2017**

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 y  
WENNOGLE, LAWRENCE, P.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 638 912 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8-dihidro-(1*H* o 2*H*)-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona o un 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-trihidro-(1*H* o 2*H*)-pirimido[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona, por ejemplo, compuestos de Fórmula I como se describe a continuación, a procesos para su producción, a su uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. De particular interés son los 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 D1 de la dopamina, tales como enfermedad de Parkinson, depresión, narcolepsia, daño a la función cognitiva, por ejemplo, en esquizofrenia o trastornos que se pueden mejorar mediante una mejora de la vía de señalización de progesterona, por ejemplo, disfunción sexual femenina.

**Antecedentes de la invención**

Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDEs), pero solo se ha demostrado que las PDE de la familia I, las fosfodiesterasas dependientes de Ca<sup>2+</sup>-calmodulina (CaM-PDE), median tanto las vías de señalización del calcio como los nucleótidos cíclicos (por ejemplo, AMPc y GMPc). Los tres genes CaM-PDE conocidos, PDE1A, PDE1B y PDE1C, están todos expresados en tejido del sistema nervioso central. La PDE1A se expresa por todo el cerebro con niveles más altos de expresión en las capas CA1 a CA3 del hipocampo y del cerebelo y a un bajo nivel en el cuerpo estriado. La PDE1A también se expresa en el pulmón y el corazón. La PDE1B se expresa predominantemente en el cuerpo estriado, en el giro dentado, en el tracto olfatorio y en el cerebelo, y su expresión se correlaciona con regiones cerebrales con altos niveles de inervación dopaminérgica. Aunque PDE1B se expresa principalmente en el sistema nervioso central, se puede detectar en el corazón. La PDE1C se expresa principalmente en el epitelio olfatorio, las células granulares cerebelosas y el cuerpo estriado. La PDE1C también se expresa en el corazón y el músculo liso vascular.

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos disminuyen la señalización intracelular de AMPc y GMPc por hidrólisis de estos nucleótidos cíclicos a sus respectivos 5'-monofosfatos inactivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDE desempeñan un papel crítico en la mediación de la transducción de señales en las células cerebrales, en particular en un área del cerebro conocida como ganglios basales o cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato del tipo NMDA y/o la activación del receptor de dopamina D2 dan lugar a mayores concentraciones intracelulares de calcio, dando lugar a la activación de efectores tales como la quinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y la calcineurina y a la activación de las CaM-PDE, resultando en la reducción de AMPc y GMPc. La activación del receptor D1 de la dopamina, por otra parte, da lugar a la activación de las ciclasas de nucleótidos, dando como resultado un aumento de AMPc y GMPc. Estos nucleótidos cíclicos activan a su vez la proteína quinasa A (PKA, proteína quinasa dependiente de AMPc) y/o la proteína quinasa G (PKG, proteína quinasa dependiente de GMPc) que fosforilan elementos de la vía de transducción de señales aguas abajo tales como DARPP-32 (fosfoproteína regulada por dopamina y AMPc) y proteína de unión al elemento sensible a AMPc (CREB). La DARPP-32 fosforilada a su vez inhibe la actividad de la proteína fosfato-1 (PP-1), aumentando así el estado de fosforilación de proteínas sustrato tales como el receptor de progesterona (PR), dando lugar 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 aumenta la señalización de progesterona asociada a diversas respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis asociada con la receptividad al apareamiento en algunos roedores. Véase Mani, et al., Science (2000) 287: 1053, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia.

Las CaM-PDE por lo tanto pueden afectar a las vías de señalización intracelular reguladas por la dopamina y otras vías de señalización intracelular en los ganglios basales (cuerpo estriado), incluyendo pero no limitado a vías de señalización intracelular de óxido nítrico, noradrenérgicas, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo receptor NMDA, receptor AMPa), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2a), receptor cannabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), DARPP-32 y vías de señalización intracelular de endorfinas.

La actividad de la fosfodiesterasa (PDE), en particular, la actividad de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en el tejido cerebral como un regulador de la actividad locomotora y del aprendizaje y la memoria. La PDE1 es un objetivo terapéutico para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferentemente en el sistema nervioso, incluyendo pero no limitado a un receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo receptor NMDA, receptor AMPa), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2a), receptor cannabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), vía de señalización intracelular de endorfinas y vía de señalización de progesterona. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debe actuar para potenciar el efecto de un agonista de dopamina D1 protegiendo al GMPc y AMPc de la degradación, y debe inhibir de manera similar las vías de señalización del receptor de dopamina D2, inhibiendo la

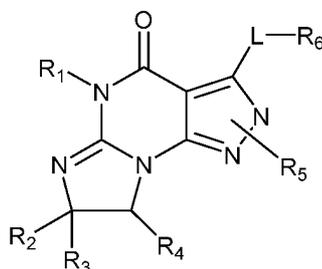
actividad de la PDE1. La elevación crónica de los niveles de calcio intracelular está ligada a la muerte celular en numerosos trastornos, particularmente en las enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades Alzheimer, Parkinson y Huntington y en los trastornos del sistema circulatorio que dan lugar a ictus y a infarto de miocardio. Por lo tanto, los inhibidores de la PDE1 son potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad de señalización reducida del receptor de dopamina D1, tal como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, la depresión, la narcolepsia y el deterioro cognitivo. Los inhibidores de la PDE1 también son útiles en enfermedades que se pueden aliviar mediante la potenciación de la señalización de progesterona tal como la disfunción sexual femenina.

Los documentos WO2006/133261, WO2008/063505 y Yan Xia et al (J. Med. Chem., 1997, 40, 26, p 4372-4377) describen compuestos con imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona o pirimidina[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona como inhibidores de la PDE1.

Todavía existe una necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la actividad de la PDE1, especialmente la actividad de la PDE1A o PDE1B.

Sumario de la invención

En un primer aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

en la que

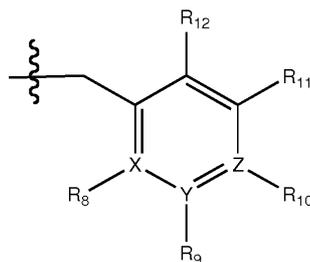
- (i) L es S, SO o SO<sub>2</sub>;
- (ii) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;
- (iii) R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente de di-, tri- o tetrametileno en la que opcionalmente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en la que los carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones R y S, respectivamente;
- (iv) R<sub>5</sub> es

a) -D-E-F, en el que:

- D es metileno
- E es fenileno;
- F es heteroarilo,

en la que D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo alquilo C<sub>1-4</sub>;

b) está unido a uno de los nitrógenos en la porción de pirazolo de Fórmula II y es un resto de Fórmula A



Fórmula A

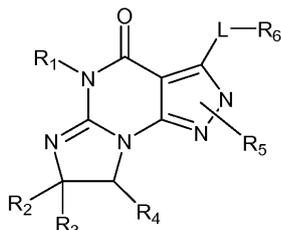
en la que X, Y y Z son C, y R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es

heteroarilo, en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, y/o -SH,

(v) R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>,

5 arilo,  
heteroarilo,  
en la que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>, en formas libres o de sal, en el que el alquilo está saturado o insaturado.

10 El compuesto de acuerdo con el primer aspecto, en el que dicho compuesto es un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

15 en la que

(i) L es un S, SO o SO<sub>2</sub>;

(ii) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 (iii) R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente de di-, tri- o tetrametileno en la que opcionalmente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en la que los carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones R y S, respectivamente;

(iv) R<sub>5</sub> es

25 a) -D-E-F, en el que:

D es metileno;

E es fenileno;

F es heteroarilo;

30 en la que D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

(v) R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>,

35 arilo,  
heteroarilo,  
en la que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> en forma libre o en forma de sal, en la que el alquilo está saturado o insaturado.

40 La invención proporciona además compuestos de Fórmula I como sigue:

1.1 Fórmula I o II, en la que L es un S;

1.2 Fórmula I o II, en la que L es -SO-;

45 1.3 Fórmula I o II, en la que L es -SO<sub>2</sub>-;

1.4 Fórmula I, II, o cualquiera de 1.1-1.3, en la que R<sub>1</sub> es H o C<sub>1-4</sub>;

1.5 Fórmula 1.4, en la que R<sub>1</sub> es H;

1.6 Fórmula 1.4, en la que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

50 1.7 Fórmula I, II, o cualquiera de 1.1-1.6, en la que R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi, u (opcionalmente hetero) arilalquilo C<sub>1-6</sub>;

1.8 Fórmula 1.7, en la que R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

1.9 Fórmula 1.7, en la que R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es H;

1.10 Fórmula 1.7, en la que R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

55 1.11 Fórmula 1.7, en la que R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es metilo;

1.12 Fórmula 1.7, en la que R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es isopropilo;

1.13 Fórmula I, II, o cualquiera de 1.1-1.6, en la que R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente de di-, tri- o tetrametileno (preferentemente, en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en la que los

carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

1.14 Cualquiera de las fórmulas I, II, o 1.13, en la que D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

1.15 Fórmula 1.14, en la que F está sustituido con uno o más halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

1.16 Fórmula 1.14, en la que F es 6-fluoropirid-2-ilo;

1.17 Fórmula 1.14, en la que F es 3-fluoropirid-2-ilo;

1.18 Fórmula 1.14, en la que F es 4-fluoropirid-2-ilo;

1.19 Fórmula 1.14, en la que F es 5-fluoropirid-2-ilo;

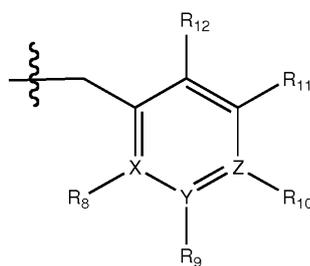
1.20 Fórmula 1.14, en la que F es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

