

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 371**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/00** (2006.01)

**C07D 471/00** (2006.01)

**C07D 487/00** (2006.01)

**C07D 491/00** (2006.01)

**A01N 43/54** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2006 PCT/US2006/022066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2006 WO06133261**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2006 E 06772397 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 1888534**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

**06.06.2005 US 687715 P**

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

**05.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WU, HAIYAN y  
LI, PENG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 645 371 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 nuevos compuestos de 7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4-ona y compuestos de 7,8,9-trihidro-[1*H* o 2*H*]-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5*H*)-ona, a procesos para su producción, y a su uso como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Tienen interés particular nuevos compuestos útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que implican trastornos de la ruta intracelular del receptor D1 de la dopamina, tales como la enfermedad de Parkinson, la depresión y el daño en la función cognitiva, por ejemplo, en la esquizofrenia.

15 **Antecedentes de la invención**

Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDE), pero solo las PDE de la Familia I, las denominadas fosfodiesterasas dependientes de Ca<sup>2+</sup>-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 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 en del cerebelo, y a un bajo nivel 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. Aunque el PDE1B se expresa principalmente en el sistema nervioso central, puede detectarse 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 liso vascular.

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos reducen la señalización de AMPc y GMPc intracelular mediante la hidrólisis de estos nucleótidos cíclicos a sus respectivos 5'-monofosfatos inactivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDE desempeñan un papel fundamental en la mediación de la transducción de señales en las células cerebrales, en particular, dentro de una zona del cerebro que se conoce como ganglios basales o cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato de tipo NMDA y/o la activación del receptor de dopamina D2 produce el aumento de las concentraciones de calcio intracelular, lo que conduce a la activación de efectores tales como la quinasa II dependiente de la calmodulina (CaMKII) y la calcineurina, y a la activación de CaM-PDE, provocando la reducción de AMPc y GMPc. Por otro lado, la activación del receptor de la dopamina D1 conduce a la activación de nucleótido ciclasas dependientes del calcio, generando un aumento de AMPc y GMPc. Estos nucleótidos cíclicos, a su vez, activan 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 cadena abajo tales como DARPP-32 (dopamina y fosfoproteína regulada por AMPc) y la proteína de unión a elementos sensibles a AMPc (CREB).

Por lo tanto, las CaM-PDE pueden afectar a las vías de señalización reguladas por la dopamina y a otras vías de señalización intracelulares en los ganglios basales (cuerpo estriado), incluyendo, pero sin limitación, las vías de señalización intracelular de óxido nítrico, noradrenérgicas, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor canabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP) y 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 una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferentemente en el sistema nervioso, que incluye, pero sin limitación, la vía de señalización intracelular del receptor de la dopamina D1, receptor de la dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor cannabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP) o endorfinas. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debe actuar potenciando el efecto de un agonista de la dopamina D1 mediante la protección de GMPc y AMPc de la degradación, y debe inhibir asimismo las vías de señalización del receptor de la dopamina D2, mediante la inhibición de la actividad de PDE1. La elevación crónica en el calcio intracelular está ligada a la muerte celular en numerosos trastornos, en particular, 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 miocardio. Por lo tanto, los inhibidores de PDE1 son potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de la señalización del receptor de la dopamina D1, tales como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, depresión y alteración cognitiva.

Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la actividad de PDE1, en especial, la actividad de PDE1B.

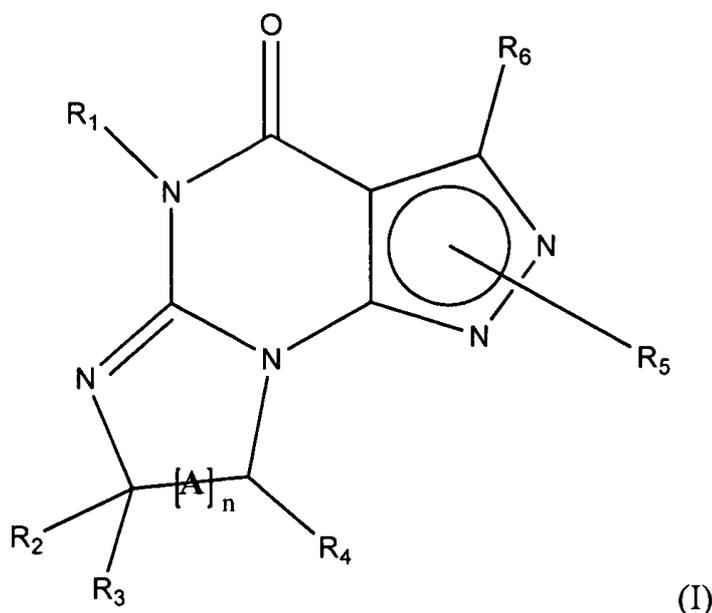
Jiang, May Xiao-Wu *et al.*, (*J. of Organic Chem.*, 2005, 70, (7) pág. 2824-2827) desvela el compuesto [5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-fenil-1-(fenilmetil)-, (6aS,9aR)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona].

Xia *et al.*, (*Med. Chem.* Volumen 40, 1997, pág. 4372-4377) describe la síntesis de pirazolo[3,4-d]pirimidina policíclica como inhibidores de las fosfodiesterasas de GMPc PDE1 y PDE5.

### Sumario de la invención

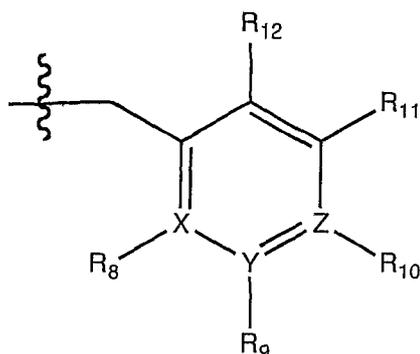
La invención proporciona nuevas 7,8-dihidro-[1H o 2H]-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas opcionalmente sustituidas o 7,8,9-trihidro-[1H o 2H]-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas, sustituidas en la posición 1 o 2 con alquilo C<sub>2-9</sub> o cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o arilalquilo sustituido, en forma de sal o profármaco libre (de aquí en adelante "compuestos de la invención"). El sustituyente de la posición 1 o 2 es preferentemente bencilo o piridilmetilo sustituido, por ejemplo, sustituido en *para* con respecto al punto de unión, por ejemplo, con arilo, por ejemplo, fenilo o heteroarilo, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo. Se ha encontrado que, sorprendentemente, estos compuestos inhiben selectivamente la actividad de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), en especial, la actividad de PDE1B.

Preferentemente, los compuestos de la invención son las 7,8-dihidro-[1H o 2H]-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas y 7,8,9-trihidro-[1H o 2H]-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas, de fórmula I:



en la que

- 25 (i) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> (incluyendo metilo);  
 (ii) R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son ambos metilo, o  
 R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> es isopropilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi u (opcionalmente hetero)arilalquilo;  
 30 R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de di-, tri- o tetrametileno (pref. en el que el R<sub>3</sub> y el R<sub>4</sub> tienen juntos la configuración *cis*, por ejemplo, en el que los átomos de carbono que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones *R* y *S*, respectivamente);  
 (iii) R<sub>5</sub> es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo  
 o  
 35 R<sub>5</sub> está unido a uno de los átomos de nitrógeno de la parte pirazolo de Fórmula 1 y es un resto de Fórmula A



Fórmula A

5 en la que X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R<sub>10</sub> es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), heteroarilcarbonilo o alcocixarbonilo; siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> o R<sub>10</sub>, respectivamente, no esté presente; y

10 (iv) R<sub>6</sub> es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), arilamino (por ejemplo, fenilamino), heterarilamino, *N,N*-dialquilamino, *N,N*-diarilamino o *N*-aril-*N*-(arilalquil)amino (por ejemplo, *N*-fenil-*N*-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino); y

(v) n = 0 o 1;

(vi) cuando n = 1, A es -C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-

15 en la que R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi u (opcionalmente hetero)arilalquilo;

en forma libre o de sal, incluyendo sus enantiómeros, diastereoisómeros y racematos.

20 La invención proporciona además compuestos de Fórmula I como la siguiente:

1.1 Fórmula I en la que R<sub>1</sub> es metilo y n = 0;

1.2 Fórmula I o 1.1 en la que R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> y al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es alquilo inferior, de modo que cuando el átomo de carbono que porta R<sub>3</sub> es quiral, tiene la configuración *R*, por ejemplo, en la que ambos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metilo, o en la que uno es hidrógeno y el otro es isopropilo;

1.3 Fórmula I o 1.1 en la que R<sub>4</sub> es H y al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es arilalcoxi;

1.4 Fórmula I en la que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H, n = 1, y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, metilo o isopropilo);

1.5 Fórmula I o 1.1 en la que R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de tri- o tetrametileno, que tiene la configuración *cis*, preferentemente en la que los átomos de carbono que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones *R* y *S* respectivamente;

1.6 Fórmula I, 1.1 o 1.5 en la que R<sub>5</sub> es un heteroarilmetilo sustituido, por ejemplo, sustituido en *para* con haloalquilo,

1.7 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 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 fenilo;

1.8 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 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;

1.9 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 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, independientemente, H o halógeno, y R<sub>10</sub> es haloalquilo,

1.10 Fórmula I, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 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, independientemente, H, y R<sub>10</sub> es alquilsulfonilo;

1.11 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que R<sub>5</sub> está unido al nitrógeno de la posición 2 del anillo de pirazolo;

1.12 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que R<sub>6</sub> es bencilo;

1.13 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que R<sub>6</sub> es fenilamino o fenilalquilamino (por ejemplo, bencilamino);

1.14 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que R<sub>6</sub> es fenilamino;

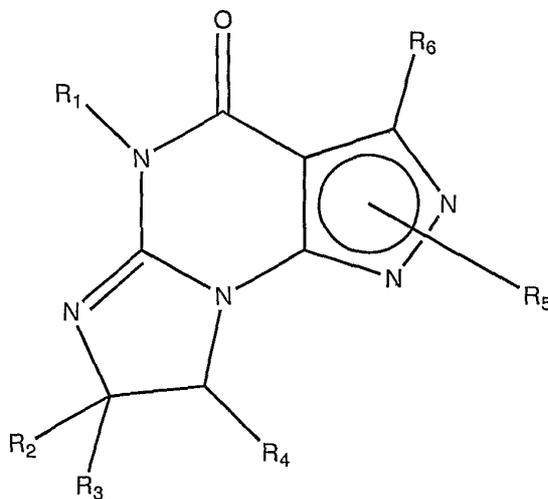
1.15 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que X, Y y Z son todos C;

1.16 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que X, Y y Z son todos C y R<sub>10</sub> es fenilo o 2-piridilo; y/o

50 1.17 cualquiera de las fórmulas anteriores en la que los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasas (por ejemplo, la mediada por PDE1, en especial, la mediada por PDE1B) de GMPc, por ejemplo, con una Cl<sub>50</sub> inferior a 1 μM, preferentemente inferior a 25 nM en un ensayo de PDE con reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, según lo descrito en el Ejemplo 24;

en forma libre o de sal.

Por ejemplo, los compuestos de la invención incluyen 7,8-dihidro-[1*H* o 2*H*]-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-onas de Fórmula la:



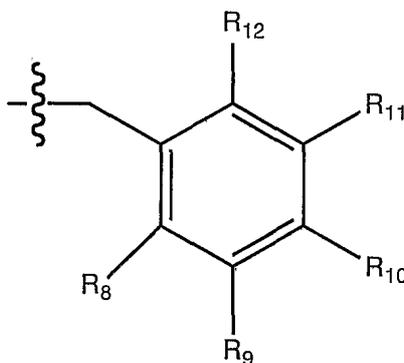
Fórmula la

en la que

(i) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> incluyendo metilo];

(ii) R<sub>4</sub> es H, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub> [por ejemplo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son ambos metilo, o R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> es isopropilo], arilo o arilalquilo, o R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de di-, tri- o tetrametileno [pref. en el que el R<sub>3</sub> y el R<sub>4</sub> tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en el que los átomos de carbono que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones *R* y *S* respectivamente];

(iii) R<sub>5</sub> está unido a uno de los átomos de nitrógeno de la parte pirazolo of fórmula I y es un bencilo sustituido of fórmula B:



Fórmula B

en la que R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F); y R<sub>10</sub> es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), arilcarbonilo (por ejemplo, benzoílo), alquilsulfonylo o heteroarilcarbonilo; y

(iv) R<sub>6</sub> es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo [por ejemplo, bencilo], arilamino [por ejemplo, fenilamino], heteroarilamino, arilalquilamino, *N,N*-dialquilamino, *N,N*-diarilamino o *N*-aril-*N*-(arilalquil)amino [por ejemplo, *N*-fenil-*N*-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino];

en forma libre o de sal.

La invención proporciona además compuestos de Fórmula la como la siguiente:

1.1: Fórmula la en la que R<sub>1</sub> es metilo;

1.2: Fórmula la o 1.1 en la que R<sub>4</sub> es H y al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es alquilo inferior, de modo que cuando el átomo de carbono que porta R<sub>3</sub> sea quiral, tenga la configuración *R*, por ejemplo, en la que ambos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son

metilo, o en la que uno es hidrógeno y el otro isopropilo;

1.3: Fórmula Ia o 1.1 en la que R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de tri-o tetrametileno, que tiene la configuración *cis*, preferentemente, en la que los átomos de carbono que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen las configuraciones *R* y *S* respectivamente;

5 1.4: Fórmula Ia, 1.1, 1.2 o 1.3 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 fenilo;

1.5: Fórmula Ia, 1.1, 1.2, o 1.3 en la que R<sub>5</sub> es un resto of 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;

1.6: Fórmula Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 o 1.5 en la que R<sub>5</sub> está unido al nitrógeno de la posición 2 del anillo de pirazolo;

10 1.7: Fórmula Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 o 1.6 en la que R<sub>6</sub> es bencilo;

1.8: Fórmula Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 o 1.6 en la que R<sub>6</sub> es fenilamino o fenilalquilamino (por ejemplo, bencilamino); y/o

15 1.9: Fórmula Ia, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7 o 1.8 en la que los compuestos inhiben la hidrólisis mediada por fosfodiesterasas (por ejemplo, la mediada por PDE1, en especial, la mediada por PDE1B) de GMPc, por ejemplo, con una Cl<sub>50</sub> inferior a 1 μM, preferentemente inferior a 25 nM en un ensayo de PDE con reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, por ejemplo, según lo descrito en el Ejemplo 15;

en forma libre o de sal.

20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I en la que

(i) R<sub>1</sub> es metilo;

(ii) R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son H;

(iii) n = 1, y R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente, H o metilo;

25 (iv) 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 fenilo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo);

(v) R<sub>6</sub> es bencilo, fenilamino o bencilamino;

en forma libre o de sal.

