

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 085**

51 Int. Cl.:

C07D 307/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2015 PCT/EP2015/052492**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15118097**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2015 E 15705781 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 3102584**

54 Título: **Hexahidrofupirroles como inhibidores de PDE1**

30 Prioridad:

07.02.2014 DK 201400069

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

30.04.2019

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottliavej 9
2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**KEHLER, JAN;
RASMUSSEN, LARS KYHN y
LANGGÅRD, MORTEN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 711 085 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

Hexahidrofuropirroles como inhibidores de PDE1

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE1 y su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar trastornos usando los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

10 Los nucleótidos cíclicos que actúan como segundos mensajeros (cNs), adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y guanosina monofosfato cíclico (GMPc) desempeñan un papel importante en la cascada de transducción de señales intracelulares, mediante la regulación de proteína quinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPACs (proteína de intercambio activada por AMPc), fosfoproteínas fosfatasas y/o canales de cationes activados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de las quinasas dependientes de AMPc y GMPc y la posterior fosforilación de proteínas involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y supervivencia neuronal. Las concentraciones intracelulares de AMPc y GMPc están estrictamente reguladas por la tasa de biosíntesis mediante las ciclasas y por la tasa de degradación mediante las fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan el AMPc/GMPc mediante la hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, lo que forma 5'-monofosfato inactivo. Debido a que las PDE proporcionan los únicos medios de degradación de los nucleótidos cíclicos AMPc y GMPc en células, las PDE desempeñan un papel esencial en la señalización de los nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la degradación de los cN en un espectro de concentraciones en todas las células, y sus variados mecanismos regulatorios permiten la integración y comunicación con innumerables vías de señalización. Las PDE particulares se dirigen a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y modelan los microambientes para una variedad de señalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

25 Sobre la base de la especificidad del sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: 1) Las PDE específicas de AMPc, que incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas selectivas de GMPc PDE5 y PDE9, y 3) las PDE de sustrato dual PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

30 La PDE estimulada por calmodulina mencionada previamente (CaM-PDE), PDE1 es única ya que está regulada de manera dependiente del Ca^{2+} a través de la calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) complejada con cuatro Ca^{2+} (para revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91:651-690). Por lo tanto, esta familia representa un enlace regulatorio interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca^{2+} intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (ubicación del cromosoma humano, hcl: 12q 13) y PDE1C (hcl: 7p14,3). Tienen promotores alternativos y dan origen a una multitud de proteínas mediante empalmes alternativos que difieren en sus propiedades regulatorias, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se identifican más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían de 58 a 86 kDa por monómero. El dominio regulatorio N-terminal que contiene dos dominios de unión de Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C tiene la misma actividad hacia AMPs y GMPc ($K_m \approx 1-3 \mu M$), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por GMPc (K_m para GMPc $\approx 1-3 \mu M$ y para AMPc $\approx 10-30 \mu M$).

40 Los subtipos PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se encuentran especialmente en el cuerpo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A) y esta localización se conserva en todas las especies (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, la PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida), y se utiliza como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de la PDE1 aumentan los niveles de los segundos mensajeros cN lo que lleva a una mayor excitabilidad neuronal.

50 Por lo tanto, la PDE1 es un blanco terapéutico para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de PDE1 pueden aumentar los niveles de los segundos mensajeros AMP/GMP que llevan a la modulación de los procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos, y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de mejora de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen que los inhibidores de la PDE1 sean buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de los inhibidores de la PDE1 en modelos animales (ver revisiones, por ejemplo, Blokland et al. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22 (4), 349-354 and Medina, *AE Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5 (Feb), 21) ha sugerido el potencial para el uso terapéutico de los inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, como por ejemplo enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos como, por ejemplo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), síndrome de las piernas inquietas, depresión,

narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS). También ha habido solicitudes de patente que reivindican que los inhibidores de la PDE1 son útiles en enfermedades que se pueden aliviar mediante el aumento de la señalización de la progesterona, tal como la disfunción sexual femenina.

5 Sybertz et al., Expert Opinion on Therapeutic patents, Vol. 7, No. 6, pp 631-639 describe los inhibidores de la PDE1 y su potencial utilidad terapéutica en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

Ahn et al., Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, vol. 40, No. 14, pp 2196-2210 describe inhibidores de PDE1 de guanina tetracíclicos con actividad antihipertensiva oral.

10 Fujimura et al., International Archives of allergy and immunology, Vol. 116, No. 3, pp 220-227 describe un efecto broncoprotector obtenido por administración intrabronquial de cilostazol en polvo y un inhibidor de PDE1 y PDE4 nebulizado en cobayos.