1.21 Fórmula 1.14, en la que F es 5-trifluorometilpirid-2-ilo;

1.22 Fórmula 1.14, en la que F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-4</sub>;

1.23 Fórmula 1.14, en la que F es 5-metilpirid-2-ilo;

1.24 Fórmula II o cualquiera de 1.1-1.13, en la que R<sub>5</sub> está unido a uno de los nitrógenos en la parte de pirazolo de Fórmula I y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

en la que X, Y y Z son C, y R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es

heteroarilo en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y/o -SH,

1.25 Fórmula 1.24, en la que R<sub>5</sub> es un heteroarilmetilo sustituido;

1.26 Fórmula 1.24, en la que R<sub>5</sub> es un resto de Fórmula A en la que R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es piridilo o tiadiazolilo;

1.27 Fórmula I, II o cualquiera de 1.1-1.26, en la que R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, en la que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

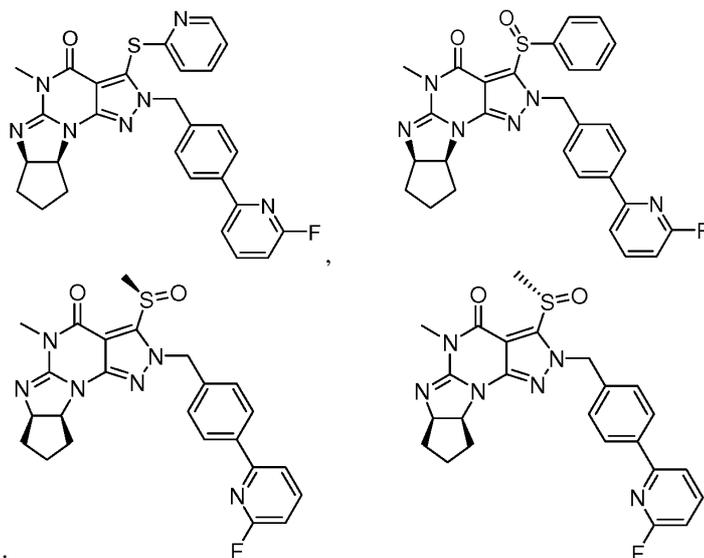
1.28 Fórmula 1.27, en la que R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

1.29 Fórmula 1.27, en la que R<sub>6</sub> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

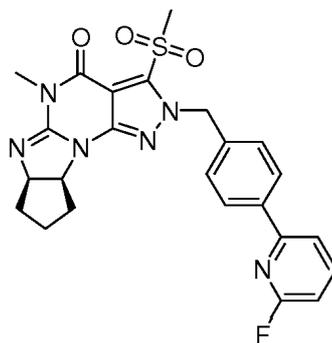
1.30 Fórmula 1.27, en la que R<sub>6</sub> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

1.31 Fórmula 1.27, en la que R<sub>6</sub> es fluorofenilo o hidroxifenilo;

1.32 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:



35 y



1.33 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B) de GMPc, por ejemplo, con una  $CI_{50}$  de menos de  $1 \mu M$ , preferentemente de menos de  $500 \text{ nM}$ , más preferentemente de menos de  $50 \text{ nM}$  en un ensayo de PDE de reactivo de partículas de afinidad de metal inmovilizado, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 9, en forma libre o en forma de sal.

Si no se especifica de otro modo o se aclara por el contexto, los siguientes términos tienen los siguientes significados

(a) "Alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria es un resto hidrocarbonado saturado o insaturado, preferentemente saturado, preferentemente que tiene de uno a seis átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado.

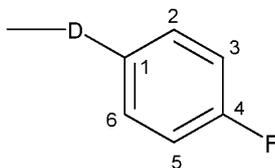
(b) "Cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria es un resto hidrocarbonado no aromático saturado o insaturado, preferentemente saturado, que comprende preferentemente de tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura cíclica no aromática mono o bicíclica o de puente, en la que el cicloalquilo contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados entre N y O y/o S, dicho cicloalquilo que también puede ser un heterocicloalquilo.

(c) "Heterocicloalquilo" es, a menos que se indique lo contrario, un resto de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferentemente saturado, que comprende preferentemente de tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura cíclica no aromática mono o bicíclica o de puente, en la que al menos un átomo de carbono está sustituido con N, O o S.

(d) "Ariilo" tal como se usa en la presente memoria es un hidrocarburo aromático mono o bicíclico.

(e) "Heteroarilo" tal como se utiliza en la presente memoria es un resto aromático en la que uno o más de los átomos que componen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono.

(f) en la que E es fenileno, la numeración es como sigue:



(g) Está previsto que cuando los sustituyentes terminen en "eno", por ejemplo, alquilenos, fenileno o arilalquilenos, dichos sustituyentes estén destinados a formar un puente o conectarse a otros dos sustituyentes. Por lo tanto, metileno está previsto que sea  $-CH_2-$  y fenileno está previsto que sea  $-C_6H_4-$  y arilalquilenos está previsto que sea  $-C_6H_4-CH_2-$  o  $-CH_2-C_6H_4-$ .

Los compuestos de la invención, por ejemplo, una 4,5,7,8-tetrahidro-(1H o 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina sustituida o 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-trihidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona sustituida, por ejemplo, Compuestos de Fórmula I, II p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.33, pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que una expresión como "Compuestos de la invención" abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre o de sal de adición de ácido o cuando los compuestos contienen 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 que se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

A modo de antecedentes, los compuestos de la invención también pueden existir, en algunos casos antes de su uso, en forma de profármaco. Una forma de profármaco es un compuesto que se convierte en el cuerpo en un compuesto de la invención. Por ejemplo, cuando los compuestos de la invención contienen sustituyentes hidroxilo o carboxi, estos sustituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Como se usa en la presente memoria, "éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable" significa ésteres de compuestos de la invención que son hidrolizables en condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el caso de compuestos de la invención que tienen sustituyentes hidroxilo) o alcoholes (en el caso de compuestos de la invención que tienen sustituyentes carboxi) que son ellos mismos fisiológicamente tolerables a las dosis a administrar. Por lo tanto, cuando el compuesto de la invención contenga un grupo hidroxilo, por ejemplo, Compuesto-OH, el profármaco éster acílico de dicho compuesto, es decir, el compuesto-O-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, se puede hidrolizar en el cuerpo para formar por un lado un alcohol fisiológicamente hidrolizable (Compuesto-OH) y el ácido por otro (por ejemplo, HOC(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>). Como alternativa, cuando el compuesto de la invención contenga un ácido carboxílico, por ejemplo, el compuesto-C(O)OH, el profármaco de éster de ácido de dicho compuesto, el compuesto-C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub> se puede hidrolizar para formar el compuesto-C(O)OH y HO-alquilo C<sub>1-4</sub>.

La invención también enseña métodos para preparar los compuestos de la invención y métodos de utilización de los compuestos de la invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos como se expone a continuación (especialmente el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una actividad de señalización reducida del receptor de dopamina D1, tal como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, el autismo, el síndrome del cromosoma X frágil, el TDAH, el síndrome de piernas inquietas, la depresión, el deterioro cognitivo de la esquizofrenia, la narcolepsia y enfermedades que se pueden aliviar mediante la potenciación de la señalización de progesterona, como la disfunción sexual femenina), o una enfermedad o trastorno como la psicosis o el glaucoma). Esta lista no pretende ser exhaustiva y puede incluir otras enfermedades y trastornos como se expone a continuación.

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

### Descripción detallada de la invención

#### *Métodos de fabricación de compuestos de la invención*

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando los métodos descritos y ejemplificados en la presente memoria y por métodos similares a los mismos y por métodos conocidos en la técnica química. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Si no están disponibles en el mercado, los materiales de partida para estos procesos se pueden preparar mediante procesos que se seleccionan de la técnica química usando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Se pueden preparar diversos materiales de partida y/o compuestos de la invención utilizando métodos descritos en los documentos WO2006/133261 y PCT/US2007/070551.

Los compuestos de la invención incluyen sus enantiómeros, diastereoisómeros y racematos, así como sus polimorfos, hidratos y solvatos. Algunos compuestos individuales dentro del alcance de esta invención pueden contener dobles enlaces. Las representaciones de dobles enlaces en esta invención están destinadas a incluir tanto el isómero E como 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.

También se pretende que los compuestos de la invención abarquen sus isótopos estables e inestables. Los isótopos estables son isótopos no radioactivos que contienen un neutrón adicional en comparación con los nucleidos abundantes de la misma especie (es decir, el elemento). Se espera que la actividad de los compuestos que comprenden tales isótopos se retenga, y dicho compuesto también tendría utilidad para medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en una cierta posición en los compuestos de la invención puede ser reemplazado por deuterio (un isótopo estable que no es radioactivo). Los ejemplos de isótopos estables conocidos incluyen, pero no limitan a, deuterio, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O. Como alternativa, los isótopos inestables, que son los isótopos radiactivos que contienen neutrones adicionales en comparación con los nucleidos abundantes de la misma especie (es decir, los elementos), por ejemplo, <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, pueden reemplazar las especies abundantes correspondientes de I, C y F. Otro ejemplo de isótopo útil del compuesto de la invención es el isótopo <sup>11</sup>C. Estos radioisótopos son útiles para estudios con radiomarcadores y/o farmacocinéticos de los compuestos de la invención.