30

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I en la que

(i) R<sub>1</sub> es metilo;

(ii) n = 0;

35 (iii) R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de tri-o tetra-metileno [pref. con los átomos de carbono que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> que tienen la configuración *R* y *S* respectivamente]; o al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es metilo, isopropilo o arilalcoxi, y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H y R<sub>4</sub> es un alquilo C<sub>1-4</sub>,

40 (iv) R<sub>5</sub> es un heteroarilmetilo sustituido, por ejemplo, sustituido en *para* con haloalquilo, o 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 o halógeno, y R<sub>10</sub> es haloalquilo, fenilo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo); y

(v) R<sub>6</sub> es bencilo, fenilamino o bencilamino;

en forma libre o de sal.

45 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula Ia en la que

(i) R<sub>1</sub> es metilo;

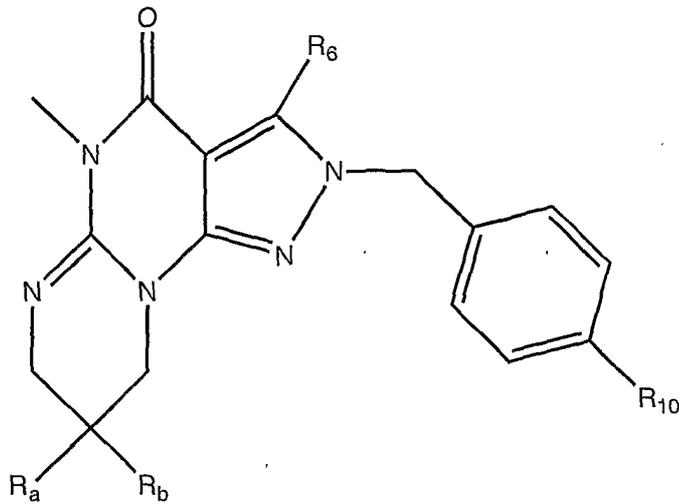
(ii) R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de tri-o tetra-metileno [pref. con los átomos de carbono que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> que tienen la configuración *R* y *S* respectivamente]; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno metilo y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son H y R<sub>3</sub> es isopropilo [pref. el átomo de carbono que porta R<sub>3</sub> que tiene la configuración *R*];

50 (iii) 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 haloalquilo, fenilo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo); y

(iv) R<sub>6</sub> es bencilo, fenilamino o bencilamino;

55 en forma libre o de sal.

Por ejemplo, los compuestos de la invención incluyen compuestos de acuerdo con las Fórmulas II, III y IV.



**Fórmula II**

en la que

5

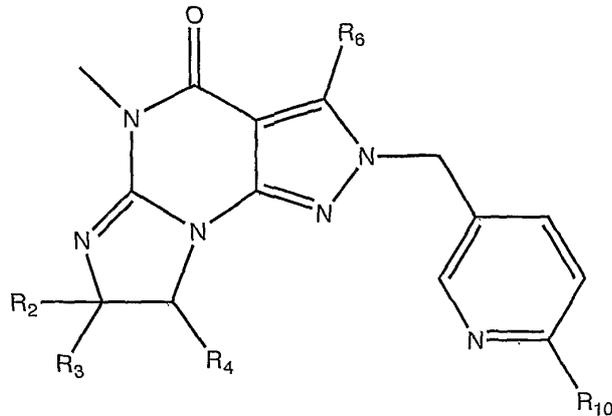
R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;

R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo);

10

en forma libre o de sal.



**Fórmula III**

en la que

15

R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de tri- o tetra- metileno [pref. con los átomos de carbono que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> que tienen la configuración *R* y *S* respectivamente];

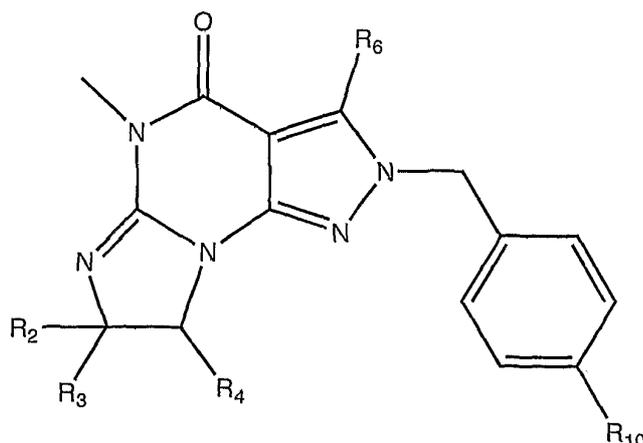
o al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es metilo, isopropilo o arilalcoxi, y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H y R<sub>4</sub> es a alquilo C<sub>1-4</sub>,

R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;

20

R<sub>10</sub> es haloalquilo, fenilo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo);

en forma libre o de sal.



Fórmula IV

en la que

- 5  $R_2$  es H, y  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un puente de tri- o tetra- metileno [pref. con los átomos de carbono que portan  $R_3$  y  $R_4$  que tiene la configuración *R* y *S* respectivamente];  
o al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es metilo, isopropilo o arilalcoxi y  $R_4$  es H; o  $R_2$  y  $R_3$  son H y  $R_4$  es un alquilo  $C_{1-4}$ ,  
10  $R_6$  es fenilamino o bencilamino;  
 $R_{10}$  es fenilo, piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo) o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo);

en forma libre o de sal.

15 Los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, los compuestos del título de los Ejemplos 1-23 que figuran más adelante.

Si no se especifica o se aclara otra cosa a partir del contexto, los siguientes términos y expresiones del presente documento tienen los siguientes significados:

- 20 a. "alquilo", como se usa en el presente documento, es un resto de hidrocarburo saturado, preferentemente saturado, que tiene preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificado, y que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, mono-, di- o tri-sustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo o carboxi.  
25 b. "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, es un resto de hidrocarburo no aromático saturado, preferentemente saturado, que comprende preferentemente de tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática monocíclica o bicíclica, o cíclica puenteada, y que puede estar opcionalmente sustituida, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo o carboxi.  
30 c. "arilo", como se usa en el presente documento, es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático, 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 arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).  
35 d. "heteroarilo", como se usa en el presente documento, es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que constituyen el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácidos. En la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se ha de entender que la expresión tal como "compuestos de la invención" engloba los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, forma libre o forma de sal de adición de ácidos, o cuando los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de bases. Los compuestos de la invención están diseñados para su uso como productos farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, también se incluyen las sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos que pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos libres de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 La invención también proporciona métodos de fabricación de los compuestos de invención, nuevos productos intermedios útiles para preparar compuestos de la invención, y métodos de uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos como se expone a continuación (en especial, el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la actividad de señalización del receptor de la dopamina D1 reducida, tal como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, depresión y deterioro cognitivo de la esquizofrenia).

**Descripción detallada de la invención***Métodos de fabricación de los compuestos de la invención*

5 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando los métodos que se describen y se ilustran en el presente documento, y mediante métodos similares a los mismos y mediante métodos conocidos en la técnica química. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, los descritos más adelante. Si no se encuentran disponibles en el mercado, los materiales de partida para estos procesos se pueden preparar mediante procedimientos, que se seleccionan entre la técnica química usando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos.

10 Algunos compuestos individuales dentro del alcance de la presente invención pueden contener dobles enlaces. Las representaciones de los dobles enlaces en la presente invención pretenden incluir tanto el isómero *E* como el isómero *Z* del doble enlace. Además, algunos compuestos del alcance de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos. La presente 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 incluyan sus isótopos estables e inestables.

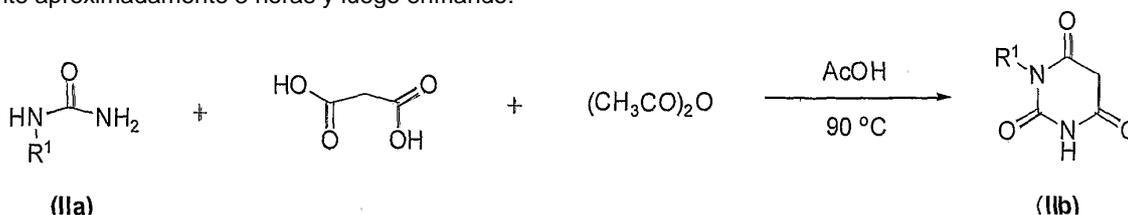
15 Los puntos de fusión están sin corregir y (desc.) indica descomposición. La temperatura se da en grados centígrados (°C). A menos que se indique lo contrario, las operaciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18 a 25 °C. Cromatografía significa cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; la cromatografía de 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 de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se usan abreviaturas convencionales para la forma de la señal. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Para los espectros de masas (EM), se presenta el ión principal de menor masa para las moléculas en las que la separación de los isótopos da lugar a múltiples picos espectrales de masa. Las composiciones de mezcla de disolvente se dan como porcentajes en volumen o proporciones en volumen. En los casos en los que los espectros de RMN son complejos, solo se indican señales de diagnósticos.

30 **Términos y abreviaturas**

ButOH = alcohol *terc*-butílico,  
 CAN = nitrato de cerio y amonio (IV),  
 DIPEA = diisopropiletilamina,  
 35 DMF = *N,N*-dimetilformamida,  
 DMSO = dimetil-sulfóxido,  
 Et<sub>2</sub>O = éter dietílico,  
 EtOAc = acetato de etilo,  
 equiv. = equivalente/s  
 40 h = hora/s,  
 HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución,  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = carbonato de potasio,  
 MeOH = metanol,  
 NaHCO<sub>3</sub> = bicarbonato sódico,  
 45 NH<sub>4</sub>OH = hidróxido de amonio,  
 PMB = *p*-metoxibencilo,  
 POCl<sub>3</sub> = oxiclورو de fósforo,  
 SOCl<sub>2</sub> = cloruro de tionilo,  
 TFA = ácido trifluoroacético,  
 50 THF = tetrahidrofurano.

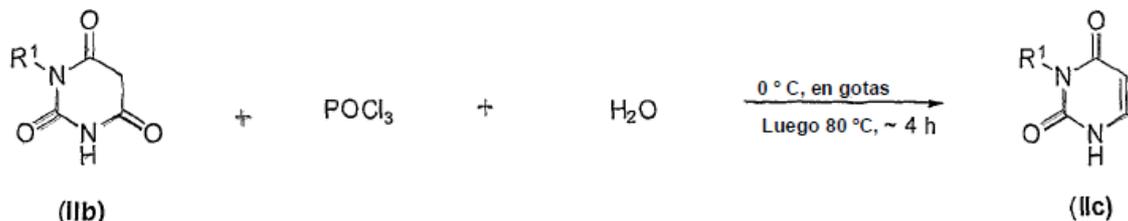
A continuación, se ilustran los métodos sintéticos de la presente invención. Los significados para los grupos *R* son los establecidos anteriormente para la fórmula I a menos que se indique lo contrario.

55 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 luego enfriando:

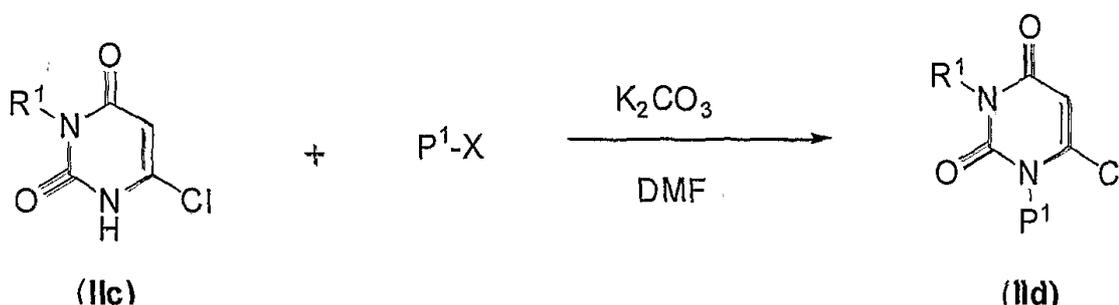


en la que R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> [por ejemplo, metilo].

El producto intermedio **IIc** se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **IIb** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como  $\text{POCl}_3$ , a veces con pequeñas cantidades de agua y calentando durante aproximadamente 4 horas, y luego se enfría:

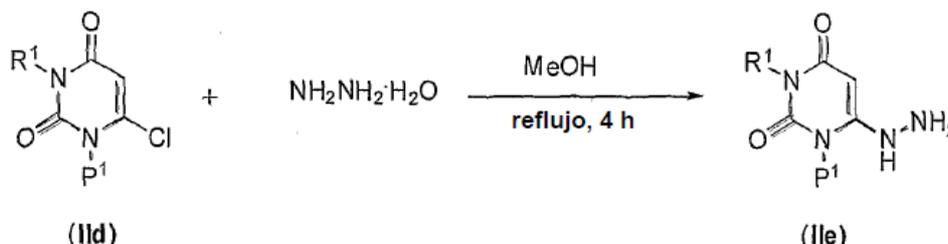


El producto intermedio **II d** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, un  $\text{P}^1\text{-X}$  en un disolvente tal como DMF y una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a temperatura ambiente o con calentamiento:

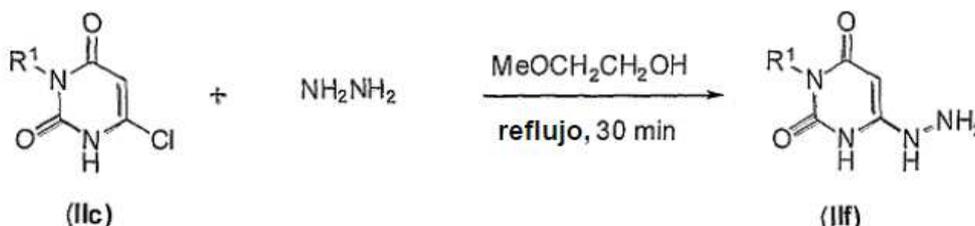


en la que  $\text{P}^1$  es un grupo protector [por ejemplo, grupo *p*-metoxibencilo (PMB)]; X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato o tosilato.