Goncalves et al., European Journal of Pharmacology, vol. 620, No. 1-3, pp 78-83 describe que la diocleína flavonoide es un inhibidor selectivo de PDE1 con efecto vasorrelajante en el tejido vascular humano.

15 Deshmukh et al., European Journal of Pharmacology, vol. 620, No. 1-3, pp 49-56 describe que el inhibidor de PDE1, vincopetina mostró efectos beneficiosos en la memoria espacial, lo que respalda los fundamentos del uso clínico del compuesto en los trastornos neurodegenerativos.

El documento US 2011/098286 describe inhibidores de PDE10A y su uso potencial en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos.

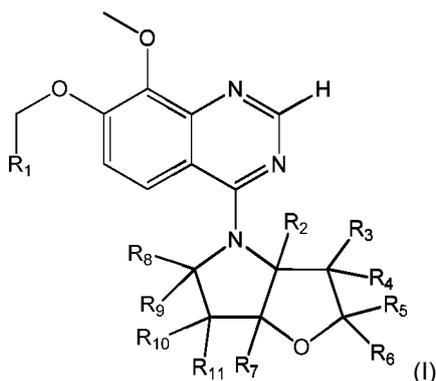
20 Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados actuales para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, que no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, aún se necesitan métodos alternativos de tratamiento.

Compendio de la invención

Las enzimas PDE1 se expresan en el sistema nervioso central (SNC), lo que convierte a esta familia de genes en una fuente atractiva de nuevos blancos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

25 El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores de PDE1, y como tales son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. En una realización preferida, los compuestos son inhibidores selectivos de PDE1.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



30 donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, cicloalquilo C₃-C₆, y alquilo C₁-C₄, donde el alquilo y el cicloalquilo opcionalmente se puede sustituir una, dos o tres veces con flúor;

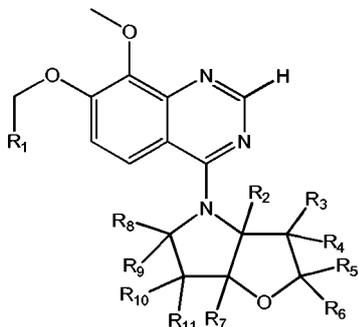
R₂ a R₁₁ seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆,

35 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I), mezclas racémicas del Compuesto (I), o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico del Compuesto (I), y formas polimórficas del Compuesto (I), así como formas tautoméricas de Compuesto (I).

Descripción detallada de la invención

Realizaciones de la invención

En una primera realización (E1) la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (Compuesto (I))



Compuesto (I)

donde

- 5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₄.
R₂ a R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, OH, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y alcoxi C₁-C₆.
En una realización (E2) de (E1), R₁ a R₁₁ son H.
En una realización (E3) de (E1), al menos uno de R₂ y R₇ es CH₃.
En una realización (E4) de (E3), R₂ y R₇ son CH₃.
- 10 En una realización (E5) de (E1), R₁ está sustituido una, dos o tres veces con flúor cuando R₁ es alquilo o cicloalquilo.
En una realización (E6) de (E3), R₁ y R₃ a R₁₁ son H y R₂ es CH₃.
En una realización (E7) de (E3), R₁ a R₆ y R₈ a R₁₁ son H y R₇ es CH₃.
En una realización (E8) de (E4), R₁, R₃ a R₆ y R₈ a R₁₁ son H.
- 15 En una realización (E9) de (E1), uno o más de R₂ a R₁₁ se seleccionan de modo independiente entre si del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y cicloalcoxi C₃-C₆.
En una realización (E10) de (E1), uno o más de R₂ a R₁₁ se seleccionan de modo independiente entre si del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆.
En una realización (E11) de (E10), uno o más de R₂ a R₁₁ están de modo independiente entre si sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en F y alcoxi.
- 20 En una realización (E12) de (E11), el sustituyente de uno o más de R₂ a R₁₁ es alcoxi C₁-C₃.
En una realización (E13) de cualquiera de (E12) y (E11), el alcoxi C₁-C₃ también está sustituido una o más veces con flúor.
En una realización (E14) de (E13), el alcoxi C₁-C₃ también está sustituido una vez con flúor.
En una realización (E15) de cualquiera de (E1) a (E14), el compuesto es un inhibidor de PDE1A.
- 25 En una realización (E16) de cualquiera de (E1) a (E14), el compuesto es un inhibidor de PDE1B.
En una realización (E17) de cualquiera de (E1) a (E14), el compuesto es un inhibidor de PDE1C.
En una realización (E18) de cualquiera de (E1) a (E17), el compuesto se usa como un medicamento.