Los puntos de fusión no están corregidos y (desc) indica la descomposición. La temperatura se indica en grados Celsius (°C); a menos que se indique lo contrario, las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C. Cromatografía significa cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se lleva a cabo sobre placas de gel de sílice. Los datos de RMN están en los valores delta de los protones principales de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) con respecto al

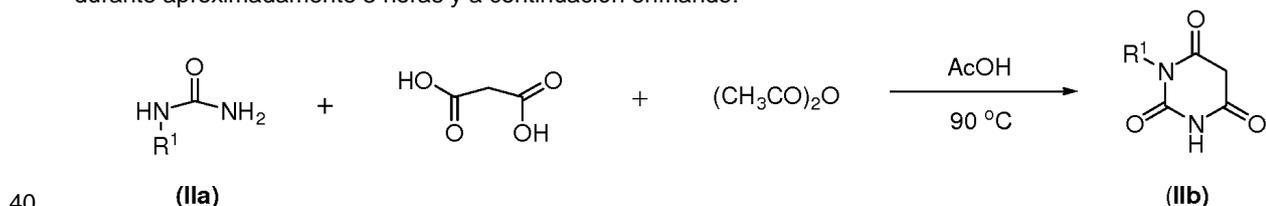
tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se usan abreviaturas convencionales para la forma de señal. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Para los espectros de masas (MS), la menor masa de iones principales se presenta para las moléculas en las que la división de isótopos resulta en múltiples picos espectrales de masa. Las composiciones de la mezcla de disolventes se dan como porcentajes de volumen o proporciones de volumen. En los casos en que los espectros de RMN son complejos, solo se notifican señales de diagnóstico.

Términos y abreviaturas:

- 10 BuLi = n-butil-litio  
 Bu<sup>t</sup>OH = alcohol de *terc*-butilo,  
 CAN = nitrato de amonio y cerio (IV)  
 DIPEA = diisopropiletilamina,  
 DMF = N,N-dimetilforamida,  
 15 DMSO = dimetilsulfóxido,  
 Et<sub>2</sub>O = éter dietílico,  
 EtOAc = acetato de etilo,  
 Equiv. = Equivalentes,  
 H = hora(s),  
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,  
 20 LDA = diisopropilamida de litio  
 MeOH = metanol,  
 NBS = N-bromosuccinimida  
 NCS = N-clorosuccinimida  
 NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato sódico,  
 25 NH<sub>4</sub>OH = hidróxido de amonio,  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> = tris[dibencilidenacetona] de dipaladio (0)  
 PMB = p-metoxibencilo,  
 POCl<sub>3</sub> = oxiclورو de fósforo,  
 SOCl<sub>2</sub> = cloruro de tionilo,  
 30 TFA = ácido trifluoroacético,  
 TFMSA = ácido trifluorometanosulfónico  
 THF = tetrahedrofurano.

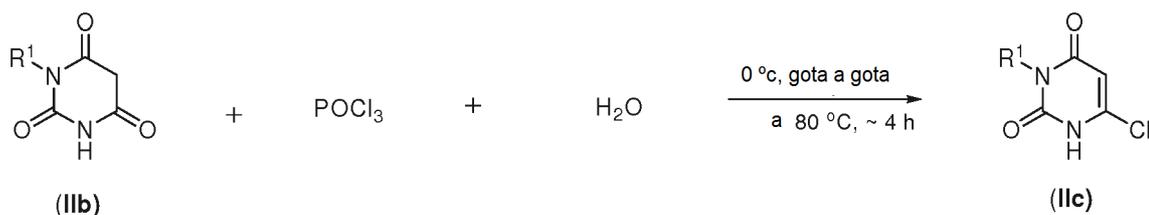
Los métodos sintéticos en esta invención se ilustran a continuación. Los significados para los grupos R son como se ha indicado anteriormente para la fórmula I o II a menos que se indique lo contrario.

En un aspecto de la invención, los compuestos intermedios de fórmula **IIb** pueden sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **IIa** con un ácido dicarboxílico, anhídrido acético y ácido acético mezclando con calor durante aproximadamente 3 horas y a continuación enfriando:

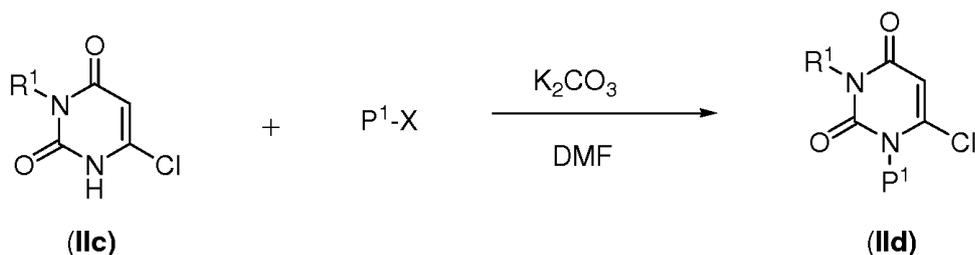


en la que R<sup>1</sup> es metilo.

45 El intermedio **IIc** se puede preparar mediante, por ejemplo, reacción de un compuesto de **IIb** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como POCl<sub>3</sub>, a veces con pequeñas cantidades de agua y se calienta durante aproximadamente 4 horas y a continuación se enfría



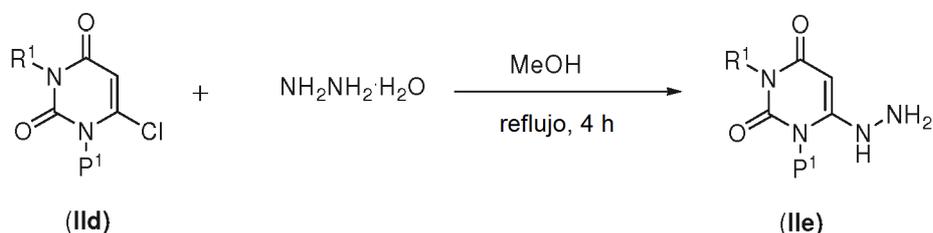
50 El intermedio **IIc** se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, un P<sup>1</sup>-X en un disolvente tal como DMF y una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a temperatura ambiente o con calentamiento:



en la que P<sup>1</sup> es un grupo protector [por ejemplo, grupo de *p*-metoxibencilo (PMB)]; X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato o tosilato.

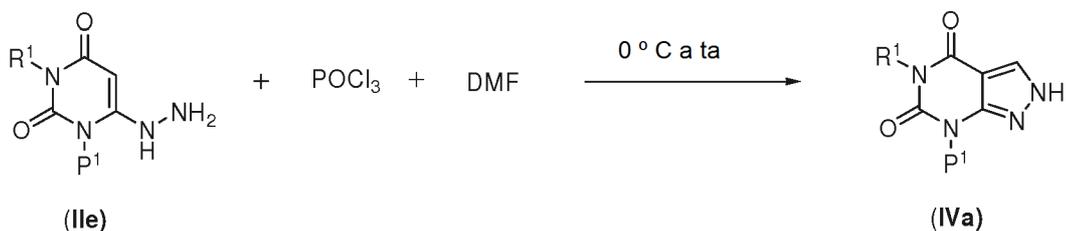
5

El intermedio **IIe** se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de **IIId** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un disolvente tal como metanol y se somete a reflujo durante aproximadamente 4 horas y a continuación se enfría:



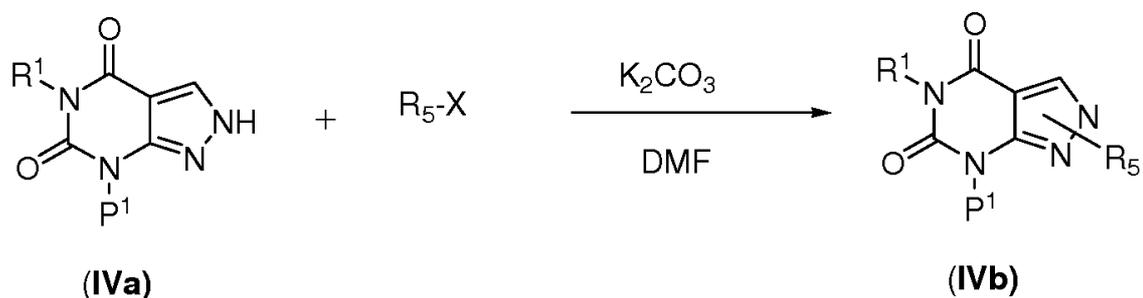
10

El intermedio **IVa** se puede formar mediante, por ejemplo, reacción de un compuesto de **IIe** con POCl<sub>3</sub> y DMF:



15 en la que R<sup>1</sup> es como se define anteriormente en la Fórmula I o II, por ejemplo, tal como un grupo metilo.