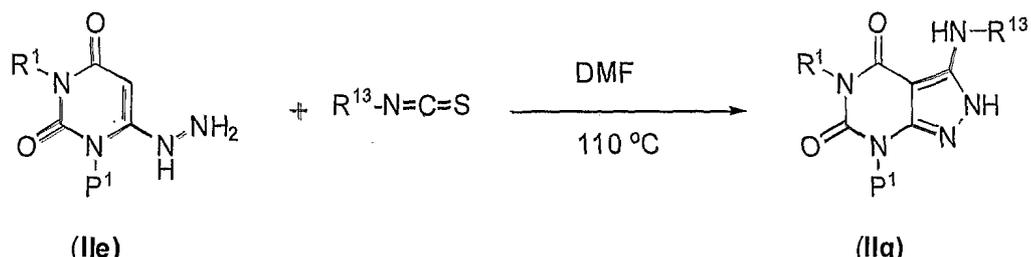
15 El producto intermedio **IIe** se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de **II d** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un disolvente tal como metanol y el reflujo durante aproximadamente 4 horas y luego el enfriamiento:



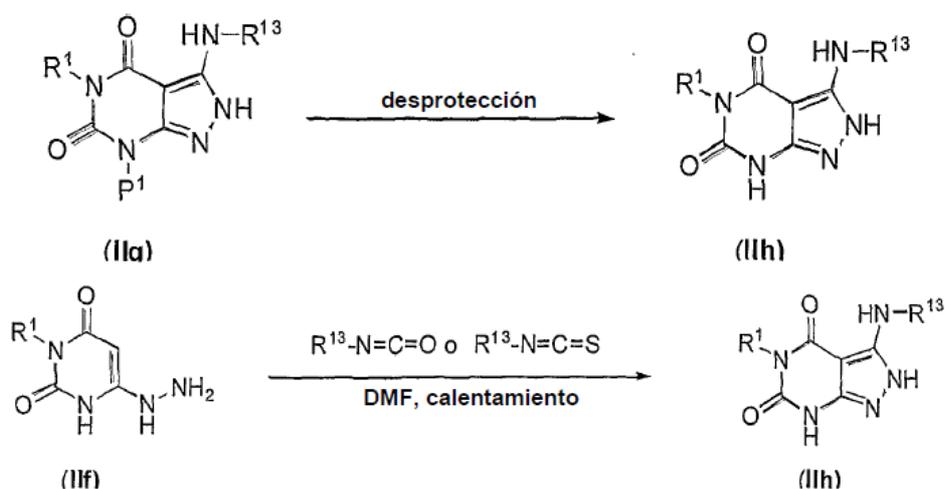
20 El producto intermedio **II f** se puede sintetizar mediante la reacción de un compuesto de **IIc** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un disolvente tal como metoximetanol y el reflujo durante aproximadamente 30 min, y luego el enfriamiento:



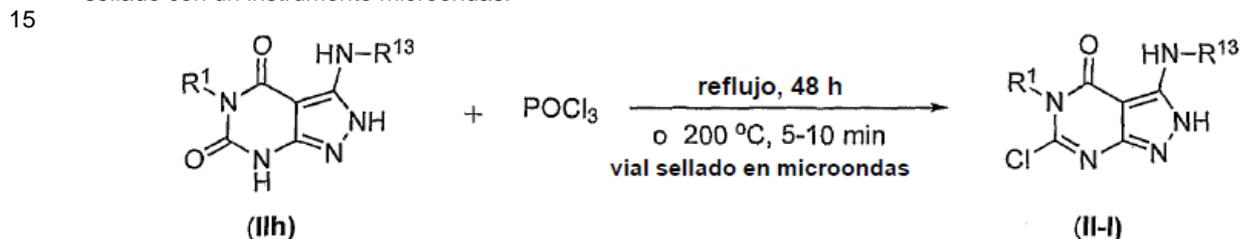
25 El producto intermedio **II g** (en el que  $\text{R}^{13}$  es alquilo, arilo [por ejemplo, fenilo], heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo) se puede sintetizar mediante la reacción de un compuesto de **IIe** con, por ejemplo, un arilisotocianato o isocianato en un disolvente tal como DMF y el calentamiento a  $110^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 2 días, y luego el enfriamiento:



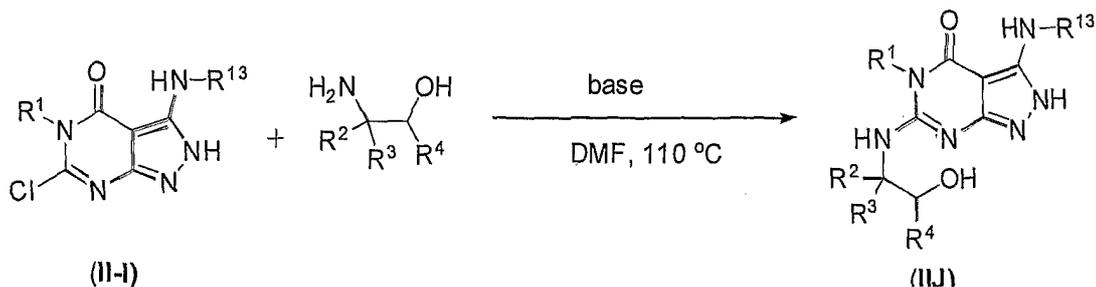
5 El producto intermedio **IIh** se puede sintetizar a partir de un compuesto de **IIg** mediante la retirada del grupo protector P<sup>1</sup> con un método apropiado. Por ejemplo, si P<sup>1</sup> es un grupo *p*-metoxibencilo, entonces se puede retirar con AlCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente o con TFA en condiciones de calentamiento. El producto intermedio **IIh** también se puede preparar directamente a partir de un compuesto de **IIf** usando métodos similares, pero los rendimientos son relativamente bajos.



10 El producto intermedio **II-I** se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de **IIh** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como POCl<sub>3</sub>. La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica y reflujo durante aproximadamente 2 días, o calentamiento a 150–200 °C durante aproximadamente 10 min en un vial sellado con un instrumento microondas.

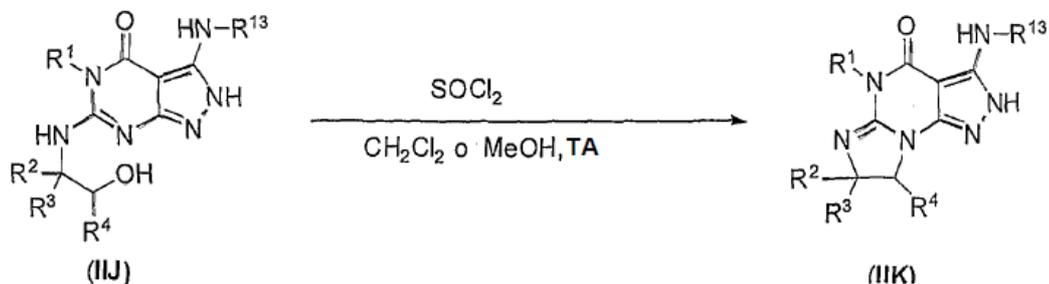


20 El producto intermedio **IIJ** se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de **II-I** con un alcohol amínico en condiciones básicas en un disolvente tal como DMF. La reacción se puede calentar durante una noche y luego enfriar:



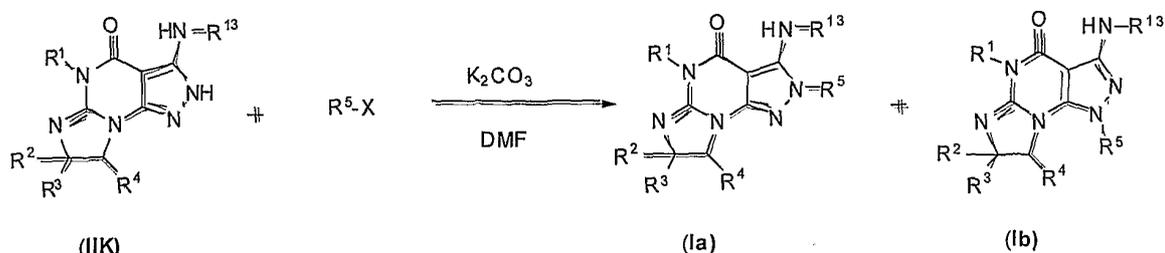
A menos que se especifique o defina lo contrario, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales a los definidos anteriormente, por ejemplo, con respecto a la Fórmula 1.

El producto intermedio **IIIk** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IIJ** con, por ejemplo, un agente deshidratante tal como SOCl<sub>2</sub> en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante una noche o el calentamiento a 35 °C durante aproximadamente 4 horas, y luego el enfriamiento:



5

El Compuesto **la** y **lb** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IIIk** con, por ejemplo, un R<sup>5</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:



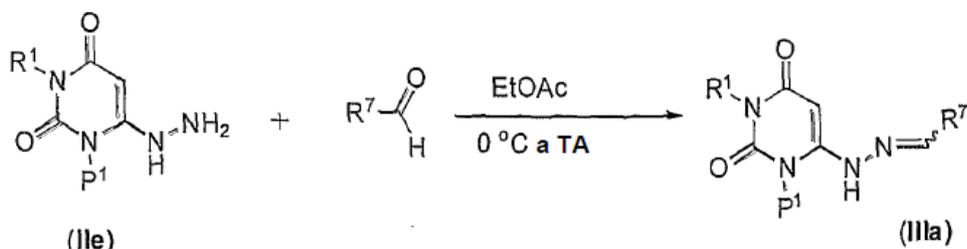
10

en la que R<sup>5</sup> es como se ha definido previamente [por ejemplo un grupo bencilo opcionalmente sustituido]; X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato o tosilato.

15 R<sup>5</sup> también se puede introducir antes mediante, por ejemplo, la reacción de **Ilg** con R<sup>5</sup>X y, después, la realización de un procedimiento similar según lo descrito anteriormente para formar el compuesto **la** y **lb**, siempre que R<sup>5</sup> no se separe mediante escisión en la etapa de desprotección de P<sup>1</sup>.

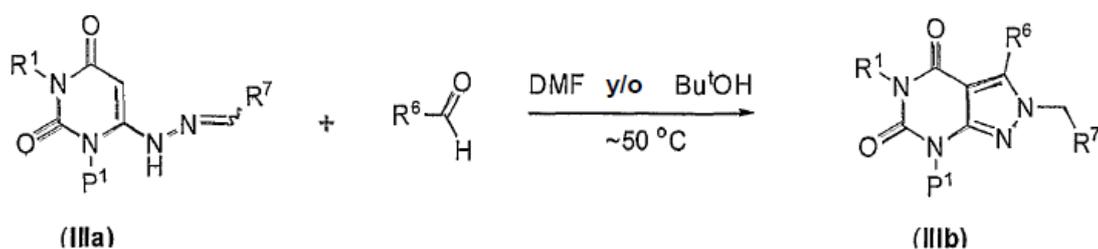
20 La segunda vía sintética está diseñada para la preparación del compuesto **la** y **lb**, en los que R<sup>6</sup> es un grupo alquilo, arilo o heteroarilo.

25 El producto intermedio **IIIa** (en el que R<sup>7</sup> es arilo, preferentemente fenilo sustituido con R<sub>8-12</sub> correspondiente al bencilo sustituido de Fórmula A *supra*) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **Ile** con un aldehído R<sup>7</sup> CHO en un disolvente tal como EtOAc at 0 °C o temperatura ambiente:

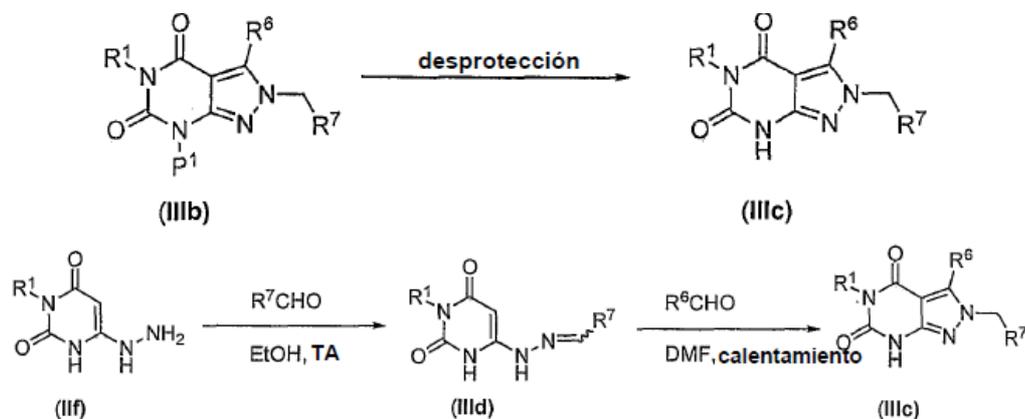


30

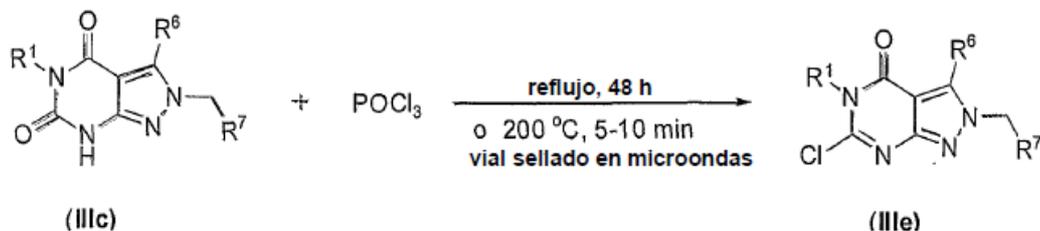
El producto intermedio **IIIb** se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de **IIIa** con, por ejemplo, un aldehído en un disolvente tal como DMF y calentamiento durante una noche y luego enfriamiento:



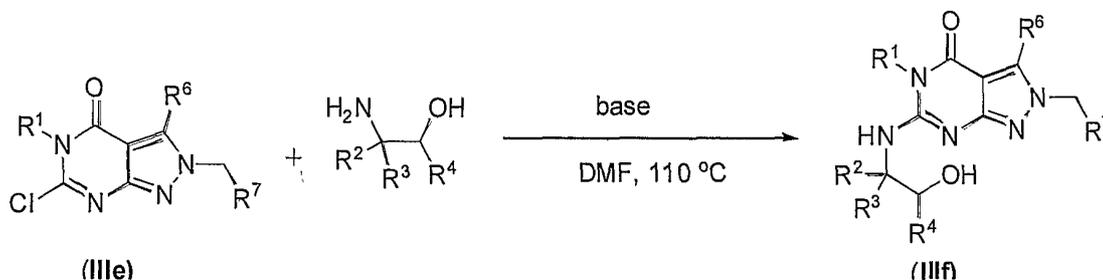
- 5 El producto intermedio **IIIc** se puede sintetizar a partir de un compuesto de **IIIb** mediante la retirada del grupo protector P<sup>1</sup> con un método apropiado. Por ejemplo, si P<sup>1</sup> es un grupo *p*-metoxi-bencilo, entonces se puede retirar con CAN a temperatura ambiente. El producto intermedio **IIIc** también se puede preparar directamente a partir de un compuesto de **IIIf** usando métodos similares, pero los rendimientos son relativamente bajos.



- 10 El producto intermedio **IIIe** se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de **IIIc** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como POCl<sub>3</sub>. La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica y reflujo durante aproximadamente 2 días, o calentamiento a 150–200 °C durante aproximadamente 10 min en un vial sellado con un instrumento microondas.