Definiciones

Enzimas PDE1

- 30 La familia de isozimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 de variante de empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C, que también se dividen en varias isoformas. En el contexto de la presente invención, PDE1 y enzimas PDE1 son sinónimos y se refieren a las enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C así como a sus isoformas.

Sustituyentes

Como se usa en el contexto de la presente invención, los términos "halo" y "halógeno" se usan indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅" y "alquilo C₁-C₆" se refieren a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, y n-hexilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₆" normalmente se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi saturado de cadena lineal, ramificada o cíclico que tiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-metil-pentoxi y n-hexiloxi.

El término "cicloalcoxi" se refiere a una realización específica de "alcoxi" como se definió anteriormente, en donde el grupo alcoxi tiene al menos tres átomos de carbono, en particular de tres a seis átomos de carbono, inclusive, que forman un "cicloalquilo C₃-C₆" como se definió anteriormente, ligado a un átomo de oxígeno con la valencia abierta en el oxígeno.

El término "arilo" se refiere a un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halo alquilo (C₁-C₆) como se definió anteriormente.

El término anillo aromático monocíclico o policíclico "heteroarilo" que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos, preferiblemente, 1 a 4 heteroátomos, tales como 1-3 heteroátomos, preferiblemente 2 o 1 heteroátomo, seleccionados de modo independiente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el heteroarilo de esta invención es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, denominado en la presente "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros".

Formas isoméricas

Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, la referencia a cualquiera de los compuestos, a menos que se especifique lo contrario, abarca el compuesto enantioméricamente o diastereoméricamente puro así como mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier relación.

Lo anterior también se aplica cuando los compuestos de la invención contienen más de dos centros quirales.

Inhibidores de PDE1

En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de IC₅₀ de PDE1B es de 5 micromolar o menos, preferiblemente menor de 4 micromolar, tal como 3 micromolar o menor, más preferiblemente 2 micro molar o menos, tal como 1 micro molar o menos, en particular 500 nM o menos. En realizaciones preferidas, la cantidad requerida de inhibidor de PDE1 que se necesita para alcanzar el nivel de IC₅₀ de PDE1B es de 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, tal como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos.

Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención también comprende sales de los compuestos, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, ácidos p-toluensulfónicos, ácidos acéticos de teofilina, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2-

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Cantidad terapéuticamente eficaz

En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis apropiada se puede lograr mediante la experimentación de rutina, mediante la construcción de una matriz de valores y la prueba de diferentes puntos de la matriz, que se encuentran dentro de las habilidades normales de un médico capacitado.

En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se considera que el término incluye el espectro completo de tratamientos para una afección dada que el paciente sufre, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o reducir los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como prevenir la afección, donde prevención se debe entender como el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente para tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental de la presente y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye vías subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmicas). Se apreciará que la vía dependerá de la condición general y la edad del sujeto para tratar, la naturaleza de la afección para tratar y el ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosis sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, las composiciones se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables, acuosas y no acuosas estériles, así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar. Otras formas de administración adecuadas incluyen, pero sin limitación, supositorios, pulverizadores, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

Las dosis orales típicas varían de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales típicas también varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales típicas también varían de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis orales generalmente se administran en una o más dosis, típicamente, una a tres dosis por día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada y las enfermedades concomitantes para tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones también se pueden presentar en una forma de dosis unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para fines ilustrativos, una forma de dosis unitaria típica para administración oral puede contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales, tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similar, las dosis

típicas son del orden de la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, de la presente invención, el compuesto utilizado en el proceso mencionado anteriormente es uno de los compuestos específicos descritos en la Sección Experimental de la presente.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados se describieron anteriormente.

Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas se deben regular adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero se volvió isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula (I) se pueden incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos usando técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos o rellenos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, pero sin limitación jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación de los compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable luego se administran fácilmente en una variedad de formas de dosis adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles por vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación se puede comprimir, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet o puede estar en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero variará desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g por unidad de dosis. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar mediante la mezcla del ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y, posteriormente, compresión de la mezcla en una máquina de formación de comprimidos convencional para preparar los comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo usualmente usados para tales fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc. siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

Tratamiento de trastornos

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados.

La invención en consecuencia proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, para usar en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, trastorno psiquiátrico o adicción a fármacos en mamíferos, que incluye los seres humanos, donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno por déficit de

atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en esquizofrenia, por ejemplo de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o el tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, 5 anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad del tipo paranoico; y trastorno de personalidad del tipo esquizoide; y en donde la adicción a las drogas es una adicción al alcohol, anfetamina, cocaína u opiáceos.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en combinación con uno o más otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los 10 compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más efectiva que cualquiera de los dos fármacos solos. Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos se pueden 15 administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizada, por lo tanto, de forma contemporánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden administrar como parte de un producto de combinación en forma de dosis unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento donde uno o más fármacos adicionales se administran en formas de dosis separadas como parte de un régimen de tratamiento.

La presente descripción proporciona un método para tratar a un mamífero, que incluye un ser humano, que sufre de un trastorno neurodegenerativo seleccionado de un trastorno de la cognición o un trastorno del movimiento, tal 20 método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta descripción proporciona además un método para tratar un trastorno o afección neurodegenerativa en un mamífero, que incluye un ser humano, tal método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un 25 compuesto de fórmula (I) efectivo en la inhibición de PDE1.

Esta descripción también proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre un trastorno psiquiátrico, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los 30 ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH), esquizofrenia, por ejemplo, del tipo paranoico, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo del tipo delirante o del tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por alcohol, anfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de personalidad de tipo paranoico; y trastorno de personalidad de tipo esquizoide; y el 35 trastorno de ansiedad se selecciona de trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

Se ha hallado que los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar ventajosamente en combinación con al menos un agente neuroléptico (que puede ser un agente 40 antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia. Las combinaciones, usos y métodos de tratamiento de la descripción también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no responden adecuadamente o que son resistentes a otros tratamientos conocidos.

La presente descripción en consecuencia proporciona un método para tratar a un mamífero que sufre de un 45 trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, tal método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), ya sea solo o como terapia de combinación junto con al menos un agente neuroléptico.

La expresión "agente neuroléptico", como se usa en la presente, se refiere a los fármacos, que tienen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de los fármacos antipsicóticos que reducen la confusión, delirios, alucinaciones y 50 agitación psicomotora en pacientes con psicosis. También conocidos como los principales tranquilizantes y antipsicóticos, los agentes neurolépticos incluyen, pero sin limitación, los fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen las fenotiazinas, que también se dividen en alifáticos, piperidinas y piperazinas, tioxantenos (por ejemplo, Cisordinol), butirofenonas (por ejemplo, haloperidol), dibenzoxazepinas (por ejemplo, loxapina), dihidroindolonas (por ejemplo, molindona), difenilbutilpiperidinas (por ejemplo, pimozida), y fármacos antipsicóticos atípicos, que incluyen benzisoxazoles (por ejemplo, risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

Los agentes neurolépticos particularmente preferidos para uso en la invención son sertindol, olanzapina, risperidona, 55 quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

La presente descripción proporciona además un método para tratar a un sujeto que sufre de un trastorno cognitivo, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Los ejemplos de trastornos cognitivos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia alcohólica u otra demencia relacionada con fármacos, demencia asociada con tumores intracraneales o trauma cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o la demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, trastorno de la lectura, trastorno de las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención con hiperactividad y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Esta descripción también proporciona un método para tratar un trastorno del movimiento, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos del movimiento que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Huntington y disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina. Esta invención proporciona además un método para tratar un trastorno del movimiento seleccionado de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta descripción también proporciona un método para tratar un trastorno del estado de ánimo, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, un episodio depresivo mayor del tipo leve, moderado o grave, un episodio del estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio del estado de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con rasgos típicos; un episodio depresivo con rasgos melancólicos; un episodio depresivo con rasgos catatónicos; un episodio del estado de ánimo con inicio posparto; depresión pos-accidente cerebrovascular; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo pos-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto con un trastorno psicótico tal como el trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se entiende que un trastorno del estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

Esta descripción proporciona además un método para tratar un trastorno que comprende como un síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición en un mamífero, incluido un ser humano, tal método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) efectiva para tratar dicho trastorno.

Otros trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son los trastornos obsesivos/compulsivos, síndrome de Tourette y otros trastornos de tic.

Como se usa en la presente, y a menos que se indique lo contrario, un "trastorno o afección neurodegenerativo" se refiere a un trastorno o afección que es causado por la disfunción y/o muerte de las neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede facilitar mediante la administración de un agente que previene la disfunción o muerte de las neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o mejora la función de las neuronas dañadas o sanas de manera tal de compensar la pérdida de función causada por la disfunción o muerte de las neuronas en riesgo. El término "agente neurotrófico", como se usa en la presente, se refiere a una sustancia o agente que tiene algunas o todas estas propiedades.

Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia relacionada con el SIDA y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; neurodegeneración asociada con accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con convulsiones epilépticas; neurodegeneración asociada con envenenamiento por neurotoxina; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativa implica la neurodegeneración de neuronas espinosas del medio estriado en un mamífero, incluido un humano.

En una realización adicional de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativa es la enfermedad de Huntington.