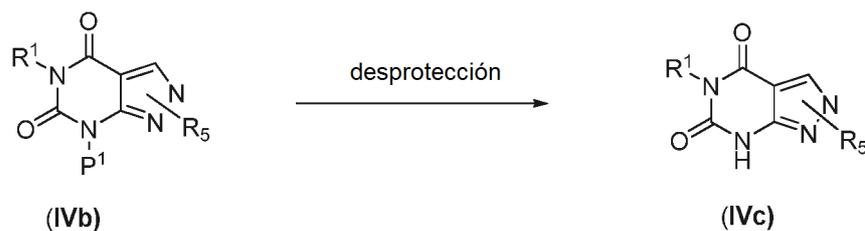
El intermedio **IVb** se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de **IVa** con, por ejemplo, un R<sub>5</sub>-X en un disolvente tal como DMF y una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a temperatura ambiente o con calentamiento:



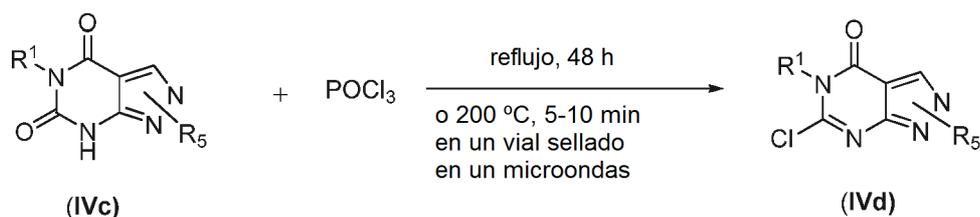
20

El intermedio **IVc** se puede sintetizar a partir de un compuesto de **IVb** mediante la eliminación del grupo protector P<sup>1</sup> con un método apropiado. Por ejemplo, si P<sup>1</sup> es un grupo PMB, entonces se puede eliminar con CAN o TFA/TFMSA a temperatura ambiente:

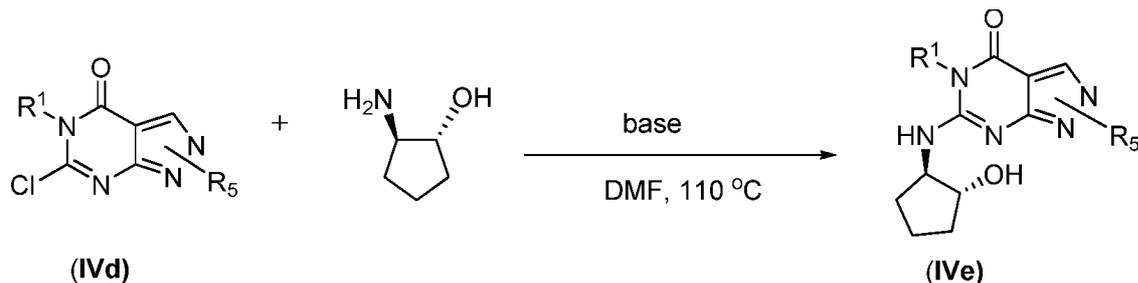
25



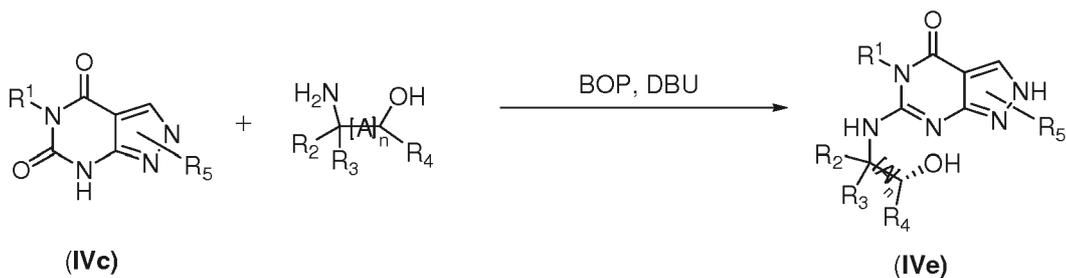
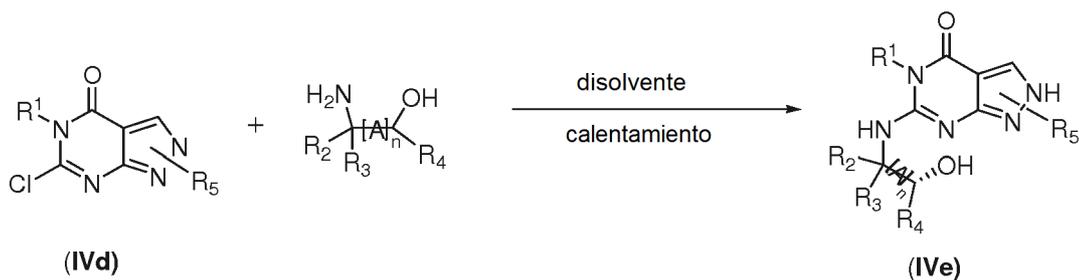
5 El intermedio **IVd** se puede preparar por reacción de un compuesto de **IVc** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como  $\text{POCl}_3$  y se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 días, o se calienta a  $\sim 150\text{-}200\text{ }^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 10 min en un vial sellado con un instrumento de microondas y a continuación se enfría:



10 El intermedio **IVe** se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de **IVd** con un amino alcohol en condiciones básicas en un disolvente tal como DMF y se calienta durante la noche y a continuación se enfría:

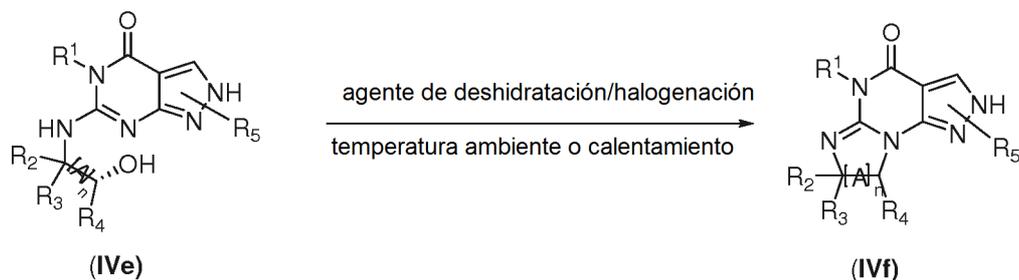


15 Como alternativa, el intermedio **IVe** se puede sintetizar directamente a partir de un compuesto de **IVc** haciendo reaccionar con un amino alcohol y un reactivo de acoplamiento tal como BOP en presencia de una base tal como DBU:



20 en las que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente.

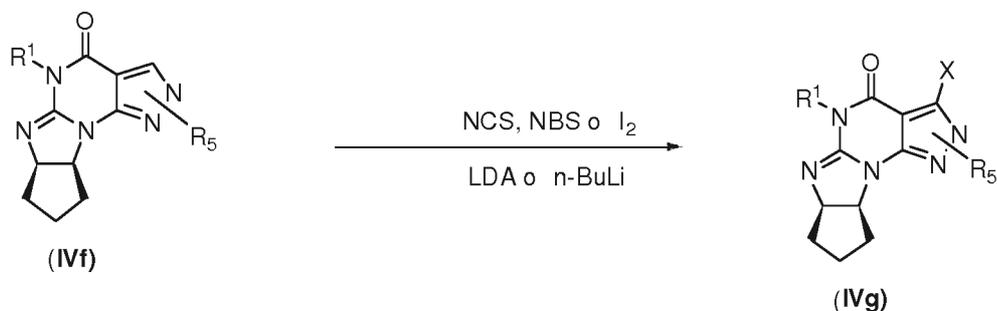
El compuesto **IVf** se puede formar por reacción de un compuesto de **IVe** con, por ejemplo, un agente de deshidratación/halogenación tal como  $\text{SOCl}_2$  en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante la noche o se calienta a  $35^\circ\text{C}$  durante varias horas, y a continuación se enfría.



5

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

10



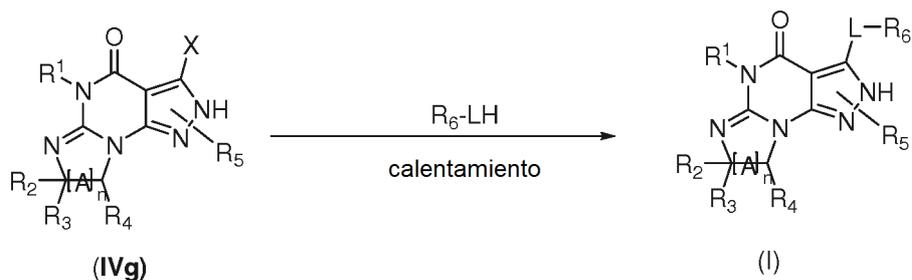
Como alternativa, el compuesto **IVg** se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de **IVf** con, por ejemplo, un agente halogenante tal como hexacloroetano y una base tal como LiHMDS en un disolvente tal como THF a baja temperatura durante varias horas:

15



El compuesto **I** se puede formar haciendo reaccionar un compuesto de **IVg** con  $\text{R}_6\text{-LH}$  por ejemplo un tiol cuando se calienta.

20

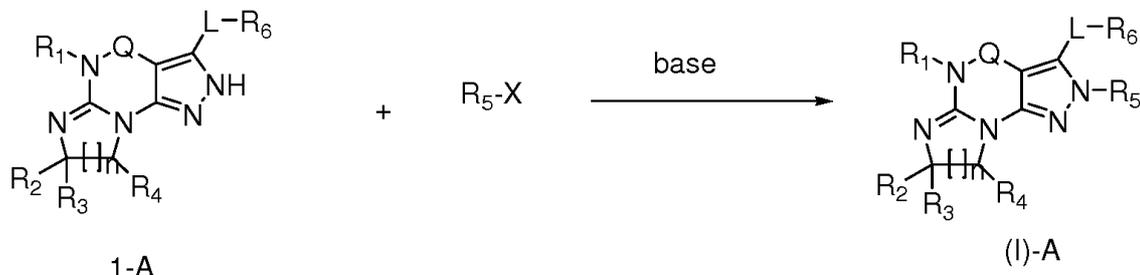


Como alternativa, el compuesto **I** se puede formar por reacción de un compuesto de **IVf** con un tiol  $\text{R}_6\text{-LH}$  o un disulfuro  $\text{R}_6\text{-L-L-R}_6$  en presencia de una base fuerte, tal como un reactivo de litio (por ejemplo, LiHMDS) en un disolvente tal como THF.