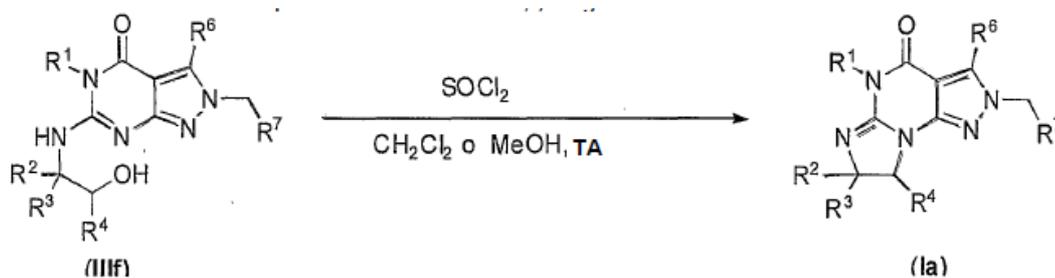


- 15 El producto intermedio **IIIf** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IIIe** con un alcohol amínico en condiciones básicas en un disolvente tal como DMF y calentamiento durante una noche y luego enfriamiento:



- 20 El Compuesto **IIIa** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IIIf** con, por ejemplo, un agente deshidratante tal como SOCl<sub>2</sub> en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante una noche o calentamiento a 35 °C durante aproximadamente 4 horas, y luego enfriamiento:

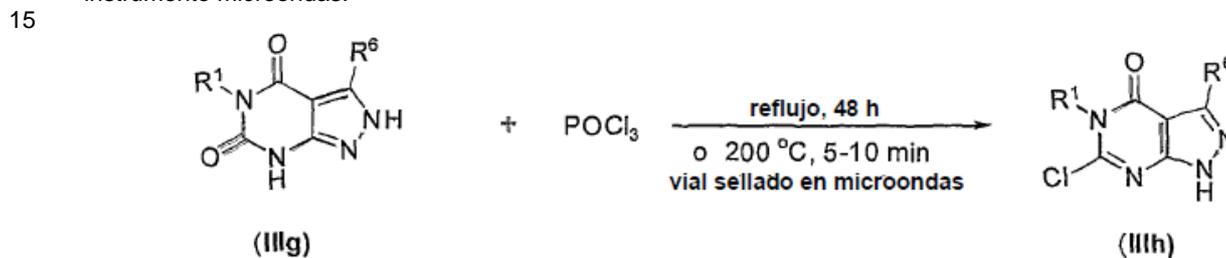
25



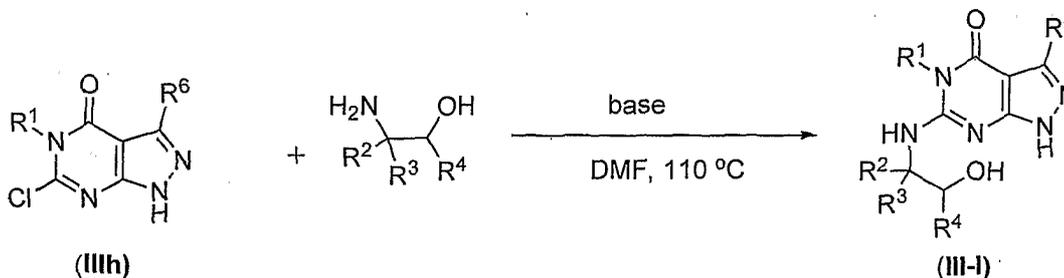
5 Hay un enfoque alternativo para la síntesis del Compuesto **I a** y **I b**, en los que  $R^6$  es un grupo alquilo o arilo. Si se emplean condiciones más severas para la desprotección de **III b**, entonces el grupo  $R^7\text{CH}_2$  también se puede separar por escisión. Por ejemplo, si  $P^1$  es un grupo *p*-metoxi-bencilo y  $R_7$  es un grupo fenilo sustituido, entonces tanto  $P^1$  como  $R^7\text{CH}_2$  se pueden escindir con  $\text{AlCl}_3$  a temperatura ambiente. Así pues, el producto intermedio **III g** se puede formar con el presente enfoque:



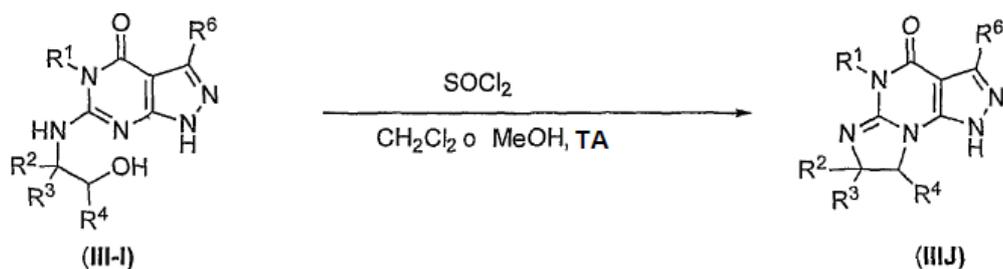
10 El producto intermedio **III h** se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de **III g** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como  $\text{POCl}_3$ . La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica y reflujo durante aproximadamente 2 días, o calentamiento a  $150\text{--}200\text{ }^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 10 min en un vial sellado con un instrumento microondas.



20 El producto intermedio **III i** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **III h** con un alcohol amínico en condiciones básicas en un disolvente tal como DMF y el calentamiento durante una noche y luego el enfriamiento:

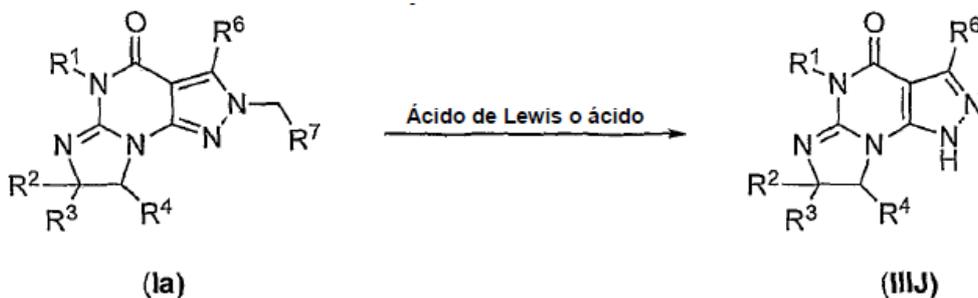


25 El producto intermedio **III j** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **III i** con, por ejemplo, un agente deshidratante tal como  $\text{SOCl}_2$  en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o metanol a temperatura ambiente durante una noche o calentamiento a  $35\text{ }^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 4 horas, y luego enfriamiento:



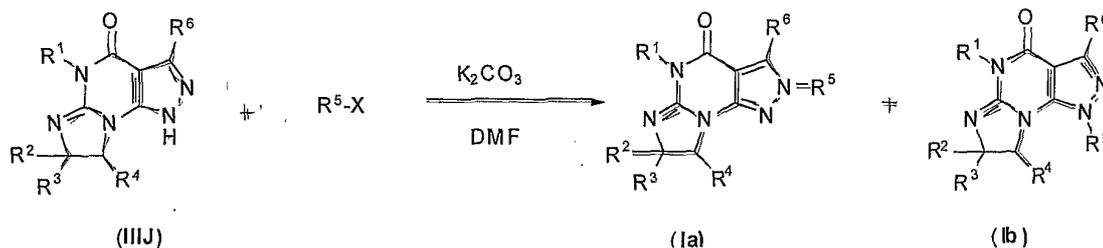
El producto intermedio **IIIJ** también se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **la** con, por ejemplo, un ácido fuerte o un ácido de Lewis tal como  $\text{AlCl}_3$ :

5



El Compuesto **la** y **lb** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IIIJ** con, por ejemplo, un  $\text{R}^5\text{-X}$  en un disolvente tal como DMF y una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a temperatura ambiente o con calentamiento:

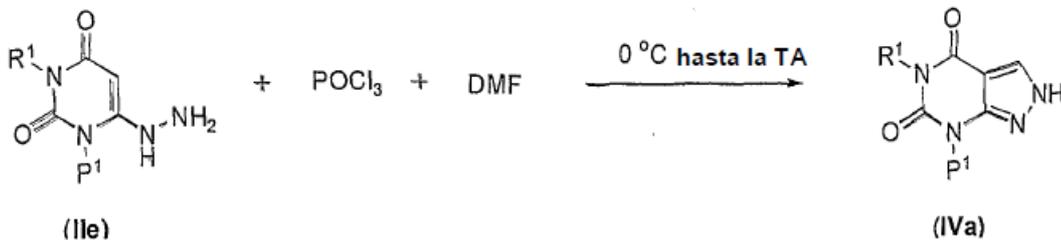
10



La tercera vía sintética está diseñada para la preparación del Compuesto **la** y **lb**, en los que  $\text{R}_6$  es hidrógeno.

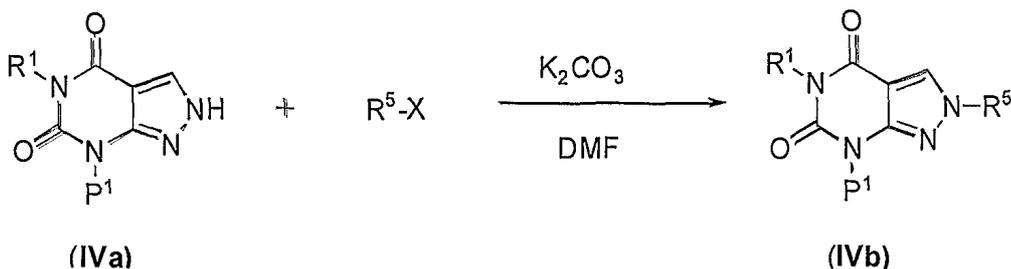
15

El producto intermedio **IVa** se puede formar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de **Ile** con  $\text{POCl}_3$  y DMF:



20

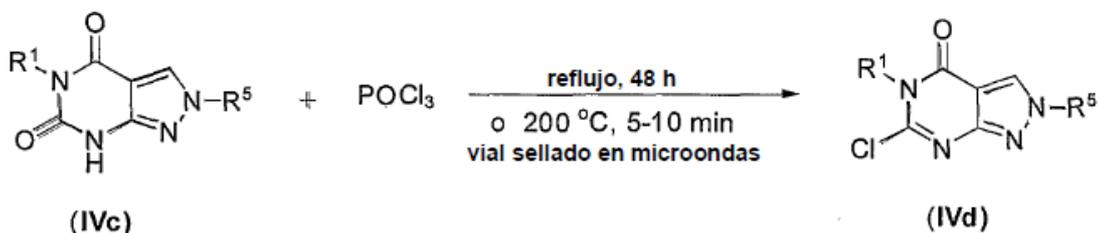
El producto intermedio **IVb** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IVa** con, por ejemplo, un  $\text{R}^5\text{-X}$  en un disolvente tal como DMF y una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a temperatura ambiente o con calentamiento:



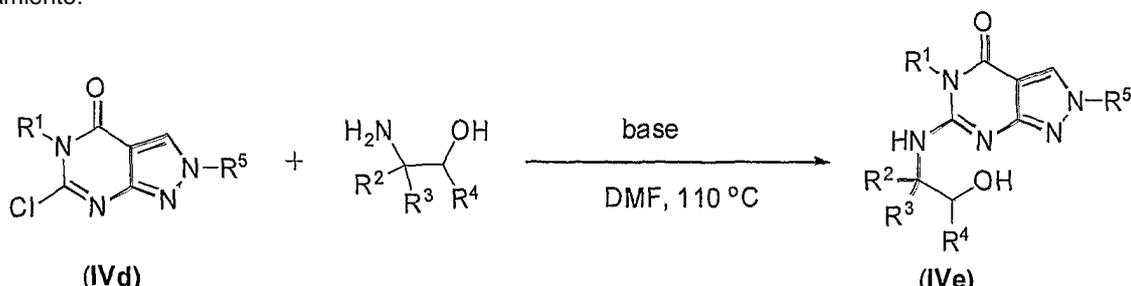
El producto intermedio **IVc** se puede sintetizar a partir de un compuesto de **IVb** mediante la retirada del grupo protector  $P^1$  con un método apropiado. Por ejemplo, si  $P^1$  es un grupo PMB, entonces se puede retirar con CAN a temperatura ambiente:



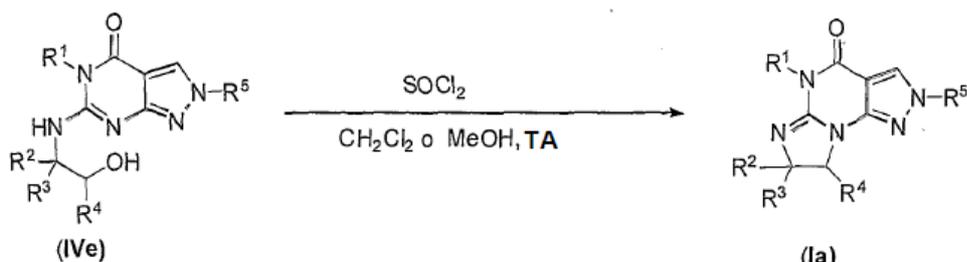
5 El producto intermedio **IVd** se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de **IVc** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como  $POCl_3$  y el reflujo durante aproximadamente 2 días, o calentamiento a 150–200 °C durante aproximadamente 10 min en un vial sellado con un instrumento microondas y luego enfriamiento:



10 El producto intermedio **IVe** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IVd** con un alcohol amínico en condiciones básicas en un disolvente tal como DMF y el calentamiento durante una noche, y después el enfriamiento:



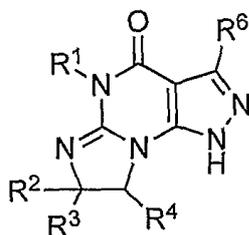
15 El Compuesto **la** se puede formar mediante la reacción de un compuesto de **IVe** con, por ejemplo, un agente deshidratante tal como  $SOCl_2$  en un disolvente tal como  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante una noche o el calentamiento a 35 °C durante aproximadamente 4 horas, y luego enfriamiento. De manera similar a los métodos descritos anteriormente, el grupo  $R_5$  de un compuesto de **la** se puede separar por escisión usando un método apropiado, y después se puede hacer reaccionar el producto intermedio obtenido con otro  $R^5X$ , dando el Compuesto **la** y **lb**.



25 Por lo tanto, la invención proporciona métodos de fabricación de los compuestos de la invención según lo descrito anteriormente, por ejemplo, que comprenden:

30 (i) hacer reaccionar una 7,8-dihidroimidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona o una 7,8,9-trihidro-[1H o 2H]-pirimido [1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona con un compuesto de fórmula  $X-R_5$  en la que X es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, y  $R_5$  es alquilo  $C_{2-9}$ , cicloalquilo  $C_{3-9}$ , heteroarilalquilo o arilalquilo sustituido, por ejemplo, en el que  $R_5$  es un bencilo sustituido de fórmula A según lo definido

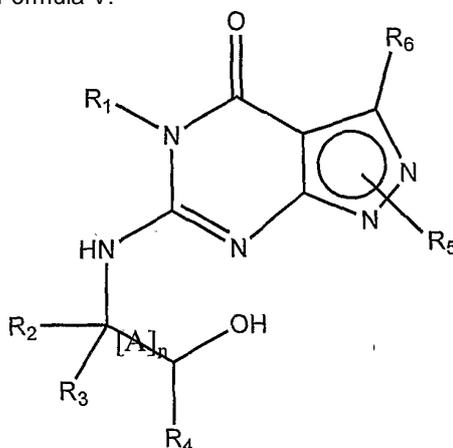
anteriormente, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, en las que la 7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona es un compuesto de Fórmula IIIJ:



(IIIJ)

5

en la que  $R_{1-6}$  son como se han definido anteriormente, por ejemplo, con referencia a la Fórmula I; y /o (ii) deshidratar un compuesto de Fórmula V:



V

10 en la que  $R_{1-6}$  y  $[A]_n$  son como se han definido anteriormente, por ejemplo, con referencia a la Fórmula I, por ejemplo, usando un agente deshidratante, por ejemplo, cloruro de tionilo;

y aislar los compuestos de la invención así obtenidos.