Compuestos de la invención

Tabla 1: Valor de IC_{50} de los compuestos de la invención. Los valores de IC_{50} se determinaron de acuerdo con el método descrito en la sección "Ensayo de inhibición de PDE1"

Compuesto número	Compuesto	PDE1C IC50 (nM)	PDE1B IC50 (nM)	PDE1A IC50 (nM)
1	(3aS,6aS)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	120	120	160
2	(3aR,6aR)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol	2800	3700	3200

Sección experimental

Preparación de los compuestos de la invención

Métodos generales

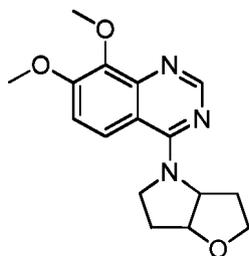
5 Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron usando uno de los métodos identificados a continuación.

Método 1: se utilizó un sistema LCMS Agilent 1200 con detector ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µM; 2,1x50 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Sistema solvente: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95: 0,05); Método: Elución en gradiente lineal con A: B = 99: 1 a 0: 100 en 4,0 minutos y con un caudal de flujo de 0,8 ml/minuto.

10 La SFC preparativa se realizó en un instrumento Thar 80. Las condiciones ejemplificadas pueden ser, pero sin limitación, las siguientes: Columna AD 250 X 30 mm con un tamaño de partícula de 20 µM; Temperatura de la columna: 38 °C, fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH (NH₃H₂O 0,2%) = 45/55

Ejemplos

Ejemplo 1:



15

cis-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol:

20 A una solución de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (2,0 g, 8,9 mmol) en DMF (50 ml) se añadió *cis*-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (900 mg, 8,10 mmol), DIPEA (3,45 g, 26,7 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC prep. (columna C18, eluyente CH₃CN/H₂O de 38/62 a 58/42, solución de amoníaco 0,05%) para proporcionar *cis*-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (1,31 g, rendimiento: 54,2%) como un sólido blanco.

El producto se purificó adicionalmente mediante SFC, y se numeró de acuerdo con su orden de elución:

Estereoisómero 1 (primera elución por SFC): 406 mg (31%) como un sólido blanco,

LC-MS (m/z) 302,1 (MH⁺), t_R (min, método 1) = 1,912.

25 [α]²⁰_D = 344,0 (c = 0,1 mg/mL, CHCl₃)

Este estereoisómero se identificó como (3aS,6aS)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol por co-cristalización con la enzima PDE1B.

Estereoisómero 2 (segunda elución por SFC): 414 mg (33%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 302,1 (MH⁺), t_R (min, método 1) = 1,913.

$[\alpha]^{20}_D = -336,0$ (c = 0,1 mg/mL, CHCl_3)

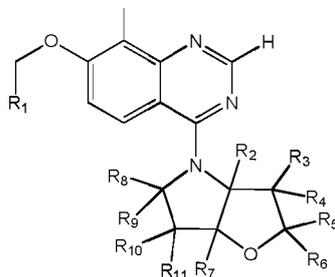
Este es el estereoisómero (3aR,6aR)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol.

Ensayo de inhibición de PDE1

5 Los ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C se realizaron de la siguiente manera: los ensayos se realizaron en
muestras de 60 μL que contienen una cantidad fija del enzima PDE1 (suficiente para convertir 20-25% del sustrato
de nucleótido cíclico), un buffer (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl_2 10 mM; Tween20 0,02%), BSA 0,1 mg/ml, AMPc
10 marcado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del
sustrato de nucleótido cíclico, y las reacciones se dejaron proseguir durante 1 hora a temperatura ambiente antes de
terminarlas mediante la mezcla con 20 μl (0,2 mg) de perlas de SPA con silicato de itrio (PerkinElmer). Las perlas se
dejaron decantar durante 1 h en la oscuridad antes de contar las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las
señales medidas se convirtieron en actividad en relación con un control no inhibido (100%) y los valores de IC_{50} se
calcularon utilizando XIFit (modelo 205, IDBS).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura



Compuesto (I)

5 donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, F, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₄,

R₂ a R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, flúor, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆,

10 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I), mezclas racémicas del Compuesto (I), o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico del Compuesto (I), y las formas polimórficas del Compuesto (I), así como las formas tautoméricas del Compuesto (I).

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R₁ a R₁₁ son H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es (3aS,6aS)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol.

15 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es (3aR,6aR)-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar como medicamento.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar en el tratamiento de esquizofrenia.

20 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar en el tratamiento del deterioro cognitivo en asociación con la esquizofrenia.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar en el tratamiento de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

25 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para usar en el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

30 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.