25

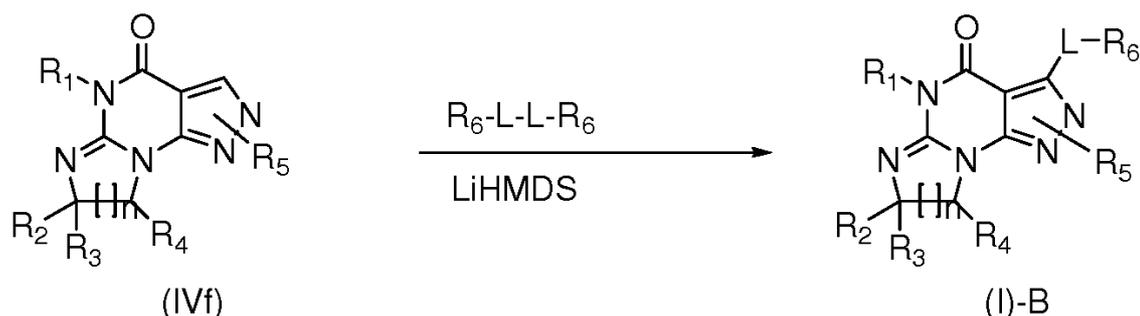
El derivado de sulfinilo o sulfonilo correspondiente se puede formar haciendo reaccionar el 3-tio compuesto (por ejemplo, en la que L es -S-) con un oxidante tal como un peróxido (por ejemplo oxona o peróxido de hidrógeno) a temperatura ambiente en un disolvente tal como acetonitrilo.

- 5 En otro aspecto de la invención, la invención proporciona por tanto métodos de fabricación de compuestos de fórmula I o II, por ejemplo, que comprende hacer reaccionar los compuestos **1-A** con, por ejemplo,  $R_5-X$ , en un disolvente tal como DMF y una base tal como  $K_2CO_3$  a temperatura ambiente o con calentamiento:



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

- 15 Los tiocompuestos de la invención, por ejemplo, de Fórmula I o II, en la que L es S o el compuesto **(I)-B**, se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto **(IVf)**, por ejemplo, con un disulfuro y bis (trimetilsilil) azanuro de litio (LiHMDS).



- Los derivados de sulfinilo o sulfonilo de la invención, por ejemplo, de Fórmula I o II, en la que L es SO o  $SO_2$  se pueden preparar por **(I)-B** oxidación usando, por ejemplo oxona, en un disolvente tal como acetonitrilo y metanol.

#### Compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento

- 25 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la interrupción o daño de las vías mediadas por AMPc y GMPc, por ejemplo, como resultado del aumento de la expresión de PDE1 o disminución de la expresión de AMPc y GMPc debido a la inhibición o a niveles reducidos de inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos, tales como la dopamina y el óxido nítrico (NO). Al prevenir la degradación de AMPc y GMPc por PDE1B, aumentando con ello los niveles intracelulares de AMPc y GMPc, los compuestos de la invención potencian la actividad de los inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos.

La invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento de cualquiera o más de las siguientes afecciones:

- 35 (i) Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson, piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos;
- (ii) Trastornos mentales, incluyendo depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, deterioro cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, retirada de psicoestimulantes y adicción a drogas;
- 40 (iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, incluyendo enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular, cardiopatía congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y disfunción sexual;
- (iv) trastornos respiratorios e inflamatorios, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias;
- 45 (v) Cualquier enfermedad o afección caracterizada por niveles bajos de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1; y/o

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

que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II o cualquiera de 1.1-1.33, en forma libre, de sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, a un paciente humano o animal que lo necesite. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de las afecciones descritas anteriormente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización especialmente preferida, la invención proporciona compuestos para su uso en procesos de tratamiento o profilaxis para la narcolepsia. En esta realización, los inhibidores de la PDE1 se pueden usar como agente terapéutico único, pero también se pueden usar en combinación o para su coadministración con otros agentes activos. De este modo, la invención comprende además compuestos para su uso en un método de tratamiento de la narcolepsia que comprende la administración simultánea, secuencial o contemporánea de cantidades terapéuticamente eficaces de

(i) un inhibidor de la PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II o cualquiera de 1.1-1.33, y

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

en forma libre, o sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite. En otra realización más, se proporcionan compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis para la narcolepsia como se ha descrito anteriormente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como agente terapéutico único o su uso en combinación para coadministrar con otro agente activo.

En otra realización, la invención proporciona adicionalmente compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis de una afección que se puede aliviar mediante la potenciación de la señalización de progesterona, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II o cualquiera de 1.1-1.33, en forma libre, de sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, a un paciente humano o animal que lo necesite. La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento como se describe en este documento, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. La enfermedad o afección que se puede mejorar mediante la potenciación de la señalización de progesterona incluye, pero no se limita a, disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo, amenorrea debida al ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas de la menopausia, hipotiroidismo), síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, por ejemplo infertilidad debido a abortos espontáneos repetidos, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata e hipotiroidismo. Por ejemplo, al potenciar la señalización de la progesterona, los inhibidores de la PDE1 se pueden usar para fomentar la implantación del óvulo a través del efecto sobre el revestimiento del útero y para ayudar a mantener el embarazo en las mujeres propensas al aborto espontáneo debido a la respuesta inmune al embarazo o a una función progesterona baja. Los nuevos inhibidores de la PDE1, por ejemplo, como se describe en este documento, también pueden ser útiles para aumentar la eficacia de la terapia de reemplazo hormonal, por ejemplo, administrada en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas en mujeres posmenopáusicas, e hiperplasia endometrial inducida por estrógenos y carcinoma. Los compuestos de la presente invención pueden encontrar uso en métodos para la cría de animales, por ejemplo para inducir la receptividad sexual y/o estro en un mamífero hembra no humano para cría.

En esta realización, los inhibidores de la PDE1 se pueden usar en los métodos de tratamiento o profilaxis anteriores como agente terapéutico único, pero también se pueden usar en combinación o para su coadministración con otros agentes activos, por ejemplo junto con terapia de reemplazo hormonal. De este modo, la invención comprende además un compuesto para su uso en un método de tratamiento de trastornos que se pueden mejorar mediante la potenciación de la señalización de progesterona, que comprende la administración simultánea, secuencial o contemporánea de cantidades terapéuticamente eficaces de

(i) un inhibidor de la PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, II o cualquiera de 1.1-1.33, y

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

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

realización, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método descrito anteriormente en el que el inhibidor de la PDE1 es un compuesto de Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

5 La descripción también enseña un método para aumentar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I, II o cualquiera de 1.1-1.33, suficiente para inhibir la actividad de la PDE1B. La descripción enseña adicionalmente un método para aumentar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o  
10 tejido con una cantidad de un compuesto de Fórmula II, en forma libre o de sal, suficiente para inhibir la actividad de la PDE1, por ejemplo, la actividad de la PDE1A o PDE1B.

La invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la PDE1, especialmente un trastorno relacionado con la PDE1B, un trastorno de la vía de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, o trastornos que se pueden aliviar mediante la potenciación de la vía de señalización de progesterona en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I, II o cualquiera de 1.1-1.33, en la que se inhibe PDE1B, en la que la actividad de la PDE1B modula la fosforilación de DARPP-32 y/o el receptor GluR1 AMPA. De forma similar, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con PDE1, especialmente un trastorno relacionado con PDE1B, 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 progesterona en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, la invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada que comprende la administración tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo I (PDE1) de la invención, en forma libre o farmacéuticamente aceptable en un soporte oftálmicamente compatible con el ojo de un paciente que lo necesite. Sin embargo, como alternativa el tratamiento puede incluir una terapia sistémica. La terapia sistémica incluye un tratamiento que puede llegar directamente al torrente sanguíneo, o, por ejemplo, métodos orales de administración.

30 La invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso tópico oftálmico que comprende un inhibidor de la PDE1; por ejemplo, una solución, suspensión, crema o ungüento oftálmico que comprende un inhibidor de la PDE1 de la invención, en forma libre o de sal oftálmicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable.

35 Opcionalmente, el inhibidor de la PDE1 se puede administrar secuencial o simultáneamente con un segundo fármaco útil para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada. Cuando se administran dos agentes activos, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada agente puede estar por debajo de la cantidad necesaria para la actividad como monoterapia. Por consiguiente, puede considerarse terapéuticamente eficaz una cantidad subumbral (es decir, una cantidad por debajo del nivel necesario para la eficacia como monoterapia) y como alternativa también puede referirse como cantidad eficaz. De hecho, una ventaja de administrar diferentes agentes con diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles de efectos secundarios puede ser reducir la dosificación y los efectos secundarios de uno o de ambos agentes, así como aumentar o potenciar su actividad como monoterapia.

45 La invención proporciona así un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una afección seleccionada entre glaucoma y presión intraocular elevada que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad subumbral, de un agente conocido por disminuir la presión intraocular concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad subumbral, de un inhibidor de la PDE1 de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de modo que la cantidad del agente conocido por disminuir la presión intraocular y la cantidad del inhibidor de la PDE1 en combinación son eficaces para tratar la afección.

50 En una realización, uno o los dos agentes se administran tópicamente al ojo. De este modo, la invención proporciona un método para reducir los efectos secundarios del tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada mediante la administración de una dosis reducida de un agente conocido por disminuir la presión intraocular concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad eficaz de un inhibidor de la PDE1. Sin embargo, también se pueden utilizar métodos distintos a la administración tópica, tales como la administración terapéutica sistémica.