#### Métodos de uso de los compuestos de la invención

15

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la alteración de o el daño en las vías mediadas por AMPc o GMPc, por ejemplo, como resultado del aumento de la expresión de PDE1 o la reducción de la expresión de AMPc y GMPc debido a inhibición o a niveles reducidos de inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos, tal como dopamina y óxido nítrico (NO). Mediante la prevención de la degradación del AMPc y GMPc por 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

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

25

- (i) enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson, piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos;
- (ii) trastornos mentales, incluyendo depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, alteración cognitiva, demencia, abstinencia a psicoestimulantes y adicción a fármacos;
- (iii) trastornos circulatorios y cardiovasculares, incluyendo enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y disfunción sexual;
- (iv) trastornos respiratorios e inflamatorios, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o
- (v) cualquier enfermedad o afección caracterizada por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de vías de señalización de AMP y/o GMPc) en células que expresan PDE1;

35

que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un paciente humano o animal que lo necesite.

5 La invención también proporciona compuestos para su uso en un método para aumentar o potenciar la actividad de señalización intracelular de la dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de PDE1B.

10 La invención también proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con PDE1, en especial, con la PDE1B, o un trastorno de la vía de señalización intracelular del receptor de la dopamina D1, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención que inhibe PDE1B, en el que la actividad de PDE1B modula la fosforilación de DARPP-32 y/o del receptor de AMPA GluR1.

15 La presente invención también proporciona:

- (i) un compuesto de la invención para su uso como un producto farmacéutico, por ejemplo, para su uso en cualquier método o en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección según lo expuesto anteriormente;
- (ii) el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o afección según lo expuesto anteriormente; e
- 20 (iii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Por consiguiente, se ha de entender que los términos "tratamiento" y "tratar" abarcan la profilaxis y el tratamiento o la mejoría de los síntomas de la enfermedad, así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

Los compuestos de la invención, en particular, son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

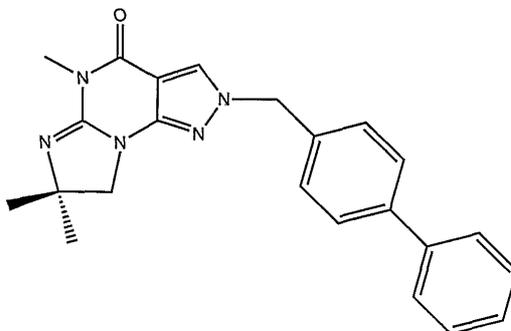
30 Los compuestos de la invención se pueden usar como un solo agente terapéutico, pero también pueden usarse en combinación o para la administración junto con otros agentes activos. Por ejemplo, como los compuestos de la invención potencian la actividad de los agonistas de D1, tales como la dopamina, pueden administrarse de forma simultánea, secuencial o contemporánea con medicaciones dopaminérgicas convencionales tales como la levodopa y complementos de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de la dopamina y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que tiene enfermedad de Parkinson.

35 Como es evidente, las dosis empleadas en la práctica de la presente invención variarán dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular que se vaya a tratar, el compuesto de la invención usado en particular, el modo de administración y la terapia deseada. Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluyendo la vía oral, parenteral, transdérmica o por inhalación, pero se administran preferentemente por vía oral. En general, los resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades expuestas anteriormente en el presente documento están indicados para obtenerse en la administración oral a dosis en el orden de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos de mayor tamaño, por ejemplo, seres humanos, una dosis diaria indicada para la administración oral estará, por consiguiente, en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, administrada convenientemente una vez o en dosis divididas 2 a 4 veces, diariamente o en forma de liberación sostenida. Por lo tanto, las formas farmacéuticas en monodosis para la administración oral, por ejemplo, 45 pueden comprender 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.

50 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por lo tanto, las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

## Ejemplos

## Ejemplo 1:

5 **2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona**(a) 1-Metilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona

10 A una solución de ácido malónico (80 g, 0,79 mol) y metilurea (50 g, 0,68 mol) in 180 ml de ácido acético a 70 °C, se añade anhídrido acético (130 ml, 1,37 mol) lentamente. Una vez completada la adición, se agita la mezcla de reacción a 90 °C durante 3 horas, y luego se enfría hasta la temperatura ambiente. Se elimina del disolvente a presión reducida, y se trata el residuo con 350 ml de etanol, separándose mediante precipitación un sólido amarillento. Se recristaliza el sólido en etanol, dando 63,1 g de producto en forma de sólidos cristalinos (rendimiento: 65,8 %). p.f. = 131,2-133,1 °C [Lit.<sup>1</sup>: p.f. = 130-131,5 °C].

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

20 Se añade agua (2,7 ml) gota a gota a una suspensión de 1-metilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (14,2 g, 100 mol) en POCl<sub>3</sub> (95 ml) a 0 °C. A continuación, se calienta la mezcla de reacción a 80 °C durante 5 horas. Se enfría la solución pardusca resultante, y se evapora el POCl<sub>3</sub> a presión reducida. Se trata el residuo con MeOH, y se vuelve a cristalizar el sólido obtenido en etanol, dando 11,5 g de producto (Rendimiento: 71,6 %). p.f. = 279-282 °C (desc) [Lit.<sup>2</sup>: 280-282 °C]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,10 (s, 3H), 5,90 (s, 1H), 12,4 (a, 1H).

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

30 Se calienta una mezcla de 6-cloro-3-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (16,2 g, 101 mmol), cloruro de *p*-metoxibencilo (16,5 ml, 122 mmol) y carbonato de potasio (7,0 g, 50,7 mmol) en DMF anhidra (200 ml) a 60 °C durante 3 horas. Se añade más carbonato de potasio (3,0 g, 21,7 mmol), y se calienta la mezcla de reacción a 60 °C durante otras 3 horas. Tras la filtración en caliente, se evapora la fracción filtrada a sequedad a presión reducida. El aceite obtenido se usa directamente para la síntesis en la siguiente etapa. Se purifica adicionalmente una pequeña cantidad de producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, dando el producto puro en forma de cristales. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 3,37 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,91 y 7,32 (AB, 4H, *J* = 6,8 Hz). EM (FAB) *m/z* 281,23 [M+H]<sup>+</sup>.

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

40 A una solución de 6-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2,4 g 8,6 mmol) en EtOH (25 ml) y MeOH (50 ml), se añade hidrazina anhidra (1,2 ml) lentamente. Se somete la mezcla de reacción a reflujo durante tres horas, y luego se enfría. Se añade una gran cantidad de éter a la mezcla de reacción, y después se filtra, dando 2,0 g de producto en forma de sólidos cristalinos (Rendimiento: 84 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,13 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,42 (a, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,88 y 7,15 (AB, 4H, *J* = 6,4 Hz), 8,08 (a, 1H). EM (FAB) *m/z* 277,28 [M+H]<sup>+</sup>.

(e) 7-(4-Metoxibencil)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

50 A una solución de 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0,45 g, 1,6 mmol) en DMF (2 ml), se añade POCl<sub>3</sub> (0,3 ml, 3,3 mmol) gota a gota a 0 °C. Tras agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora, se trata la mezcla con metanol cuidadosamente, dando sólido blanco. Se purifica adicionalmente el sólido mediante cromatografía, dando 0,4 g de producto (Rendimiento: 85 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,85 y 7,31 (AB, 4H, *J* = 11,6 Hz), 8,47 (s, 1H), 13,5 (a, 1H). EM (FAB) *m/z* 287,21 [M+H]<sup>+</sup>.

(f) 2-(Bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

Se agita una mezcla de 7-(4-metoxibencil)-5-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona (0,312 g, 1,09 mmol), bromuro de *p*-bifenilmetilo (0,296 g, 1,20 mmol) y carbonato de potasio (0,151 g, 1,09 mmol) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo directamente mediante cromatografía, dando 0,382 g de producto en forma de sólidos blancos (Rendimiento: 77,5). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,37 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,47 (m, 4H), 7,60 (m, 4H), 7,87 (s, 1H). EM (FAB) m/z 453,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10 (g) 2-(Bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona

A una solución de 2-(bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona (300 mg, 0,663 mmol) en THF (9 ml), se añade una solución de nitrato de amonio y cerio (IV) (1,82 g, 3,32 mmol) en agua (3 ml). Se agita la solución naranja resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade otro lote de CAN (1,82 g, 3,32 mmol) y se agita la mezcla durante 6 horas y, a continuación, se añade un tercer lote de CAN (1,82 g), y se agita la mezcla a TA durante una noche. Se evapora la mezcla de reacción a sequedad. Se trata el residuo con salmuera, y se extrae con cloruro de metileno cinco veces. Se combina la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía, dando el producto en forma de sólidos blancos con un alto rendimiento. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,16 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 8,59 (s, 1H), 11,6 (s, 1H). EM (FAB) m/z 333,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (h) 2-(Bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona

Se somete 2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona (25 mg, 0,075 mmol) a reflujo en POCl<sub>3</sub> (10 ml) durante 60 horas, y se evapora la mezcla a sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, dando 26 mg de producto en forma de sólidos blancos (Rendimiento: 98,5 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,68 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,59 (m, 4H), 8,01 (s, 1H). EM (FAB) m/z 351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 (i) 2-(Bifenil-4-ilmetil)-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona

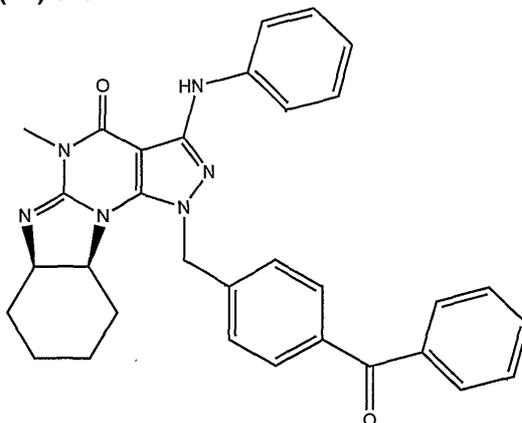
Se calienta una solución de 2-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona (26 mg, 0,074 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (71 μl, 0,74 mmol) en DMF (1 ml) a 110 °C durante una noche. A continuación, se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía, dando 21,1 mg de producto (Rendimiento: 71 %). EM (FAB) m/z 404,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35 (j) 2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[2*H*]-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona

A una solución de 2-(bifenil-4-ilmetil)-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)-5-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona (17 mg, 0,042 mmol) en cloruro de metileno (1 ml), se añade solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2,0 M de cloruro de tionilo (63 μl, 0,126 mmol) bajo argón. Se agita la mezcla de reacción a TA durante una noche. Se inactiva la reacción con NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, y se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía, dando 11 mg del producto final en forma de sólidos blancos (Rendimiento: 68 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 8,10 (s, 1H). EM (FAB) m/z 386,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 **Ejemplo 2**

***cis*-(6*aR*<sup>\*</sup>,10*aS*<sup>\*</sup>)-1-(4-Benzoilbencil)-5,6*a*,7,8,9,10,10*a*-heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclohex[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(1*H*)-ona**



50

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

Se añade fenilisotiocianato (3,9 ml, 32,7 mmol) a una suspensión de 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0,45 g, 1,6 mmol) en DMF (12 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 120 °C durante 40 horas, y después se evapora para eliminar el disolvente a presión reducida. Se lava el residuo con hexanos, y después se trata con MeOH (125 ml) y se almacena a -15 °C durante 2 días, dando un sólido cristalino. Se recristaliza el sólido en CH<sub>3</sub>OH-EtOAc, proporcionando 2,5 g de producto (Rendimiento: 61 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 6,88-7,36 (m, 9H). EM (FAB) *m/z* 378,3 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se añade AlCl<sub>3</sub> (0,733 g, 5,50 mmol) a una solución de 7-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona (0,692 g, 1,83 mmol) y anisol (40 µl, 0,367 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) bajo argón. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se inactiva con agua con enfriamiento. Se filtra la suspensión resultante a través de una capa de celite, y se lava el celite con MeOH (20 ml). El producto se eluye en el celite con una gran cantidad de THF. Se evapora el eluyente de THF, proporcionando 0,47 g de producto (Rendimiento: 99 %). EM (FAB) *m/z* 258,2 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se somete 5-metil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6(5*H*,7*H*)-diona (450 mg, 1,75 mmol) a reflujo en POCl<sub>3</sub> (20 ml) durante 60 horas, y se evapora la mezcla a sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, dando 122 mg de producto en forma de sólidos blancos, y se recuperan 207 mg de material de partida (Rendimiento: 47 %). EM (FAB) *m/z* 276,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

Se calienta una solución de 6-cloro-5-metil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona (75,8 mg, 0,275 mmol), clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol (83,4 mg, 0,55 mmol) y DIPEA (144 µl, 0,825 mmol) en DMF (3 ml) a 110 °C durante una noche. Se evapora la mezcla de reacción para eliminar la DMF a presión reducida. A continuación, se purifica el residuo mediante cromatografía, dando 63,1 mg de producto (Rendimiento: 64,7 %). EM (ESI) *m/z* 355,0 [M+H]<sup>+</sup>.

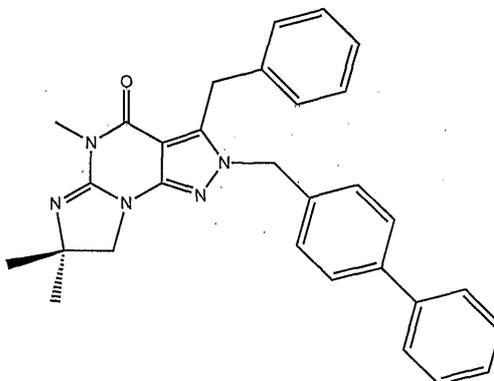
(e) *cis*-(6*aR*\*,10*aS*\*)-5,6*a*,7,8,9,10,10*a*-Heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclohex[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(1*H*)-ona

Se añade una solución 2,0 M de cloruro de tionilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (267 µl, 0,534 mmol) a una solución de 6-((1*R*\*,2*R*\*)-2-hidroxiciclohexilamino)-5-metil-3-(fenilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona (63,1 mg, 0,178 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) y THF (4 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante una noche, y luego se inactiva con 100 µl de NH<sub>4</sub>OH al 28 %. Se concentra la mezcla resultante y se purifica mediante cromatografía, dando 25 mg de producto en forma de sólidos blancos (Rendimiento: 42 %). EM (ESI) *m/z* 337,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(f) *cis*-(6*aR*\*,10*aS*\*)-1-(4-Benzoilbencil)-5,6*a*,7,8,9,10,10*a*-heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclohex[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(1*H*)-ona

Se agita una mezcla de *cis*-(6*aR*\*,10*aS*\*)-5,6*a*,7,8,9,10,10*a*-heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclohex[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(1*H*)-ona (7,1 mg, 0,021 mmol), bromuro de 4-benzoilbencilo (5,8 mg, 0,021 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,92 mg, 0,021 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante una noche bajo argón. Se purifica la mezcla de reacción mediante una HPLC semipreparativa, dando 3,5 mg del producto final (Rendimiento: 31 %). EM (ESI) *m/z* 531,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3

**3-Bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona**

5

## (a) 6-(2-(Bifenil-4-ilmetileno)hidrazinil)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Se añade una solución de 4-fenilbenzaldehído (395 mg, 2,17 mmol) en EtOAc lentamente a una suspensión enfriada con hielo seco de 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 0,724 mmol) en EtOAc. Tras la adición, se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora el disolvente a presión reducida, y se tritura el residuo con MeOH, seguido de filtración, dando 256 mg de producto en forma de sólidos de color amarillo pálido (Rendimiento: 80,3 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,17 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,91 y 7,21 (AB,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 7,37-7,81 (m, 9H), 8,36 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). EM (FAB)  $m/z$  441,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

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

Se añade ácido acético (4,4 ml) a una solución de 6-(2-(bifenil-4-ilmetileno)hidrazinil)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3,2 g, 7,26 mmol) en DMF (50 ml) y Bu $^t$ OH (25 ml) a 50 °C. Se mezcla piperidina (8,7 ml) con una solución de 2-fenilacetaldéhído (8,5 ml, 72,6 mmol) en DMF (20 ml), y se añade la solución verdosa resultante a la solución anterior. Se agita la mezcla de reacción a 40-45 °C durante 36 horas bajo argón, y se evapora el disolvente bajo un alto vacío. Se trata el residuo con MeOH (200 ml), separándose mediante precipitación 1,23 g de producto en forma de sólidos arenosos (Rendimiento: 31,4 %). EM (FAB)  $m/z$  543,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

## (c) 3-Bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

Se añade una solución de nitrato de amonio y cerio (IV) (204 mg, 0,371 mmol) en agua (0,6 ml) a una solución de 3-bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (40,3 mg, 0,0743 mmol) en THF (2 ml). Se agita la solución naranja resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade otro lote de CAN (204 mg, 0,371 mmol) y se agita la mezcla durante 3 horas, y luego se añade un tercer lote de CAN (204 mg), y se agita la mezcla a TA durante una noche. Se evapora la mezcla de reacción a sequedad. Se trata el residuo con salmuera, y se extrae con cloruro de metileno cinco veces. Se combina la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía, dando 11,6 mg de producto en forma de sólidos blancos (Rendimiento: 36,9 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  3,27 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,13-7,62 (m, 14H), 10,26 (s, 1H). EM (FAB)  $m/z$  423,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

35

## (d) 3-Bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

Se somete 3-bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (10 mg, 0,024 mmol) a reflujo en POCl $_3$  (10 ml) durante 4 días, y luego se evapora la mezcla a sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, dando 10,4 mg de producto en forma de sólidos blancos (Rendimiento: 100 %). EM (FAB)  $m/z$  441,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

## (e) 3-Bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilimino)-5-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

Se calienta una solución de 3-bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (9,5 mg, 0,022 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (21  $\mu\text{l}$ , 0,22 mmol) en DMF (2 ml) a 110 °C durante una noche. Luego se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía, dando 5,5 mg de producto (Rendimiento: 52 %). EM (FAB)  $m/z$  494,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

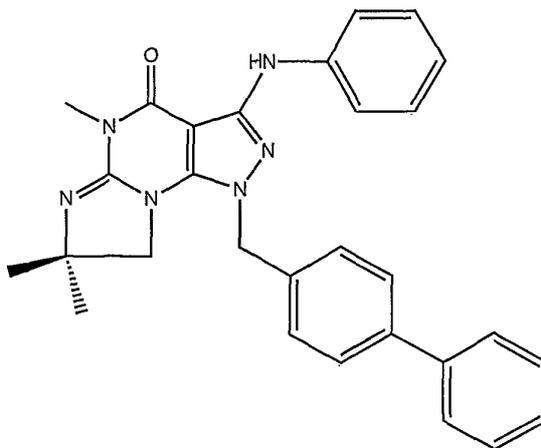
50

(f) 3-Bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

Se añade una solución 2,0 M de cloruro de tionilo (25  $\mu$ l, 0,050 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a una solución de 3-bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilimino)-5-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (5,0 mg, 0,010 mmol) en cloruro de metileno (1 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante una noche, y luego se inactiva con  $\text{NaHCO}_3$  al 5 %. Se purifica la mezcla resultante mediante cromatografía, dando 3,2 mg del producto final (Rendimiento: 67 %). EM (FAB) m/z 476,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 4

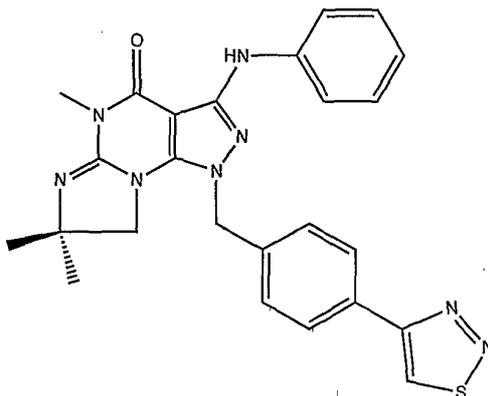
1-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamino)-[1H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona



El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade 2-amino-2-metil-1-propanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade bromuro de *p*-bifenilmetilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

#### Ejemplo 5

1-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamino)-[1H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

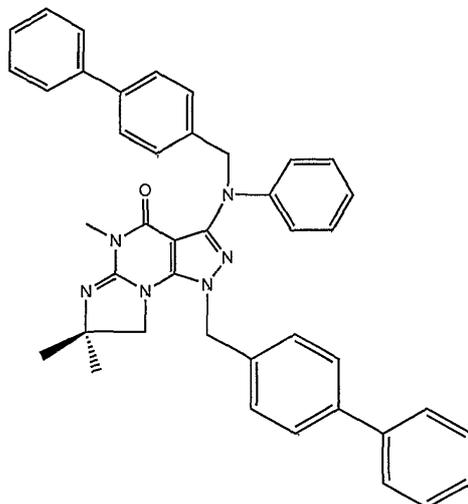


El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade 2-amino-2-metil-1-propanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade bromuro de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

## Ejemplo 6

1-(Bifenil-4-ilmetil)-3-((bifenil-4-ilmetil)(fenil)amino)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[1H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

5



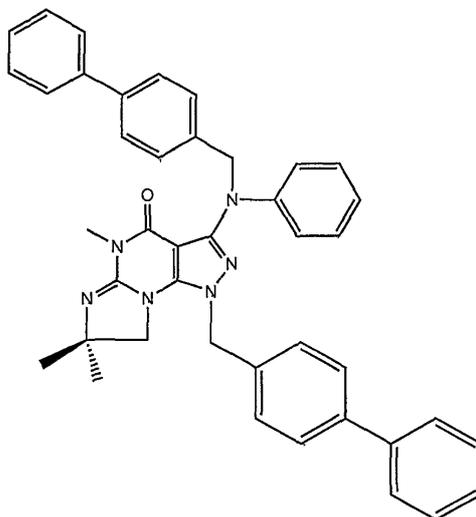
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade 2-amino-2-metil-1-propanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade bromuro de *p*-bifenilmetilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

## Ejemplo 7

*cis*-(6a*R*<sup>\*</sup>,10a*S*<sup>\*</sup>)-5,6a,7,8,9,10,10a-Heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-(piridin-2il)bencil)-ciclohex[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1*H*)-ona

15



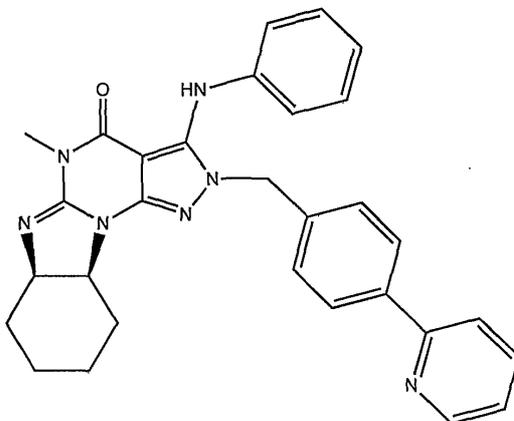
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade 2-(4-(bromometil)fenil)piridina en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

20

## Ejemplo 8

*cis*-(6a*R*<sup>\*</sup>,10a*S*<sup>\*</sup>)-2-(4-(Piridin-2-il)bencil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclohex[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona

5



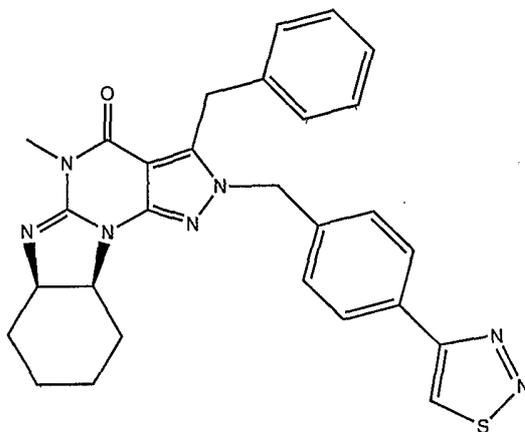
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade bromuro de 4-pirid-2-ilbencilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

## Ejemplo 9

*cis*-(6a*R*<sup>\*</sup>,10a*S*<sup>\*</sup>)-3-(Bencil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-2-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil)-ciclohex[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona

15



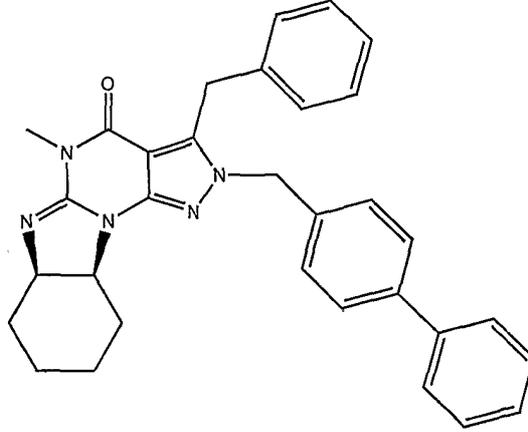
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 3, en el que se añaden 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzaldehído y DMF en la etapa (a) en lugar de 4-fenilbenzaldehído y se calienta durante una noche; y se añade clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol en la etapa (e) en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol.

20

**Ejemplo 10**

***Cis*-(6a*R*<sup>\*</sup>,10a*S*<sup>\*</sup>)-3-(Bencil)-2-(4-bifenil-4-ilmetil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-ciclohex[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2*H*)-ona**

5



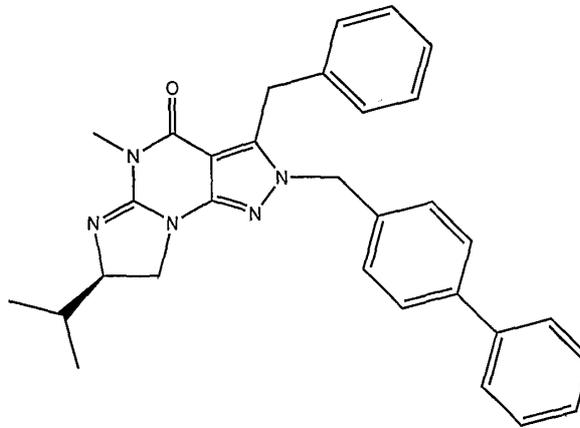
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 3, en el que se añade clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol en la etapa (e) en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol.

10

**Ejemplo 11**

**(*R*)-3-(Bencil)-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-7-isopropil-5-metil-[2*H*]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5*H*)-ona**

15



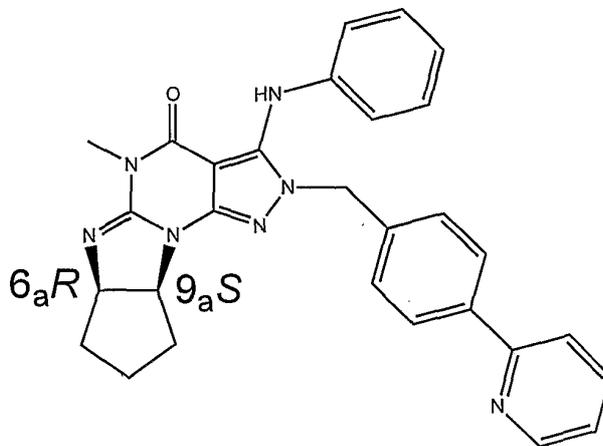
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 3, en el que se añade (*R*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol en la etapa (e) en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol.

20

## Ejemplo 12

(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-piridin-2il)-bencil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2*H*)-ona

5



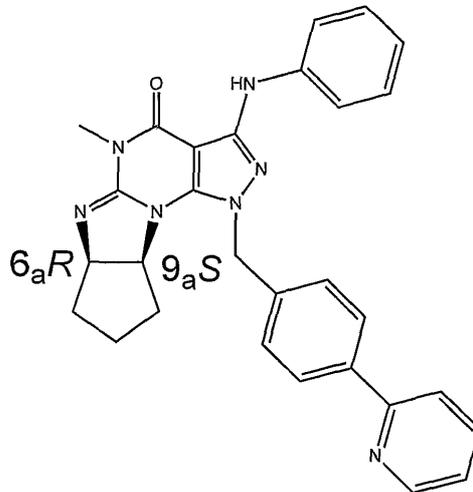
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade 2-(4-(bromometil)fenil)piridina en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

## Ejemplo 13

(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-Hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-piridin-2il)-bencil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1*H*)-ona

15



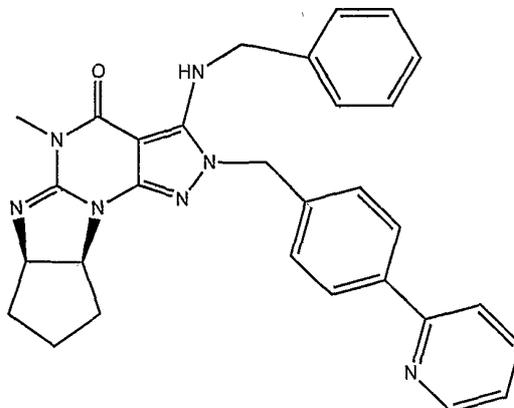
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade bromuro de 4-piridin-2-ilbencilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

20

## Ejemplo 14

(6a*R*,9a*S*)-3-(bencilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona

5



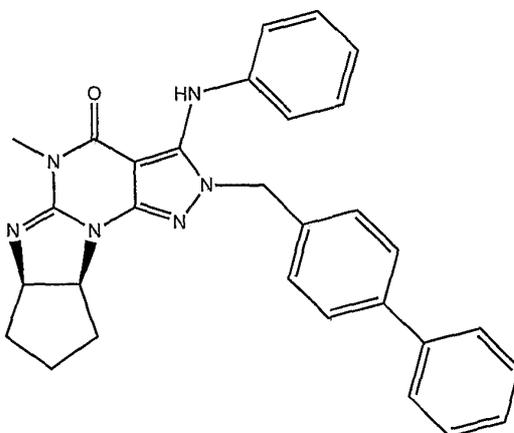
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade bencilisotiocianato en la etapa (a) en lugar de fenilisotiocianato; se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade bromuro de 4-pirid-2-ilbencilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

## Ejemplo 15

(6a*R*,9a*S*)-3-(Fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(bifenil-4-ilmetil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona

15



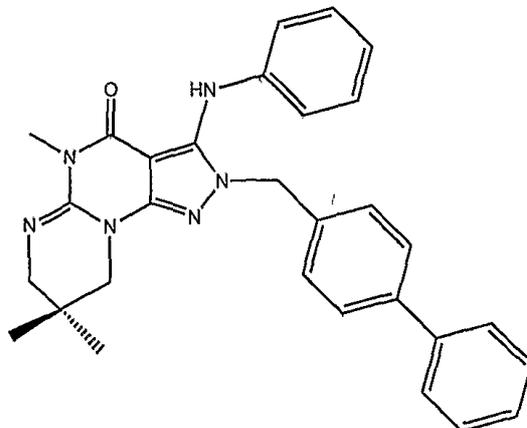
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade 4-(bromometil)bifenilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

20

## Ejemplo 16

2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8,9-trihidro-5,8,8-trimetil-3-(fenilamino)-[2H]-pirimido-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

5



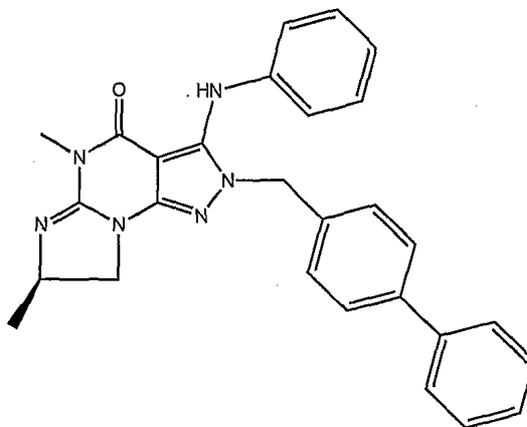
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade 4-(bromometil)bifenilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

## Ejemplo 17

(7R)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7-dimetil-3-(fenilamino)-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

15



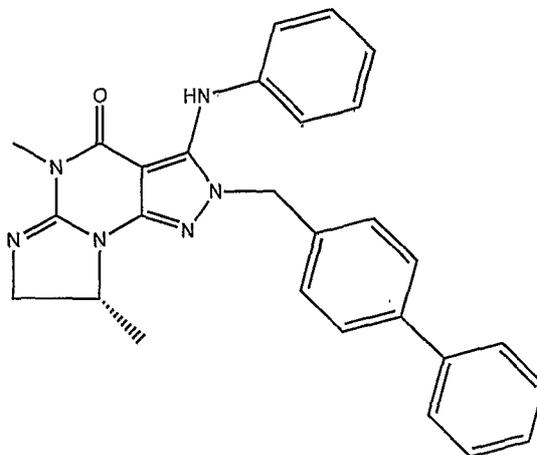
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (*R*)-2-aminoprop-1-ol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade 4-(bromometil)bifenilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

20

## Ejemplo 18

(8R)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,8-dimetil-3-(fenilamino)-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

5



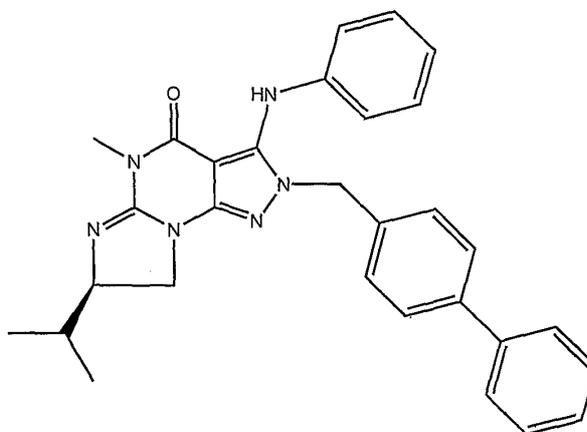
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (R)-1-aminopropan-2-ol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade 4-(bromometil)bifenilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

## Ejemplo 19

(7R)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-3-(fenilamino)-5-metil-7-(1-metiletil)-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

15



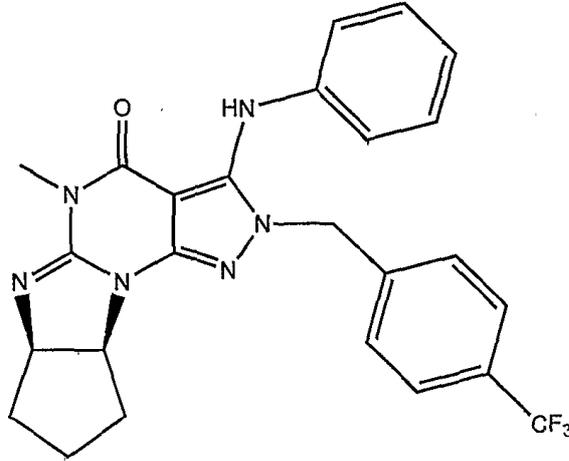
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade 4-(bromometil)bifenilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

20

## Ejemplo 20

(6*R*,9*aS*)-3-(Fenilamino)-5,6*a*,7,8,9,9*a*-hexahidro-5-metil-2-(4-(trifluorometil)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona

5



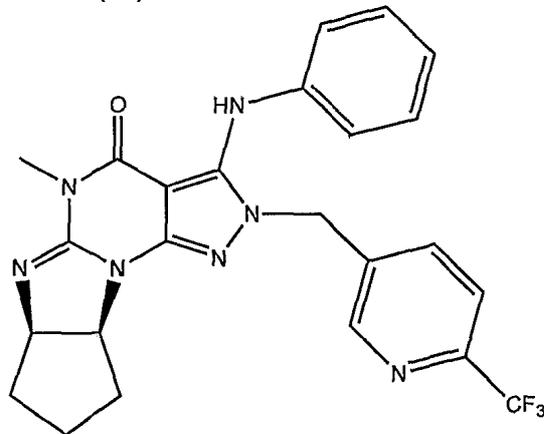
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade bromuro de *p*-trifluorometilbencilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

## Ejemplo 21

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

15

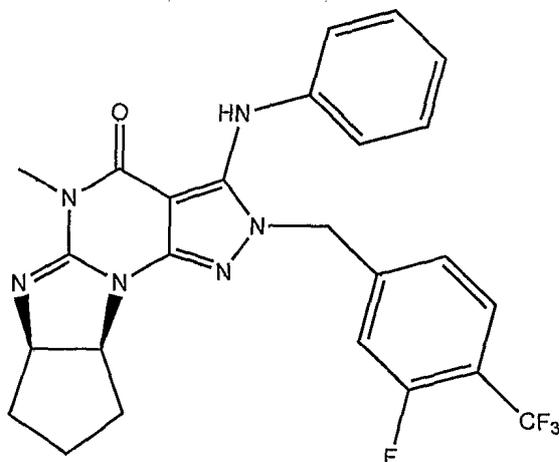


El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

20

**Ejemplo 22**

**(6a*R*,9a*S*)-3-(Fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona**



5

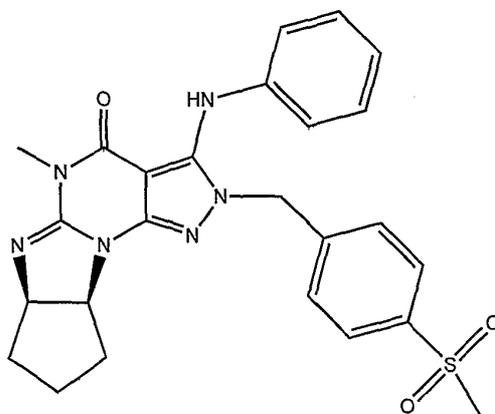
El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y se añade bromuro de 3-fluoro-4-trifluorometil-bencilo en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

10

**Ejemplo 23**

**(6a*R*,9a*S*)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-metilsulfonil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona**

15



20

El método de síntesis es análogo al Ejemplo 2, en el que se añade (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclopentanol en la etapa (d) en lugar de clorhidrato de *trans*-2-amino-ciclohexanol; y bromuro de *p*-metilsulfonil-bencilo se añade en la etapa (f) en lugar de bromuro de benzoilbencilo.

**Ejemplo 24****Medición de la inhibición de PDE1B *in vitro* usando el kit de ensayo de fosfodiesterasa IMAP**

25

30

La fosfodiesterasa 1B (PDE1B) es una enzima fosfodiesterasa dependiente del calcio/de la calmodulina que convierte la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) en 5'-guanosina monofosfato (5'-GMP). La PDE1B también puede convertir un sustrato modificado de GMPc, 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).

35

En resumen, el reactivo IMAP se une con alta afinidad al 5'-fosfato libre que se encuentra en GMP-fluoresceína y no en GMPc-fluoresceína. El complejo resultante de GMP-fluoresceína-IMAP es de gran tamaño con respecto a GMPc-fluoresceína. Pueden distinguirse fluoróforos pequeños que se unen a un complejo grande, que gira lentamente, de fluoróforos no unidos, porque los fotones emitidos, cuando emiten fluorescencia, retienen la misma polaridad que los

fotones usados para excitar la fluorescencia.

- 5 En el ensayo de fosfodiesterasa, GMPc-fluoresceína, que no puede unirse a IMAP y, por tanto, conserva poca polarización de fluorescencia, se convierte en GMP-fluoresceína, que, cuando se une a IMAP, produce un gran aumento en la polarización de fluorescencia ( $\Delta mp$ ). La inhibición de la fosfodiesterasa, por tanto, se detecta como una reducción en  $\Delta mp$ .

#### Ensayos enzimáticos

- 10 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 fosfodiesterasa cerebral bovina específica del nucleótido 3',5'-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 en 5'-AMP por min a pH 7,5 y a 30 °C. Se añade una parte de enzima a 1999 partes de tampón de reacción (CaCl<sub>2</sub> 30  $\mu$ M, 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), Tris-HCl 10 mM pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,1 %, NaN<sub>3</sub> al 0,05%), produciendo una concentración final de 1,25 mU/ml. Se añaden 99  $\mu$ l de solución de enzima diluida a 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%. Se mezclan los compuestos y se incuban previamente con la enzima durante 10 min a temperatura ambiente.

- 20 Se inicia la reacción de conversión de FL-GMP combinando 4 partes de mezcla de enzima e inhibidor con 1 parte de solución de sustrato (0,225  $\mu$ M) en una placa de microtitulación de 384 pocillos. Se incuba la reacción a oscuras a temperatura ambiente durante 15 min. Se detiene la reacción mediante la adición de 60  $\mu$ l de reactivo de unión (dilución 1:400 de perlas IMAP en tampón de unión suplementado con dilución 1:1.800 de antiespumante) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que la unión de IMAP prosiga hasta completarse, y después se coloca en un lector de microplaca multimodal Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de la fluorescencia ( $\Delta mp$ ).

- 30 Una reducción de la concentración de GMP, medida como  $\Delta mp$  disminuida, indica la inhibición de la actividad de 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 después representando la concentración de fármaco frente a  $\Delta mp$ , que permite estimar los valores de  $CI_{50}$  usando el software de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, MA).

- 35 En el presente ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1-14 tienen valores de  $CI_{50}$  inferiores a 1  $\mu$ M, en general, inferiores a 10 nM.

## REIVINDICACIONES

1. Una 7,8-dihidro-[1*H* o 2*H*]-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona o 7,8,9-trihidro-[1*H* o 2*H*]-pirimido[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona, sustituida en las posiciones 1 o 2 con alquilo C<sub>2-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, heteroarilalquilo o arilalquilo en forma libre o de sal, en donde:

alquilo es un resto de hidrocarburo saturado o insaturado, que puede ser lineal o ramificado y que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o carboxi;

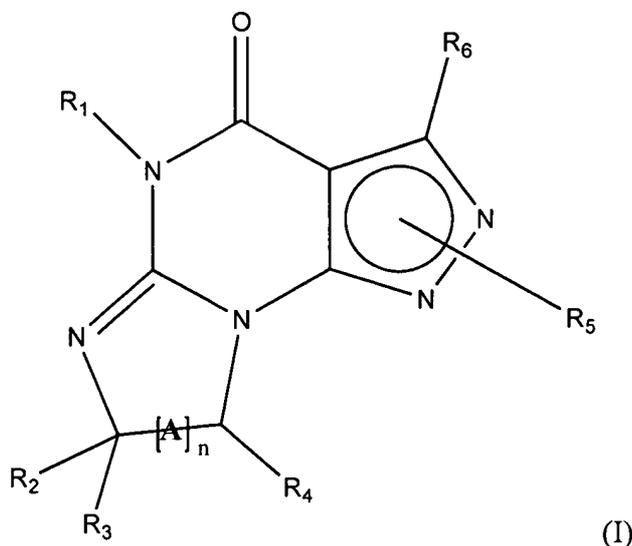
cicloalquilo es un resto de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, cuyos al menos algunos átomos de carbono forman una estructura no aromática monocíclica o bicíclica, o cíclica puenteada, y que puede estar opcionalmente sustituida con halógeno, hidroxilo o carboxi;

arilo es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, 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, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi;

con la condición de que dicho arilalquilo está sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales.

2. El compuesto de Fórmula I:

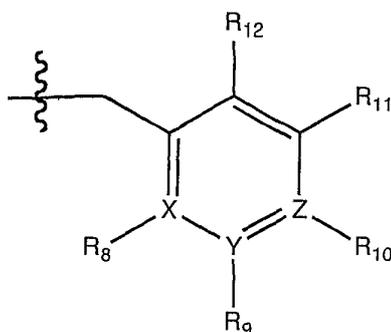


en la que

(i) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>, incluyendo metilo;

(ii) R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalquilo o arilalquilo; o R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de di-, tri- o tetrametileno;

(iii) R<sub>5</sub> es un heteroarilalquilo o R<sub>5</sub> está unido a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo de Fórmula (I) y es un resto de Fórmula A:



Fórmula A

en la que X, Y y Z son, independientemente, N o C, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o halógeno; y R<sub>10</sub> es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o tiadiazolilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, heteroarilcarbonilo o alcóxicarbonilo; siempre que cuando X, Y o Z sea nitrógeno, R<sub>8</sub>,

R<sub>9</sub> o R<sub>10</sub>, respectivamente, no estén presentes;

(iv) R<sub>6</sub> es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilamino, heterarilamino, *N,N*-dialquilamino, *N,N*-diarilamino o *N*-aril-*N*-(arilalquil)amino; y

(v) n = 0 o 1;

(vi) cuando n = 1, A es -C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-,

en donde R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, heteroarilalcoxi, arilalcoxi, heteroarilalquilo o arilalquilo;

en forma libre o de sal, en donde.

alquilo es un resto de hidrocarburo saturado o insaturado, que puede ser lineal o ramificado y que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o carboxi;

cicloalquilo es un resto de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, cuyos al menos algunos átomos de carbono forman una estructura no aromática monocíclica o bicíclica, o cíclica puentada, y que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o carboxi.

arilo es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico aromático, opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, 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, que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi;

con la condición de que, cuando dicho R<sub>5</sub> sea dicho heteroarilalquilo, esté sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sub>5</sub> está unido al nitrógeno de la posición 2 del anillo de pirazolo y 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:

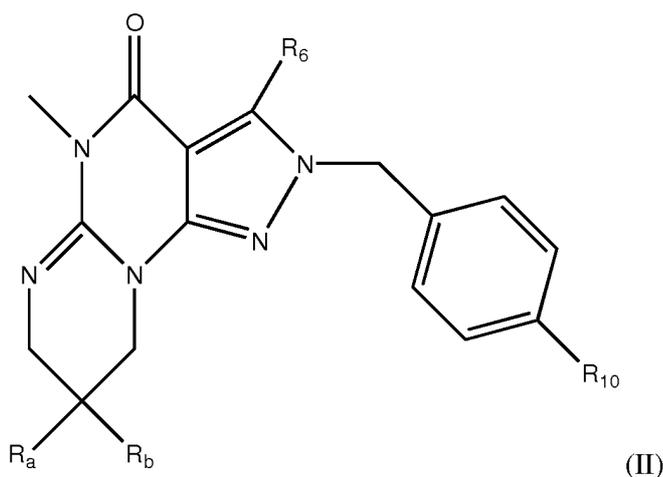
fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; o piridilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sub>6</sub> es fenilamino en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi o un arilo adicional.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que X, Y y Z son todos C y R<sub>10</sub> es:

fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; o piridilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto de Fórmula II:



en la que

R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

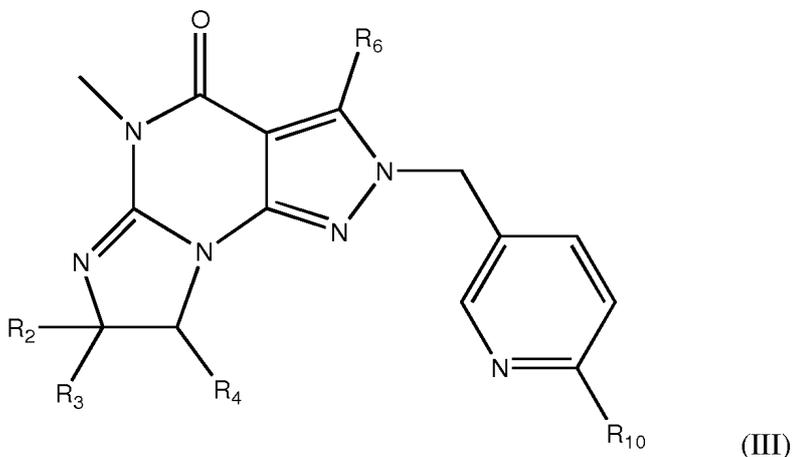
R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;

R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo o tiadiazolilo;

en forma libre o de sal, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; y dichos piridilo y tiadiazolilo están opcionalmente sustituidos con

alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto de Fórmula III:



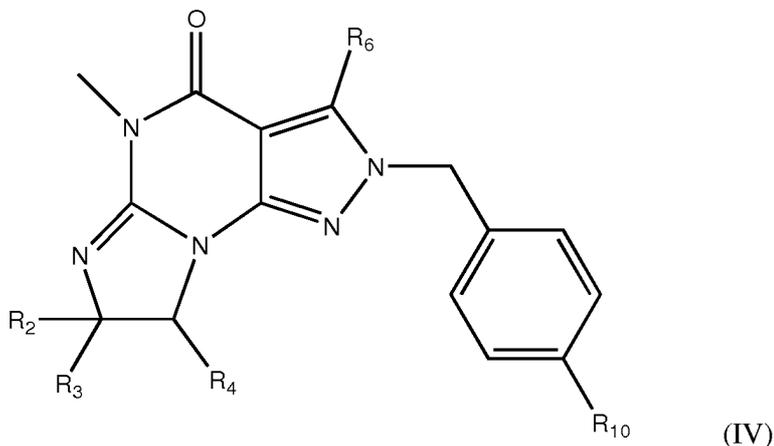
5

en la que

10  $R_2$  es H, y  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un puente de tri- o tetra- metileno [pref. teniendo los carbonos que portan  $R_3$  y  $R_4$  la configuración *R* y *S* respectivamente]; o al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es metilo, isopropilo o arilalcoxi, y  $R_4$  es H; o  $R_2$  y  $R_3$  son H y  $R_4$  es a alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 $R_6$  es fenilamino o bencilamino;  
 $R_{10}$  es haloalquilo, fenilo, piridilo, pirid-2-ilo o tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazol-4-ilo;

15 en forma libre o de sal, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; y dicho piridilo y tiadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que es un compuesto de Fórmula IV:



20

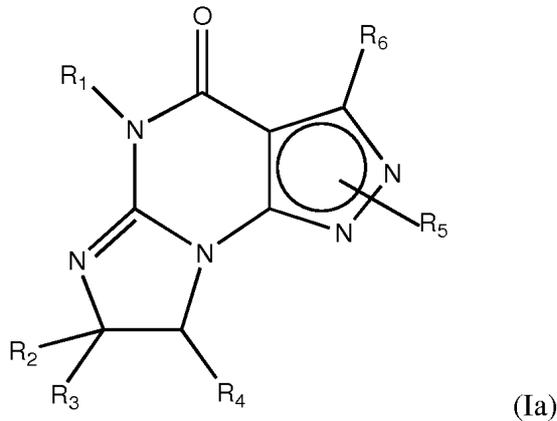
en la que

25  $R_2$  es H, y  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un puente de tri- o tetra- metileno [pref. teniendo los carbonos que portan  $R_3$  y  $R_4$  la configuración *R* y *S* respectivamente]; o al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es metilo, isopropilo o arilalcoxi, y  $R_4$  es H; o  $R_2$  y  $R_3$  son H y  $R_4$  es un alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R_6$  es fenilamino o bencilamino;  
 $R_{10}$  es fenilo, piridilo o tiadiazolilo;

30 en forma libre o de sal, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; y dichos piridilo y tiadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

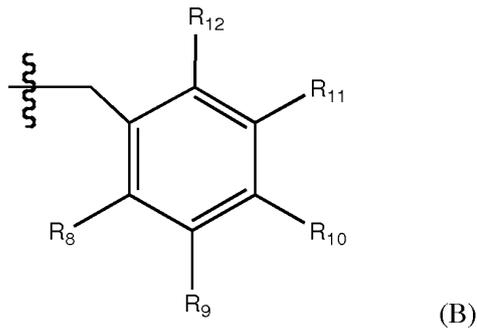
35

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de Fórmula Ia:



5 en la que

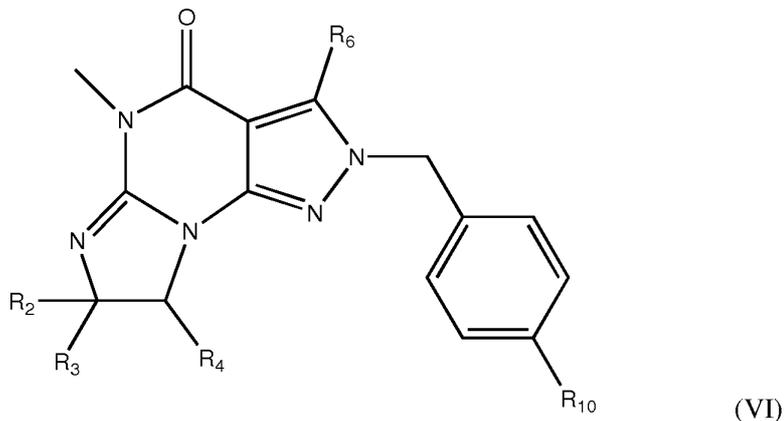
- (i) R<sub>1</sub> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 (ii) R<sub>4</sub> es H, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, H o alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o arilalquilo;  
 o R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de di-, tri- o tetrametileno;  
 10 (iii) R<sub>5</sub> está unido a uno de los nitrógenos de la parte pirazolo of fórmula I y es un bencilo sustituido of fórmula B:



- 15 en la que R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente H o halógeno; y R<sub>10</sub> es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo y  
 (iv) R<sub>6</sub> es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, *N,N*-dialquilamino, *N,N*-diarilamino o *N*-aril-*N*-(arilalquil)amino;

20 en forma libre o de sal, en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; o dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es un compuesto de Fórmula VI:



25

en la que

R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un anillo de tri- o tetra- metileno, opcionalmente, teniendo los carbonos que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> la configuración R y S respectivamente; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno metilo y R<sub>4</sub> es H; o R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son H y R<sub>3</sub> es isopropilo, opcionalmente, teniendo el carbono que porta R<sub>3</sub> la configuración R;  
 R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino;  
 R<sub>10</sub> es fenilo, piridilo o tiadiazolilo;

en forma libre o de sal, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; y dichos piridilo y tiadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

11. Un compuesto seleccionado de los siguientes:

2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
*cis*-(6aR\*,10aS\*)-1-(4-benzoilbencil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclohex[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona;  
 3-bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 1-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamino)-[1H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 1-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamino)-[1H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 1-(bifenil-4-ilmetil)-3-((bifenil-4-ilmetil)(fenil)amino)-7,8-dihidro-5,7,7-trimetil-[1H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
*cis*-(6aR\*,10aS\*)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-(piridin-2il)bencil)bencil)-ciclohex[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4-(1H)-ona;  
*cis*-(6aR\*,10aS\*)-2-(4-(piridin-2il)bencil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclohex[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
*cis*-(6aR\*,10aS\*)-3-(bencil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-2-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencil)-ciclohex[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
*cis*-(6aR\*,10aS\*)-3-(bencil)-2-(4-bifenil-4-ilmetil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-ciclohex[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
 (R)-3-(bencil)-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-7-isopropil-5-metil-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona;  
 (6aR,9aS)-3-(bencilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
 (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(bifenil-4-ilmetil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
 2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8,9-trihidro-5,8,8-trimetil-3-(fenilamino)-[2H]-pirimido-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 (7R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,7-dimetil-3-(fenilamino)-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 (8R)-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-5,8-dimetil-3-(fenilamino)-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 (7R)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-dihidro-3-(fenilamino)-5-metil-7-(1-metiletil)-[2H]-imidazo-[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;  
 (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-(trifluorometil)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
 (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-((6-trifluorometil)-piridin-3-il)metil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
 (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;  
 y (6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-metilsulfonyl-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;

en forma libre o de sal, o en forma enantiomérica pura.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores mezclado con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en forma libre o de sal para el tratamiento de cualquiera de las siguientes afecciones: enfermedad de Parkinson, piernas inquietas, temblores, disquinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, alteración cognitiva, demencia, abstinencia a psicoestimulantes y/o adicción a

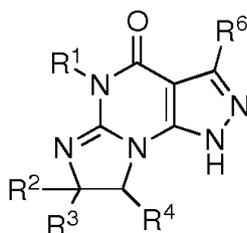
fármacos; enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardiaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o cualquier enfermedad o afección **caracterizada por** bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o inhibición de las vías de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1; que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, a un paciente que necesite dicho tratamiento.

14. El compuesto de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15. El compuesto de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento del deterioro cognitivo.

16. Un método de fabricación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 u 11, que comprende hacer reaccionar una 7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona o una 7,8,9-trihidro-[1H o 2H]-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona con un compuesto de fórmula X-R<sub>5</sub>, en donde X es un grupo saliente y R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>2-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, heteroarilalquilo, o R<sub>5</sub> es Fórmula A de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en condiciones básicas, y el aislamiento del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 u 11, así obtenidas.

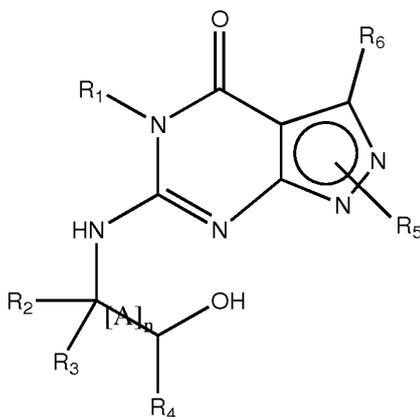
17. El método de la reivindicación 16, en el que la 7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona es un compuesto de Fórmula IIIJ:



(IIIJ)

en la que R<sub>1-4</sub> y R<sub>6</sub> son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 2-8 para la Fórmula I.

18. Un método de fabricación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-11, que comprende deshidratar un compuesto de Fórmula V:



V

en la que R<sub>1-6</sub> y [A]<sub>n</sub> son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 2-8 para la Fórmula I o la reivindicación 9 para la Fórmula 1a, o la reivindicación 10 para la Fórmula VI, y la recuperación del compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2-11.

19. Un método de fabricación de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9-10, que comprende la deshidratación de un compuesto de Fórmula V de la reivindicación 18, en la que n es 0 y en la que R<sub>1-6</sub> es como se han definido para la Fórmula 1a de las reivindicaciones 9-10, y la recuperación del compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9-10.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que:

R<sub>1</sub> es metilo;

R<sub>5</sub> está unido al nitrógeno de la posición 2 del anillo de pirazolo y 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:

fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; o

pirid-2-ilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi; en forma libre o de sal.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de tri- o tetra-metileno, que tiene la configuración *cis*, en forma libre o de sal.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que los carbonos que portan R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la configuración *R* y *S* respectivamente, en forma libre o de sal.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno metilo, y R<sub>4</sub> es H, en forma libre o de sal.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20-23, en el que R<sub>6</sub> es fenilamino o bencilamino, en forma libre o de sal.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que:

R<sub>10</sub> es:

fenilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxi, o un arilo o un heteroarilo adicionales; o

pirid-2-ilo opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi;

R<sub>2</sub> es H, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un puente de tri- o tetra-metileno, que tiene la configuración *cis* en donde los carbonos a los que están unidos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen la configuración *R* y *S* respectivamente;

R<sub>6</sub> es fenilamino;

en forma libre o de sal.