60 El agente o agentes adicionales opcionales para su uso en combinación con un inhibidor de la PDE1 se pueden seleccionar, por ejemplo, entre los fármacos existentes y normalmente comprenden la instilación de un tratamiento con prostaglandina, pilocarpina, epinefrina o un beta-bloqueante tópico, por ejemplo con timolol, así como inhibidores de la anhidrasa carbónica administrados por vía sistémica, por ejemplo acetazolamida. También se pueden emplear inhibidores de la colinesterasa tales como fisostigmina y ecotiopato y tener un efecto similar al de la pilocarpina. Los fármacos utilizados actualmente para tratar el glaucoma incluyen, por ejemplo,

65 1. Análogos de prostaglandina tales como latanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan),

que aumentan el flujo uveoscleral del humor acuoso. El bimatoprost también aumenta el flujo trabecular.

2. Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos tópicos como timolol, levobunolol (Betagan) y betaxolol, que disminuyen la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar.

3. Agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos como la brimonidina (Alphagan), que funcionan por un mecanismo dual, disminuyendo la producción acuosa y aumentando el flujo uveoscleral.

4. Los simpaticomiméticos menos selectivos como la epinefrina y la dipivefrina (Propina) aumentan el flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular y posiblemente a través de la vía de flujo uveoscleral, probablemente por una acción agonista beta<sub>2</sub>.

5. Los agentes mióticos (parasimpaticomiméticos) como la pilocarpina actúan por contracción del músculo ciliar, endureciendo la malla trabecular y permitiendo una mayor salida del humor acuoso.

6. Inhibidores de la anhidrasa carbónica como la dorzolamida (Trusopt), la brinzolamida (Azopt), la acetazolamida (Diamox), reducen la secreción del humor acuoso al inhibir la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar.

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

Por ejemplo, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la PDE1 de la invención y un agente seleccionado entre (i) los prostanoides, unoprostona, latanoprost, travoprost o bimatoprost; (ii) un agonista alfa adrenérgico tal como brimonidina, apraclonidina o dipivefrina y (iii) un agonista muscarínico, tal como pilocarpina. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones oftálmicas que comprenden un inhibidor de la PDE-1 de la invención junto con bimatoprost, abrimonidina, brimonidina, timolol, o combinaciones de los mismos, en forma libre o de sal oftálmicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable. Sin embargo, además de seleccionar una combinación, una persona con conocimientos en la materia puede seleccionar un agonista o antagonista de subtipo de receptor selectivo apropiado. Por ejemplo, para el agonista alfa adrenérgico, se puede seleccionar un agonista selectivo para un receptor adrenérgico alfa 1, o un agonista selectivo para un receptor adrenérgico alfa 2 tal como la brimonidina, por ejemplo. Para un antagonista del receptor beta-adrenérgico, se puede seleccionar un antagonista selectivo para  $\beta_1$ , o  $\beta_2$ , o  $\beta_3$ , dependiendo de la aplicación terapéutica apropiada. También se puede seleccionar un agonista muscarínico selectivo para un subtipo de receptor particular tal como M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>.

El inhibidor de la PDE1 se puede administrar en forma de composición oftálmica, que incluye una solución, crema o ungüento oftálmico. La composición oftálmica adicionalmente puede incluir un agente reductor de la presión intraocular.

En otro ejemplo más, los inhibidores de la PDE-1 descritos se pueden combinar con una cantidad subumbral de un agente para reducir la presión intraocular que puede ser una solución oftálmica de bimatoprost, una solución oftálmica de tartrato de brimonidina o una solución oftálmica de tartrato de brimonidina/maleato de timolol.

Además de los métodos mencionados anteriormente, sorprendentemente también se ha descubierto que los inhibidores de la PDE1 son útiles para tratar la psicosis, por ejemplo, cualquier afección caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios paranoides o extraños, o discurso y pensamiento desorganizados, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manía, tal como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría, se cree que los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos, tales como la clozapina, tienen principalmente su actividad antagonista en el receptor de dopamina D<sub>2</sub>. Los inhibidores de la PDE1, sin embargo, actúan principalmente para potenciar la señalización en el receptor de dopamina D<sub>1</sub>. Al potenciar la señalización del receptor D<sub>1</sub>, los inhibidores de la PDE1 pueden aumentar la función del receptor NMDA en diversas regiones del cerebro, por ejemplo en las neuronas del núcleo accumbens y en la corteza prefrontal. Esta mejora de la función puede observarse, por ejemplo, en receptores NMDA que contienen la subunidad NR2B, y puede ocurrir por ejemplo, a través de la activación de la familia de quinasas Src y la proteína quinasa A.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de la psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante, y manía, tales como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa-1 (PDE1) de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesite.

Los inhibidores de la PDE1 se pueden usar en los métodos anteriores para el tratamiento o la profilaxis como agente terapéutico único, pero también se pueden usar en combinación o para su coadministración con otros agentes activos. Por lo tanto, la invención comprende además un compuesto para su uso en un método de tratamiento de la psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante, o manía, que comprende la administración simultánea, secuencial, o contemporánea de cantidades terapéuticamente eficaces de:

- (i) un inhibidor de la PDE1 de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y
- (ii) un antipsicótico, por ejemplo,

antipsicóticos típicos, por ejemplo,

butirofenonas, por ejemplo Haloperidol (Haldol, Serenace), Droperidol (Droleptan);  
 fenotiazinas, por ejemplo, clorpromazina (Thorazine, Largactil), flufenazina (Prolixin), perfenazina  
 5 (Trilafon), proclorperazina (Compazine), tioridazina (Mellaril, Melleril), trifluoperazina (Stelazine),  
 mesoridazina, periciazina, promazina, triflupromazina (Vesprin), levomepromazina (Nozinan), prometazina  
 (Phenergan), pimizida (Orap);  
 tioxantenos, por ejemplo, clorproxixeno, flupentixol (Depixol, Fluanxol), tiotixeno (Navane), zuclopentixol  
 10 (clopixol, Acuphase);

antipsicóticos atípicos, por ejemplo,

clozapina (Clozaril), olanzapina (Zyprexa), risperidona (Risperdal), quetiapina (Seroquel), ziprasidona  
 15 (Geodon), amisulprida (Solian), paliperidona (invega), aripiprazol (Abilify), Bifeprunox; Norclozapina,

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

En una realización particular, los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento o la  
 20 profilaxis de la esquizofrenia.

Los compuestos de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son particularmente útiles  
 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, narcolepsia, glaucoma y disfunción sexual  
 femenina.

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para alargar o potenciar el crecimiento de las pestañas  
 25 administrando una cantidad eficaz de un análogo de prostaglandina, por ejemplo bimatoprost, concomitante,  
 simultánea o secuencialmente con una cantidad eficaz de un inhibidor de la PDE1 de la invención, en forma libre o  
 sal farmacéuticamente aceptable, al ojo de un paciente que lo necesite.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento o la  
 30 profilaxis de una lesión cerebral traumática que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un  
 inhibidor de la PDE1 de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo  
 necesite. La lesión cerebral traumática (LCT) comprende lesiones primarias así como lesiones secundarias,  
 incluyendo lesiones cerebrales focales y difusas. Las lesiones secundarias son cascadas múltiples, paralelas,  
 35 interactivas e interdependientes de reacciones biológicas que surgen de procesos subcelulares discretos (por  
 ejemplo, toxicidad debida a especies reactivas de oxígeno, sobreestimulación de los receptores de glutamato, influjo  
 excesivo de calcio e incremento de la regulación inflamatoria) causadas o exacerbadas por la respuesta y el  
 progreso de la inflamación después de la lesión inicial (primaria). Se cree que la homeostasis anormal del calcio es  
 un componente crítico de la progresión de la lesión secundaria en la sustancia gris y blanca. Para una revisión de la  
 40 LCT, véase Park et al., CMAJ (2008) 178 (9): 1163-1170, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en este  
 documento. Los estudios han demostrado que la cascada de señalización AMPc-PKA está regulada a la baja  
 después de LCT y el tratamiento de inhibidores de la PDE IV como el rolipram para elevar o restaurar el nivel de  
 AMPc mejora el resultado histopatológico y disminuye la inflamación después de LCT. Como los compuestos de la  
 45 presente invención son un inhibidor de la PDE1, se cree que estos compuestos también son útiles para el  
 tratamiento de LCT, por ejemplo, restableciendo el nivel de AMPc y/o la homeostasis de calcio después de una  
 lesión cerebral traumática.

La presente invención también proporciona

- 50 (i) un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I, II o cualquiera de 1.1-1.33, o de Fórmula II como se  
 ha descrito anteriormente en forma libre, o de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo para su uso en  
 cualquier método o en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente,
- (ii) el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I, II o cualquiera de 1.1-1.33, o de Fórmula II  
 como se ha descrito anteriormente, en forma libre, o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un  
 55 medicamento para tratar cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente,
- (iii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I o  
 cualquiera de 1.1-1.33, o de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre, o de sal  
 farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente  
 aceptable y
- 60 (iv) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I o  
 cualquiera de 1.1-1.33, o de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal o profármaco  
 farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente  
 aceptable para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección como se ha expuesto anteriormente.

Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, por ejemplo, de Fórmula I o  
 65 cualquiera de 1.1-1.33, o de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre, o de sal

farmacéuticamente aceptable, o un compuesto de la invención en una composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, retirada 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 autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea debida al ejercicio, anovulación, menopausia, los síntomas de la menopausia, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por estrógenos o carcinoma; y/o cualquier enfermedad o afección que se caracteriza por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización del AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o por la actividad de señalización reducida del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o afección que se pueda mejorar por la potenciación de la señalización de progesterona.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de:

- a) glaucoma o presión intraocular elevada,
- b) psicosis, por ejemplo, cualquier afección caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios paranoicos o extraños, o discurso y pensamiento desorganizados, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manía, tales como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar,
- c) lesión cerebral traumática.

La frase "compuestos de la invención" o "inhibidores de la PDE1 de la invención" abarca cualquiera y todos los compuestos descritos en este documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.33, o de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre o en forma de sal.

Las palabras "tratamiento" y "tratar" en consecuencia deben entenderse como que abarcan la profilaxis y el tratamiento o la mejora de los síntomas de la enfermedad así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

Para compuestos para su uso en métodos de tratamiento, la palabra "cantidad eficaz" pretende abarcar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad o trastorno específico.

El término "hipertensión pulmonar" pretende abarcar la hipertensión arterial pulmonar.

El término "paciente" incluye pacientes humanos o no humanos (es decir, animales). En una realización particular, la invención abarca tanto humanos como no humanos. En otra realización, la invención abarca un ser no humano. En otra realización, el término abarca un ser humano.

El término "que comprende" tal como se utiliza en esta descripción tiene la intención de ser abierta y no excluye elementos adicionales o etapas del método no citados.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la narcolepsia y la disfunción sexual femenina.

Los compuestos de la invención, por ejemplo, de Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.33, o de Fórmula II como se ha descrito anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable se pueden utilizar como agente terapéutico único, pero también se pueden usar en combinación o para su coadministración con otros agentes activos. Por ejemplo, puesto que los compuestos de la invención potencian la actividad de los agonistas D1, tales como la dopamina, se pueden administrar simultánea, secuencial o contemporáneamente con medicamentos dopaminérgicos convencionales, tales como levodopa y adyuvantes de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de la MAO-B), agonistas de dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que tiene enfermedad de Parkinson. Además, los nuevos inhibidores de la PDE1, por ejemplo, como se describe en la presente memoria, también se pueden administrar en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas para mejorar la eficacia de la terapia de reemplazo hormonal o el tratamiento de la hiperplasia o carcinoma endometrial inducido por estrógenos.

Las dosis empleadas en la práctica de la presente invención naturalmente variarán dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular a tratar, del compuesto particular de la invención utilizado, del modo de administración y de la terapia deseada. Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo por vía oral, parenteral, transdérmica o por inhalación, pero se administran preferentemente

por vía oral. En general, se indican que se obtienen resultados satisfactorios, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades como se ha indicado anteriormente, por administración oral a dosis del orden de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, una dosis diaria indicada para administración oral por consiguiente estará en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, convenientemente administrada una vez, o en dosis divididas de 2 a 4 veces al día o en forma de liberación sostenida. Por lo tanto, las formas de dosificación unitaria para administración oral 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 los mismos.

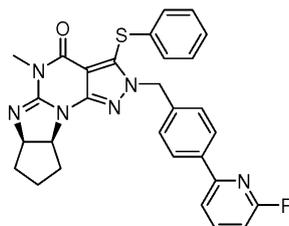
Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en materia galénica. Así, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

### Ejemplos

Los métodos sintéticos para diversos compuestos de la presente invención se ilustran a continuación. Otros compuestos de la invención y sus sales se pueden preparar utilizando los métodos descritos de forma similar a continuación y/o mediante métodos similares a los descritos en general en la descripción detallada y por métodos conocidos en la técnica química.

#### Ejemplo 1:

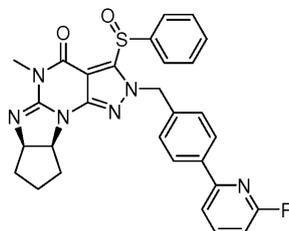
##### **(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(feniltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



Se disuelven (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (56,8 mg, 0,136 mmol) y disulfuro de fenilo (59,6 mg, 0,273 mmol) en 1 ml de THF anhidro, y después se añaden gota a gota 273  $\mu$ l de LiHMDS 1,0 M en THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se enfría con solución salina. La mezcla se separa con una HPLC semi-preparativa para dar 27 mg de producto puro en forma de sólidos amarillos. EM (ESI) m/z 525,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

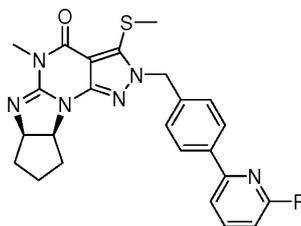
##### **(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilsulfinil)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



Se disuelven (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(feniltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (12 mg, 0,023 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2 ml) y CH<sub>3</sub>OH (2 ml) y después se añade una solución acuosa de oxona. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una semana, y después se purifica mediante HPLC semi-preparativa para dar producto puro en forma de sólidos blancos. EM (ESI) m/z 541,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3

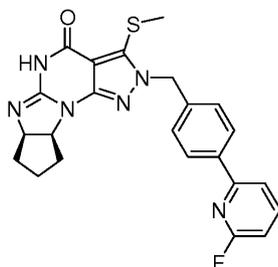
##### **(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



Se disuelven (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) y disulfuro de metilo (21,3  $\mu$ l, 0,24 mmol) en 1 ml de THF anhidro, y después se añaden gota a gota 360  $\mu$ l de LDA 1,0 M en THF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se enfría con solución salina. La mezcla se separa con una HPLC semi-preparativa para dar 6,8 mg de producto puro en forma de sólidos amarillo pálido. EM (ESI) m/z 463,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 4

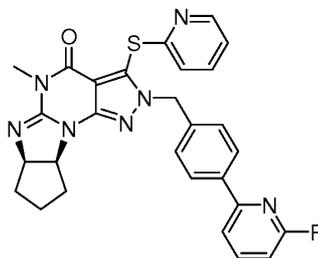
**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



Se colocan (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (25 mg, 0,054 mmol) y P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (48,1 mg, 0,108 mmol) en un vial de microondas de Biotage, y a continuación se añaden 1,0 ml de amoniaco 7 N en MeOH. El vial sellado se calienta en un microondas de Biotage a 150 °C durante 6 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se suspende en DMF, y después se filtra. El filtrado obtenido se purifica mediante HPLC semi-preparativa para dar 10,6 mg de producto puro en forma de sólidos amarillo pálido (rendimiento: 44 %). EM (ESI) m/z 449,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 5

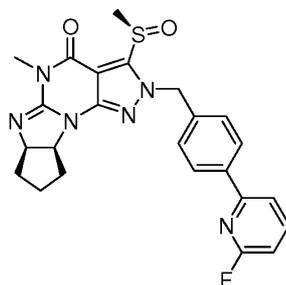
**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-(piridin-2-iltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **Ejemplo 1** en la que se usa disulfuro de 2-piridilo en lugar de disulfuro de fenilo. EM (ESI) m/z 526,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 6

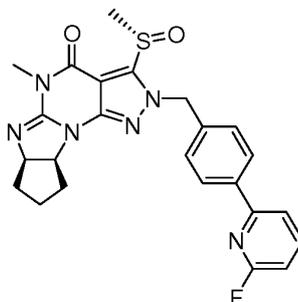
**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-((R)-metilsulfinil)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)Bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona**



5 Se disuelve (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (35,2 mg, 0,076 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (0,5 ml) y CH<sub>3</sub>OH (2 ml), y a continuación se añade una solución acuosa de oxona (93,7 mg, 0,152 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h, y después se purifica mediante HPLC semi-preparativa para dar producto puro en forma de sólidos blancos. EM (ESI) m/z 479,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 7

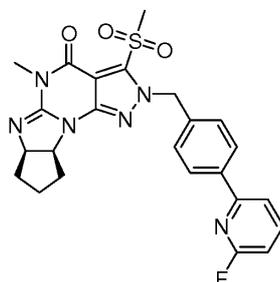
(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-((S)-metilsulfinil)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



15 El procedimiento sintético de este compuesto es el mismo que el Ejemplo 6. Se obtiene un par de diastereoisómeros durante la síntesis. Ambos diastereoisómeros se pueden separar usando una columna de HPLC de fase inversa de tipo aquiral. El producto se obtiene en forma de sólidos blancos. EM (ESI) m/z 479,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 8

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



25 Se disuelve (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (35,2 mg, 0,076 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (0,5 ml) y CH<sub>3</sub>OH (2 ml), y a continuación se añade una solución acuosa de oxona (139 mg, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días, y después se purifica por una HPLC semi-preparativa para dar el producto puro en forma de sólidos blancos. MS (ESI) m/z 495,2 [M + H]<sup>+</sup>.

### 35 Ejemplo 9

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

La fosfodiesterasa 1B (PDE1b) es una enzima fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que convierte el

monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) en monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). La PDE1B también puede convertir un sustrato de GMPc modificado, tal como la molécula fluorescente GMPc-fluoresceína, a la correspondiente fluorescencia-GMP. La generación de GMP-fluoresceína a partir de GMPc-fluoresceína se puede cuantificar, usando, por ejemplo, el reactivo de partículas de afinidad de metal inmovilizado IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, Ca).

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 GMP-fluoresceína-IMAP resultante es grande en relación con la GMPc-fluoresceína. Se pueden distinguir pequeños fluoróforos que se unen en un complejo grande que cae lentamente de los fluoróforos no unidos, porque los fotones emitidos a medida que fluorescen retienen la misma polaridad que los fotones utilizados para excitar la fluorescencia.

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

#### Ensayo enzimático

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

**Ensayo:** se reconstituye la fosfodiesterasa de cerebro bovino específica de 3',5'-nucleótido cíclico (Sigma, St. Louis, MO) con glicerol al 50 % hasta 2,5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 1,0  $\mu$ mol de 3',5'-AMPc a 5'-AMP por minuto a pH 7,5 y 30 °C. Se añade una parte de enzima a 1999 partes de tampón de reacción (30 mM  $CaCl_2$ , 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), Tris-HCl 10 mM pH 7,2,  $MgCl_2$  10 mM, 0,1 % de BSA, 0,05 % de  $NaN_3$ ) para producir una concentración final de 1,25 mU/ml. Se añaden 99  $\mu$ l de solución de enzima diluida en cada pocillo en una placa de poliestireno de 96 pocillos de fondo plano a la que se añade 1  $\mu$ l de compuesto de ensayo disuelto en DMSO al 100 %. Los compuestos se mezclan y se preincuban con la enzima durante 10 minutos a temperatura ambiente.

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

Una disminución en la concentración de GMP, medida como disminución  $\Delta mp$ , es indicativa de la inhibición de la actividad de la PDE. Se determinaron los valores de  $CI_{50}$  midiendo la actividad enzimática en presencia de 8 a 16 concentraciones de compuesto que van desde 0,0037 nM a 80.000 nM y a continuación trazando la concentración de fármaco frente a  $\Delta mp$ , que permite que se estimen los valores de  $CI_{50}$  usando el software de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, Ma).

Los compuestos de la invención se pueden seleccionar y analizarse en un ensayo como el descrito o descrito de manera similar para la actividad inhibidora de la PDE1. Los compuestos ejemplificados de la invención generalmente tienen valores de  $CI_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M, por ejemplo, algo menos de 250 nM, algo menos de 10 nM, algo menos de 5 nM, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1, 2 y 3 generalmente tienen valores de  $CI_{50}$  de menos de 250 nM.

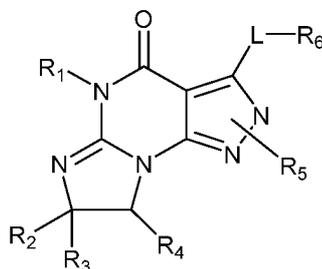
#### Ejemplo 10

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

El efecto de los inhibidores de la PDE1 en la respuesta de lordosis en ratas hembra se puede medir como se describe en Mani et al., Science (2000) 287: 1053. Las ratas ovariectomizadas y canuladas de tipo silvestre se ceban con 2  $\mu$ g de estrógeno seguido 24 horas después por inyección intracerebroventricular (icv) de progesterona (2  $\mu$ g), los 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). Las ratas se someten a ensayos de respuesta de lordosis en presencia de ratas macho. La respuesta de lordosis se cuantifica por el cociente de lordosis (LQ = número de lordosis/10 montas x 100).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II



5

Fórmula II

en la que

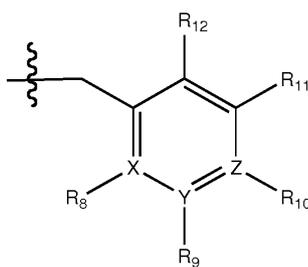
- 10 (i) L es S, SO o SO<sub>2</sub>;  
 (ii) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 (iii) R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente de di-, tri- o tetrametileno en donde opcionalmente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones R y S, respectivamente;  
 15 (iv) R<sub>5</sub> es

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

- 20 D es metileno  
 E es fenileno; o  
 F es heteroarilo;  
 en donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más

- 25 halo,  
 alquilo C<sub>1-4</sub>, o  
 haloalquilo C<sub>1-4</sub>,

b) está unido a uno de los nitrógenos en la porción de pirazolo de Fórmula II y es un resto de Fórmula A



30

Fórmula A

en la que X, Y y Z son C y R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son H y R<sub>10</sub> es heteroarilo,  
 en la que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

35

(v) R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>,

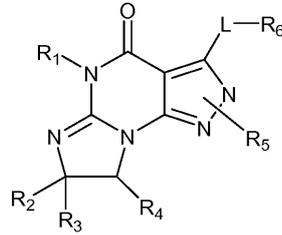
arilo, o  
 heteroarilo

40

en donde el arilo o el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxí o alcoxi C<sub>1-6</sub>

en forma libre o en forma de sal, en donde el alquilo está saturado o insaturado.

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



Fórmula I

5 en la que

(i) L es un S, SO o SO<sub>2</sub>;

(ii) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 (iii) R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos forman un puente de di-, tri- o tetrametileno en donde opcionalmente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> juntos tienen la configuración *cis*;

(iv) R<sub>5</sub> es

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

D es metileno;

E es fenileno;

F es heteroarilo;

en donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo;

20 (v) R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>,

arilo, o

heteroarilo;

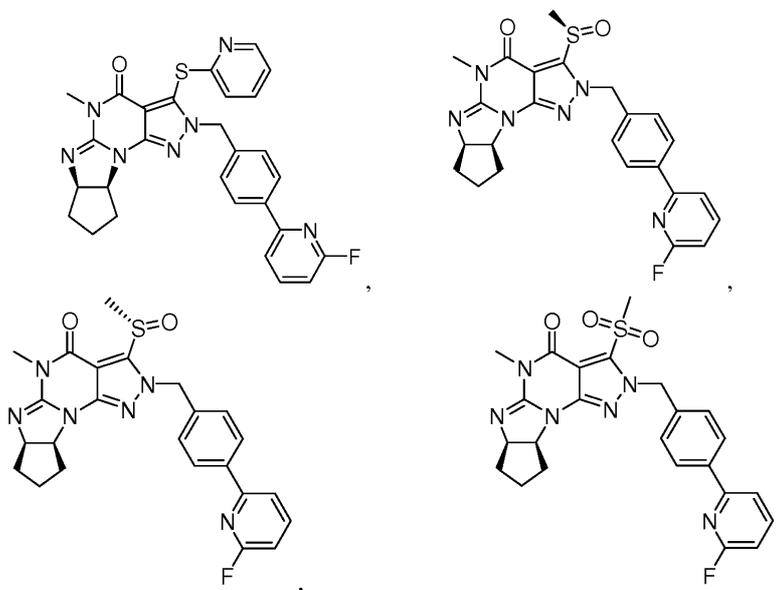
25 en donde el arilo o el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halo,

(vi) n = 0;

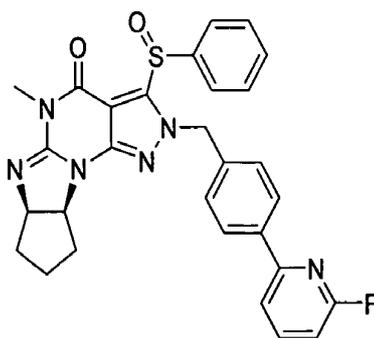
en forma libre o en forma de sal, en donde el alquilo está saturado o insaturado.

30

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, seleccionado entre cualquiera de los siguientes:



35 y



en forma libre o en forma de sal.

- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 13-20, en mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las siguientes afecciones: enfermedad de Parkinson, piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome del cromosoma X frágil, retirada de psicoestimulantes y/o adicción a drogas;
- 15 enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea debida al ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas de la menopausia, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anormal, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de la
- 20 próstata, cáncer de próstata, hiperplasia endometrial inducida por estrógenos o carcinoma.
6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en un método de tratamiento de enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo o narcolepsia.
- 25 7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en un método de tratamiento de la narcolepsia que comprende además administrar a un paciente que lo necesite un compuesto o compuestos seleccionados entre estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepresivos y gamma hidroxibutirato.
- 30 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual femenina, que opcionalmente comprende además administrar a un paciente que lo necesite un compuesto o compuestos seleccionados de un grupo que consiste en estradiol, estriol, ésteres de estradiol, progesterona y progestinas.
- 35 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 12-19, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada.
- 40 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 12-19, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manía, tales como en episodios maníacos agudos y trastorno bipolar.
- 45 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 12-19, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de lesión cerebral traumática.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que L es S, en forma libre o en forma de sal.
- 50 13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 12, en el que los carbonos que llevan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones R y S, respectivamente, en forma libre o en forma de sal.
14. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2, 12 o 13, en el que R<sub>5</sub> es -D-E-F, en el que: D es metileno; E es un fenileno; F es piridilo sustituido con uno o más halógenos, por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo, en forma libre o en forma de sal.
- 55

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 12-14, en el que  $R_6$  es alquilo  $C_{1-4}$  por ejemplo, metilo, en forma libre o en forma de sal, en el que el alquilo está saturado o insaturado.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

- (i) L es S;  
 (ii)  $R_1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 (iii)  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente tri-metileno en donde  $R_3$  y  $R_4$  juntos tienen la configuración *cis*;  
 (iv)  $R_5$  es -D-E-F, en donde:

D es metileno;  
 E es un fenileno; o  
 F es heteroarilo;

- (v)  $R_6$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 (vi)  $n = 0$ ;

en forma libre o en forma de sal, en donde el alquilo está saturado o insaturado y el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están saturados.

17. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

- (i) L es SO o  $SO_2$ ;  
 (ii)  $R_1$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 (iii)  $R_2$  es H y  $R_3$  y  $R_4$  juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno, en donde opcionalmente  $R_3$  y  $R_4$  juntos tienen la configuración *cis*;  
 (iv)  $R_5$  es -D-E-F, en donde:

D es metileno;  
 E es fenileno; o  
 F es heteroarilo;

- (v)  $R_6$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 (vi)  $n = 0$ ;

en forma libre o en forma de sal.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 13-15, en el que L es SO o  $SO_2$  en forma libre o en forma de sal.

19. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, seleccionado entre los siguientes:

