

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081331-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:13:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 121



11-81331

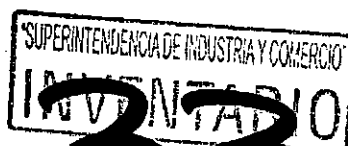
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**



21. EXPEDIENTE No.

11-81331

54. TÍTULO

COMPUESTOS ORGANICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

INTRA-CELULAR THERAPIES, INC.

DOMICILIO

NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

22. BOGOTÁ, D.C.,

C.C. 35,456.344 de Usaquén

7.1.6, 2011
66-07-201



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081331- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:13:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 3960 Broadway, New York, New York 10032, Estados Unidos de América Domicilio: New York, New York, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Peng LI 3960 Broadway, New York, New York 10032, Estados Unidos de América 2. Lawrence P. WENNOGLE 3960 Broadway, New York, New York 10032, Estados Unidos de América 3. Jun ZHAO 3960 Broadway, New York, New York 10032, Estados Unidos de América 4. Hailin ZENG 3960 Broadway, New York, New York 10032, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/006443</u> Fecha: <u>07 de diciembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/065152 A1</u> Fecha: <u>10 de junio de 2010</u>			
6 Título (54) COMPUESTOS ORGÁNICOS			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A01N 043/090</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>06 de diciembre de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/120,444</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-54715**Fecha: 07 de junio de 2011****Comprobante de pago No.: 11-56699****Fecha: 13 de junio de 2011****Comprobante de pago No.: 11-56750****Fecha: 13 de junio de 2011****Comprobante de pago No.: 11-59901****Fecha: 20 de junio de 2011**

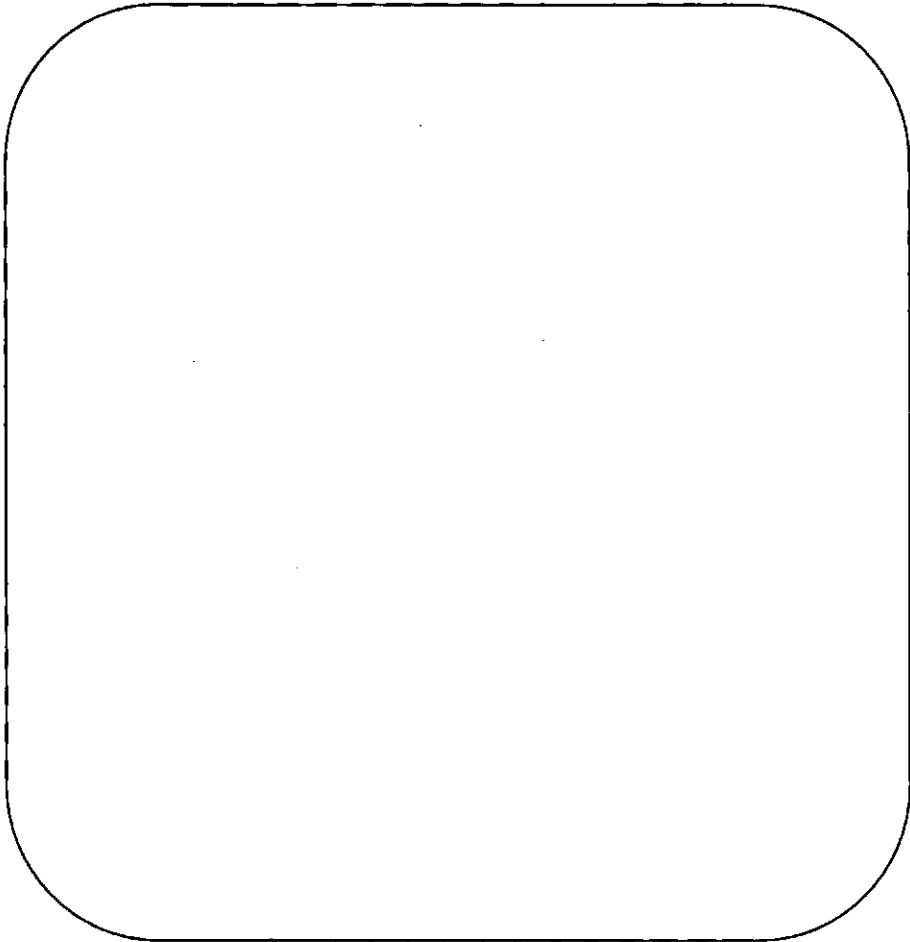
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$216.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/065152 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/065152 A1

Descripción:

Páginas en español 93

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT//SA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/065152 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/90 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/006443

(22) International Filing Date:
7 December 2009 (07.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/120,444 6 December 2008 (06.12.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. [US/US]; 3690 Broadway, New York, NY 10032 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LI, Peng [US/US]; 3690 Broadway, New York, NY 10032 (US). WENNOGLE, Lawrence, P. [US/US]; 3690 Broadway, New York, NY 10032 (US).

(74) Agents: LA, Brittany et al.; Hoxie & Associates LLC, 75 Main Street, Suite 301, Millburn, NJ 07041 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/065152 A1

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Compounds of Formula (I) or (II), processes for their production, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions comprising them.

COMPUESTOS ORGANICOS**SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reclama prioridad de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/120,444, presentada el 6 de Diciembre del 2008, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

10

CAMPO TECNICO

La presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I como se describe más adelante, procedimientos para su producción, su uso como farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que lo comprenden. De interés particular son compuestos novedosos útiles como inhibidores de fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que involucran trastornos de la trayectoria intracelular del receptor de Dopamina D1, tales como la enfermedad de Parkinson, depresión, narcolepsia, daño a la función cognitiva, por ejemplo, esquizofrenia, o trastornos que pueden ser mejorados a través de la mejora de la trayectoria de señalización de progesterona, por ejemplo, disfunción sexual femenina.

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDEs), pero solo las PDEs en la Familia I, las fosfodiesterasas dependientes de Ca^{2+} -calmodulina (CaM-PDEs), han mostrado mediar las trayectorias de señalización tanto de calcio como de nucleótido cíclico (por ejemplo, cAMP y cGMP). Los tres genes conocidos de CaM-PDE, PDE1A, PDE1B, y PDE1C, todos son expresados en el tejido del sistema nervioso central. La PDE1A es expresada a través del cerebro, con niveles más altos de expresión en las capas Ca1 a Ca3 del hipocampo y cerebelo y a un nivel bajo en el cuerpo estriado. La PDE1A también es expresada en pulmones y corazón. La PDE1B es predominantemente expresada en el cuerpo estriado, circunvolución dentada, tracto olfativo y cerebelo, y su expresión se correlaciona con regiones del cerebro teniendo altos niveles de inervación dopaminérgica. Aunque PDE1B es principalmente expresada en el sistema nervioso central, se puede detectar en el corazón. La PDE1C es principalmente expresada en el epitelio olfativo, células granulares del cerebelo, y cuerpo estriado. La PCDE1C también es expresada en el corazón y músculo liso vascular.

Las fosfodiesterasas de nucleótido cíclico disminuyen la señalización de cAMP y cGMP intracelular hidrolizando estos nucleótidos cíclicos a sus 5'-monofosfatos inactivos respectivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDEs juegan un papel crítico en la

mediación de la transducción de señal en células del cerebro, particularmente dentro de un área del cerebro conocida como los 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 da como resultado concentraciones incrementadas de calcio intracelular, conduciendo a la activación de efectores tales como cinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y calcineurina y a la activación de CaM-PDEs, dando como resultado niveles reducidos de cAMP y cGMP. La activación del receptor de dopamina D1, por otro lado, conduce a la activación de ciclasas de nucleótido, dando como resultado niveles incrementados de cAMP y cGMP. Estos nucleótidos cíclicos a su vez activan la proteína cinasa A (PKA; proteína cinasa dependiente de cAMP) y/o proteína cinasa G (PKG; proteína cinasa dependiente de cGMP) que fosforila corriente abajo los elementos de trayectoria de transducción de señal corriente abajo tales como DARPP-32 (dopamina y fosfoproteína regulada con cAMP) y proteína de unión de elemento responsable de cAMP (CREB). La DARPP-32 a su vez inhibe la actividad de proteína fosfatos-1 (PP-1), aumentando así el estado de fosforilación de proteínas de substrato tales como receptor de progesterona (PR), conduciendo a la inducción de respuestas fisiológicas. Estudios en roedores han sugerido que la inducción de la síntesis de cAMP y cGMP a través de la activación de receptor de dopamina D1 o progesterona mejora la señalización de progesterona asociada con varias respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis

asociada con receptividad en apareamiento en algunos roedores. Ver, Mani, et al., Science (2000) 287: 1053, los contenidos de la cual se incorporan aquí para referencia.

Las CaM-PDEs, por lo tanto, pueden afectar señalizaciones intracelulares reguladas por dopamina u otras señalizaciones en los ganglios basales (cuerpo estriado), incluyendo, pero no limitándose a, óxido nítrico, noradrenérgico, 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), DAPP-32 y trayectorias de señalización intracelular de endorfina.

La actividad de fosfodiesterasa (PDE), en particular la actividad de fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en el tejido de cerebro como un regulador de la actividad locomotora y aprendizaje y memoria. La PDE1 es un blanco terapéutico para la regulación de trayectorias de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso, incluyendo, pero no limitándose a, un receptor de dopamina D1, receptor de 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 canabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), trayectoria de señalización intracelular de endorfina y trayectoria de señalización de progesterona. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debe actuar para potenciar el efecto de un agonista de dopamina D1 protegiendo

cGMP y cAMP de la degradación, y debe similarmente inhibir las trayectorias de señalización del receptor de dopamina D2, inhibiendo la actividad de PDE1. La elevación de los niveles de calcio intracelular está enlazada a la muerte celular en numerosos trastornos, en particular, en enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, y de Huntington y en trastornos del sistema circulatorio que conducen a apoplejía e infarto al miocardio. Los inhibidores de PDE1, por lo tanto, son potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de la señalización de receptor de dopamina D1, tales como enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia y daño cognitivo. Los inhibidores de PDE1 también son útiles en enfermedades que puede ser aliviadas al mejorar la señalización de progesterona, tales como disfunción sexual femenina.

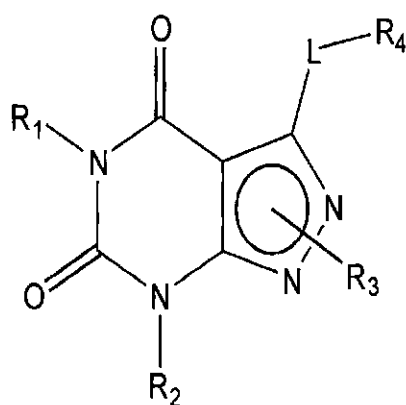
Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que selectivamente inhiban la actividad de PDE1, especialmente PDE1A o PDE1B.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En la primera modalidad, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula II:

25



Fórmula II

en donde:

- (i) L es S, SO o SO₂;
- (ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) R₂ es
- H,
- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxio-2-metilpropilo),
- alquilo de 0 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente substituido con uno o más de amino (por ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo), en donde dicho cicloalquilo

- opcionalmente contiene uno o más átomos heterogéneos seleccionados de N y O y está opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metil-pirrolindin-2-ilo, 1-metil-pirrolindin-3-ilo, 1-metil-pirrolindin-2-ilo-metil o 1-metil-pirrolindin-3-ilo-metil),
- heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo,
- cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetilo),
- haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo),
- N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo),
- hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxiprop-2-ilo),
- arilalquilo de 0 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),
- heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por

ejemplo, piridinilmetilo),
alcoxiarilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1
a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 4-
metoxibencilo);

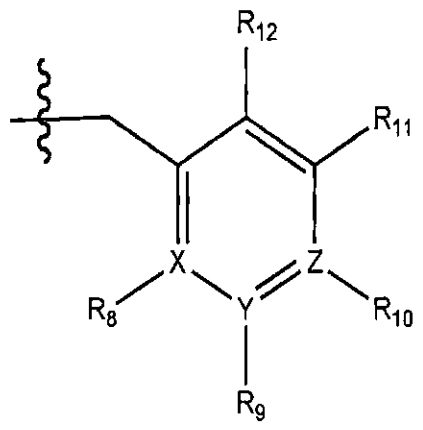
5 -G-J en donde:

G es un enlace individual o, alquilenos (por
ejemplo, metileno);

10 J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por
ejemplo, oxetan-2-ilo, pirolidin-3-ilo, pirolidin-
2-ilo) opcionalmente substituido con alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
(1-metilpirolidin-2-ilo));

(iv) R₃ está unido a uno de los nitrógenos en la porción
pirazolo de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula

15 A:



20

Fórmula A

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

25

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono
(por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo)
5 haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo,
pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo (por
10 ejemplo, 1,2,3-tiadiazolil-4-ilo), diazolilo,
triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo),
tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo),
alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-
oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-
15 1-ilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o
heteroarilcarbonilo,
alcoxicarbonilo, (por ejemplo,
20 metoxicarbonilo),
aminocarbonilo;
de preferencia fenilo, piridilo, por ejemplo, 2-
piridilo, piperidinilo, o pirrolidinilo;
en donde el arilo, heteroarilo cicloalquilo o
25 heterocicloalquilo está opcionalmente

5 substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), y/o -SH,

siempre que cuando X, Y o X sea nitrógeno,

R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

10 (v) R₄ es

H,

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo),

15 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo),

heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo),

arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en

20 donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo),

hidroxi (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono u

25 otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

1b

(vi) R_{14} y R_{15} son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en forma libre o de sal.

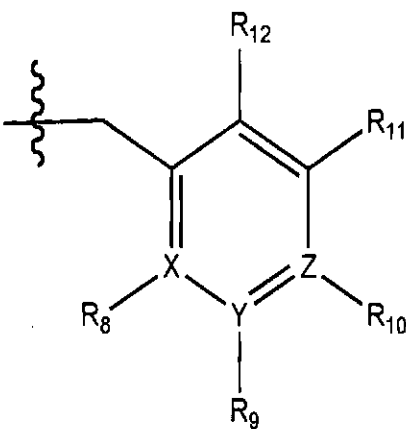
En otra modalidad, la invención proporciona un Compuesto de la
5 Fórmula II como se describió anteriormente, en donde:

R_4 es:

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo),
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por
10 ejemplo, ciclopentilo),
heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo),
arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en
15 donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono u
20 otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

y

R_3 está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula A:



Fórmula A

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

cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono

heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo)

arilo (por ejemplo, fenilo), o

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolil-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo),

en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo de 1 a

18

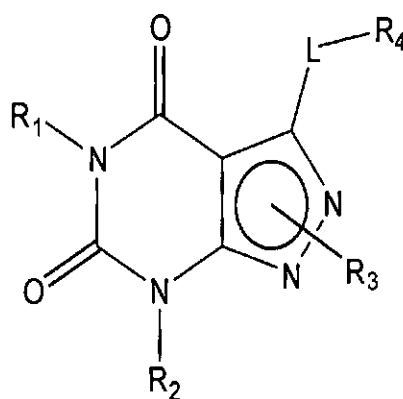
4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), y/o -SH,

5 siempre que cuando X, Y o X sea nitrógeno, R_8 , R_9 o R_{10} , respectivamente, no esté presente;

en forma libre o de sal.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula I:

10



15

Fórmula I

en donde

- (i) L es S, SO o SO_2 ;
- 20 (ii) R_1 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) R_2 es
 - H,
 - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
 - 25 isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo,

2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro) o hidroxí (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxí-2-metilpropilo),

5 -alquilo de 0 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente substituido con uno o más de amino (por ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-

10 aminociclohexilo), en donde dicho cicloalquilo opcionalmente contiene uno o más átomos heterogéneos seleccionados de N y O y está opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metil-

15 pirrolindín-2-ilo, 1-metil-pirrolindín-3-ilo, 1-metil-pirrolindín-2-il-metilo o 1-metil-pirrolindín-3-il-metilo),

heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-

20 ilo) opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo,

cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetilo),

25

20

15

- haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo),
- N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo),
- 5 hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxiprop-2-ilo),
- arilalquilo de 0 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),
- 10 heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, piridinilmetilo),
- alcoxiarilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 4-metoxibencilo);
- 15 -G-J en donde:
- G es un enlace individual o, alquilenos (por ejemplo, metileno);
- J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, pirolidin-3-ilo, pirolidin-2-ilo) opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, (1-metilpirolidin-2-ilo));
- 20

(iv) R₃ es

1) -D-E-F en donde:

25 D es un enlace individual, alquilenos de 1 a 6 átomos

28

de carbono (por ejemplo, metileno), o
arilaquileno (por ejemplo, pbencileno o
-CH₂C₆H₄-);

E es

5 un enlace individual,
alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-
ileno),

10 -alquilarileno de 0 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, fenileno o -C₆H₄-, -bencileno- o
-CH₂C₆H₄-), en donde el grupo arileno está
opcionalmente substituido con halo (por
ejemplo, Cl o F),

15 heteroarileno (por ejemplo, piridinileno o
pirimidinileno),

aminoalquileno de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, -CH₂N(H)-),

amino (por ejemplo, -N(H)-);

20 cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono
opcionalmente conteniendo uno o más átomos
heterogéneos seleccionados de N o, O (por
ejemplo, piperidinileno),

F es

H,

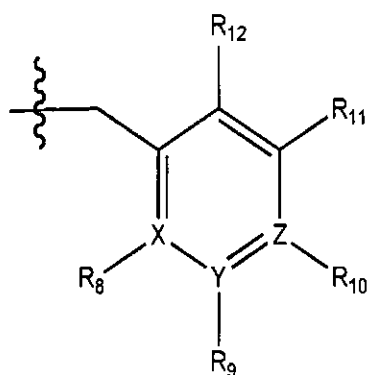
25 halo (por ejemplo, F, Br, Cl),

22

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
isopropilo o isobutilo),
haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
5 arilo (por ejemplo, fenilo),
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono
opcionalmente conteniendo por lo menos un
átomo seleccionado de un grupo que consiste
de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo,
10 ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo,
tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, o morfolinilo), y
opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6
átomos de carbono (por ejemplo, metilo o
isopropilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo,
15 pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo,
1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo,
heteroarilo opcionalmente substituido con alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono, (por ejemplo,
piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo), pirimidinilo
20 (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo),
tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolil-4-
ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo),
diazolilo (por ejemplo, pirazolilo (por ejemplo,
pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo,
25 imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-

23

- metilimidazol-2-ilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), en donde dicho heteroarilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro) o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- amino (por ejemplo, -NH_2),
- alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
- -O-haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, -O-CF_3),
- alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo o $\text{-S(O)}_2\text{CH}_3$),
- -C(O)-R_{13} ,
- $\text{-N(R}_{14}\text{)(R}_{15}\text{)}$; o
- 2) un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo, substituido con haloalquilo; o
- 3) unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I y es una porción de la Fórmula A:



Fórmula A

27

5 en donde X, Y, y Z son, independientemente, N o
C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H
o halógeno (por ejemplo, Cl o F); y R₁₀ es
halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por
ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo,
fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por
ejemplo, pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo
(por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolil-4-ilo), diazolilo,
10 triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo),
tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo),
alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-
oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o
15 heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (por
ejemplo, metoxycarbonilo), aminocarbonilo; de
preferencia fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-
piridilo; siempre que cuando X, Y o X sea
nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté
20 presente;

(v) R₄ se selecciona de:

H,
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
metil, isopropilo),
25 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por

25

ejemplo, ciclopentilo),
heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por
ejemplo, pirrolidin-3-ilo),
arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por
ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en
donde dicho arilo o heteroarilo está
opcionalmente substituido con halo (por ejemplo,
4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, 4-
hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono u
otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

(vi) R_{13} es $-N(R_{14})(R_{15})$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
(por ejemplo, metilo), -Oalquilo de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, $-OCH_3$), haloalquilo de 1 a 6
átomos de carbono (trifluorometilo), arilo (por ejemplo,
fenilo), o heteroarilo; y

(vii) R_{14} y R_{15} son independientemente H o alquilo de 1 a 6
átomos de carbono,

en forma libre o de sal.

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

1.1 Fórmula I, en donde R_3 es $-D-E-F$;

1.2 Fórmula 1.1, D es un enlace individual, alquileno de 1 a 6
átomos de carbono (por ejemplo, metileno), o
arilalquileno (por ejemplo, bencileno o $-CH_2C_6H_4-$);

- 1.3 Fórmula 1.1, en donde D es un enlace individual;
- 1.4 Fórmula 1.1, en donde D es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metileno);
- 1.5 Fórmula 1.1, en donde D es metileno;
- 5 1.6 Fórmula 1.1, en donde D es arilalquileno (por ejemplo, bencileno o $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$);
- 1.7 Fórmula 1.1, en donde D es bencileno o $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$;
- 1.8 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es un enlace individual, alquileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno), -alquilarileno de 0 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, fenileno o $-\text{C}_6\text{H}_4-$, -bencileno- o $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), en donde el grupo arileno está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, Cl o F), heteroarileno (por ejemplo, piridinileno o pirimidinileno), aminoalquileno de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-$), amino (por ejemplo, $-\text{N}(\text{H})-$); cicloalquileno de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente conteniendo uno o más átomos heterogéneos seleccionados de N o, O (por ejemplo, piperidinileno);
- 10 1.9 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es un enlace individual;
- 15 1.10 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es alquileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno);
- 20 25

- 1.11 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es metileno;
- 1.12 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es etinileno;
- 5 1.13 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es prop-2-in-1-ileno;
- 1.14 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es -alquilarileno de 0 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, fenileno o $-\text{C}_6\text{H}_4-$, -bencileno- o $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), en donde el
- 10 grupo arileno está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, Cl o F);
- 1.15 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es fenileno o $-\text{C}_6\text{H}_4-$;
- 1.16 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es
- 15 heteroarileno (por ejemplo, piridinileno o pirimidinileno);
- 1.17 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es piridinileno;
- 1.18 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es pirimidinileno;
- 20 1.19 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es aminoalquileno de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-$);
- 1.20 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es amino (por ejemplo, $-\text{N}(\text{H})-$);
- 25 1.21 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, en donde E es

28

cicloalquileo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente
conteniendo uno o más átomos heterogéneos
seleccionados de N o, O (por ejemplo, piperidinileo);

- 1.22 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.21, en donde F es H,
5 halo (por ejemplo, F, Br, Cl), alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, isopropilo o isobutilo), haloalquilo
de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de
carbono opcionalmente conteniendo por lo menos un
10 átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O
(por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo,
pirrolidinilo, tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo, o morfolinilo), y
opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo), por ejemplo,
15 1-metilpirrolidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo,
piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo;
heteroarilo opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6
átomos de carbono (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo,
pirid-2-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo,
20 pirimidin-4-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-
4-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo), diazolilo (por
ejemplo, pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o
imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-
metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo,)), triazolilo (por
25 ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo,

29

- 5 tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), amino (por ejemplo, $-NH_2$), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, $-O$ -haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $-O-CF_3$), alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilsulfonilo o $-S(O)_2CH_3$), $C(O)-R_{13}$ o $-N(R_{14})(R_{15})$;
- 1.23 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es H;
- 1.24 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es halo
10 (por ejemplo, F, Br, Cl);
- 1.25 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es fluoro;
- 1.26 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilo o isobutilo);
15
- 1.27 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es isopropilo;
- 1.28 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es isobutilo;
- 20 1.29 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo);
- 1.30 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es trifluorometilo;
- 25 1.31 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es arilo

(por ejemplo, fenilo);

1.32 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es fenilo;

5 1.33 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo tetrahydro-2H-piran-4-ilo, morfolinilo); y opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo,), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo;

15 1.34 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es ciclopentilo o ciclohexilo;

1.35 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es 1-metilpirrolidin-2-ilo;

20 1.36 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es heteroarilo opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo), diazolilo (por ejemplo, pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o

25

- imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo,), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), en donde dicho heteroarilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro) o haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5
- 1.37 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es pirid-
10 2-ilo opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro);
- 1.38 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es 6-fluoro-pirid-2-ilo;
- 1.39 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es
15 pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo);
- 1.40 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo),
- 1.41 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo);
- 20 1.42 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es diazolilo (por ejemplo, pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo,);
- 1.43 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es
25 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-oxadiazolilo (por

ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazolilo);

1.44 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es amino
(por ejemplo, $-\text{NH}_2$);

5 1.45 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es alcoxi
de 1 a 6 átomos de carbono;

1.46 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es $-\text{O}-$
haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $-\text{O}-$
 CF_3);

10 1.47 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es
 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{13}$;

1.48 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es
 $-\text{N}(\text{R}_{14})(\text{R}_{15})$;

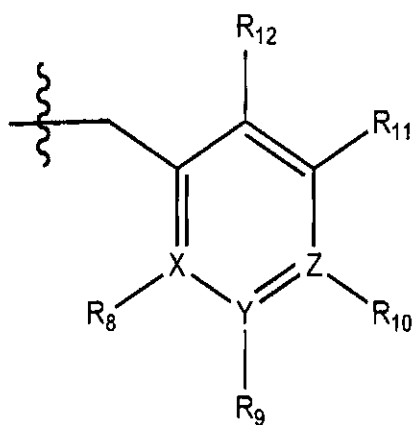
1.49 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es
alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 1.50 Cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, en donde F es
metilsulfonilo o $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

1.51 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.21, en donde R_3 es un
heteroarilalquilo substituido, por ejemplo, substituido con
haloalquilo;

20 1.52 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.21, en donde R_3 está
unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la
Fórmula I y es una porción de la Fórmula A

5



Fórmula A

10

15

20

25

en donde X, Y, y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F); y R₁₀ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metil sulfonilo), arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o heteroarilcarbonilo, alcoxicarbonilo, (por ejemplo, metoxicarbonilo), aminocarbonilo; de

preferencia fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo; siempre que cuando X, Y o X sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no está presente;

- 5 1.53 Fórmula 1.52, en donde R₃ es una porción de la Fórmula A, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es fenilo;
- 1.54 Fórmula 1.52, en donde R₃ es una porción de la Fórmula A, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es piridilo o tiadizolilo;
- 10 1.55 Fórmula 1.52, en donde R₃ es una porción de la Fórmula A, R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H y R₁₀ es pirid-2-ilo opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro);
- 1.56 Fórmula 1.52, en donde R₃ es una porción de la Fórmula A y X, Y, y Z todos son C;
- 15 1.57 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es pirimidinilo;
- 1.58 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es 5- fluoropirimidinilo;
- 1.59 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es pirazol-1-ilo;
- 1.60 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es 1,2,4-triazol-1-ilo;
- 1.61 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es aminocarbonilo;
- 20 1.62 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es metilsulfonilo;
- 1.63 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es 5-metil-1,2,4- oxadiazol-3-ilo;
- 1.64 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es 5-fluoropirimidin-2-ilo;
- 1.65 Fórmula 1.52, en donde R₁₀ es trifluorometilo;
- 25 1.66 Fórmula 1.52, en donde R₃ es una porción de la Fórmula

35

A, X y Z are C, y, Y es N;

1.67 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.66, en donde R_2 es H;
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-
5 dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está
opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro) o
hidroxi (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-
metilpropilo); -alquilo de 0 a 4 átomos de carbono-
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo,
10 ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente substituido con
uno o más de amino (por ejemplo, $-NH_2$), por ejemplo, 2-
aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo), en donde dicho
cicloalquilo opcionalmente contiene uno o más átomos
heterogéneos seleccionados de N y O y está
15 opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, 1-metil-pirrolindin-2-ilo, 1-metil-
pirrolindin-3-ilo, 1-metil-pirrolindin-2-il-metilo o 1-metil-
pirrolindin-3-il-metilo); heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos
de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo,
20 pirrolidin-3-ilo) opcionalmente substituido con alquilo de
1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), por
ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo; cicloalquilo de 3 a 8
átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
(por ejemplo, ciclopropilmetilo); haloalquilo de 1 a 6
25 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-

- trifluoroetilo); -N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo); hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo, 1-
5 hidroxiprop-2-ilo); arilalquilo de 0 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo); heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, piridinilmetilo); alcoxiarilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 4-metoxibenzilo); -G-J en donde: G
10 es un enlace individual o, alquileno (por ejemplo, metileno) y J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, pirolidin-3-ilo, piperidin-2-ilo) opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, (1-metilpiperidin-2-ilo));
- 15 1.68 Fórmula 1.66, en donde R₂ es H;
- 1.69 Fórmula 1.66, en donde R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente substituido con halo (por
20 ejemplo, trifluoroetilo) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo);
- 1.70 Fórmula 1.66, en donde R₂ es isobutilo;
- 1.71 Fórmula 1.66, en donde R₂ es 3-hidroxi-2-metilpropilo;
- 1.72 Fórmula 1.66, en donde R₂ es 1-hidroxipropan-2-ilo;
- 25 1.73 Fórmula 1.66, en donde R₂ es -alquilo de 0 a 4 átomos de

- carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente substituido con uno o más de amino (por ejemplo, $-NH_2$), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo), en donde dicho cicloalquilo opcionalmente contiene uno o más átomos heterogéneos seleccionados de N y O y está opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metil-pirrolindin-2-ilo, 1-metil-pirrolindin-3-ilo, 1-metil-pirrolindin-2-il-metilo o 1-metil-pirrolindin-3-il-metilo);
- 5
- 10
- 1.74 Fórmula 1.66, en donde R_2 es 1-metil-pirrolindin-2-ilo, 1-metil-pirrolindin-3-ilo, 1-metil-pirrolindin-2-il-metilo o 1-metil-pirrolindin-3-il-metilo;
- 1.75 Fórmula 1.66, en donde R_2 es heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo;
- 15
- 1.76 Fórmula 1.66, en donde R_2 es 1-metilpirrolidin-3-ilo;
- 20
- 1.77 Fórmula 1.66, en donde R_2 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetilo);
- 1.78 Fórmula 1.66, en donde R_2 es $-N(R_{14})(R_{15})$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo);
- 25

- 1.79 Fórmula 1.66, en donde R_2 es heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, piridinilmetilo),
- 1.80 Fórmula 1.66, en donde R_2 es alcoxiarilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 4-metoxibencilo);
- 1.81 Fórmula 1.66, en donde R_2 es arilalquilo de 0 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo);
- 1.82 Fórmula 1.66, en donde R_2 es ciclopentilo o ciclohexilo;
- 1.83 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.66, en donde R_2 es -G-J; G es un enlace individual o, alquileno (por ejemplo, metileno); y J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo) opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, (1-metilpirolidin-2-ilo));
- 1.84 Fórmula 1.83, en donde G es alquileno (por ejemplo, metileno);
- 1.85 Fórmula 1.83, en donde G es metileno;
- 1.86 Fórmula 1.83, en donde J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo) opcionalmente substituido con alquilo (por ejemplo, 1-metilpirolidin-2-ilo);
- 1.87 Fórmula 1.83, en donde J es oxetan-2-ilo, piroliin-3-ilo, piroliin-2-ilo;
- 1.88 Fórmula 1.83, en donde J es (1-metilpirolidin-2-ilo);
- 1.89 Cualquiera de las fórmulas precedentes en donde R_4 se

selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo), heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo),
5 o arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);
10

1.90 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 es H;

1.91 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo);
15

1.92 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 es isopropilo;

1.93 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo);
20

1.94 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo);

1.95 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente substituido con halo
25

(por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

5 1.96 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es 4-hidroxifenilo;

1.97 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es 4-fluorofenilo;

1.98 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es
10 heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);
15

1.99 Fórmula 1.89, en donde cualquiera de R_4 o R_5 es fenilo;

1.100 Cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde R^{13} es
-N(R_{14})(R_{15}), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, metilo), -Oalquilo de 1 a 6 átomos de carbono
20 (por ejemplo, -OCH₃), haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo (por ejemplo fenilo), o heteroarilo;

1.101 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es -N(R_{14})(R_{15});

1.102 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es -NH₂;

1.103 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es alquilo de 1 a 6 átomos
25 de carbono (por ejemplo, metilo);

- 1.104 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es -Oalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_3$),
- 1.105 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es $-OCH_3$;
- 1.106 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo);
- 5 1.107 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es trifluorometilo;
- 1.108 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es arilo (por ejemplo, fenilo);
- 1.109 Fórmula 1.100, en donde R^{13} es heteroarilo (por ejemplo, piridilo);
- 10 1.110 Cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde R_{14} y R_{15} son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metil);
- 1.111 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.110, en donde cualquiera de R_{14} o R_{15} es independientemente H;
- 15 1.112 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.110, en donde cualquiera de R_{14} o R_{15} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- 1.113 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.110, en donde cualquiera de R_{14} o R_{15} es metilo;
- 20 1.114 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.110, en donde R_{14} y R_{15} son metilo;
- 1.115 cualquiera de las fórmulas anteriores en donde R_3 se selecciona de un grupo que consiste de 4-(pirimidin-2-il)bencilo, 4-(1,2,4-triazol-1-il)bencilo, 4-(1-
- 25

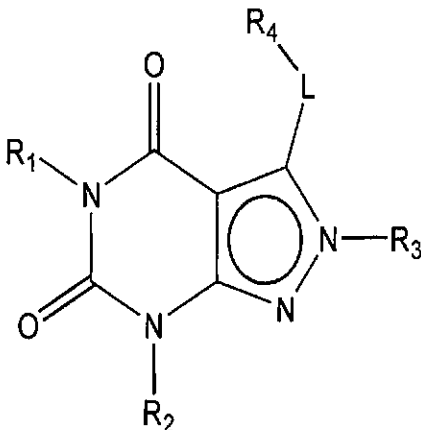
- metilpirrolidin-2-il)bencilo, 4-(1-metilpiperid-2-il)bencilo, 4-(pirid-2-il)bencilo, 4-(pirazol-1-il)bencilo, 4-(pirrolidin-3-il)bencilo, (6-cloropiridin-3-il)metilo, (6-fluoropiridin-3-il)metilo, 4-(imidazol-1-il)bencilo, 4-(pirimidin-4-il)bencilo), 4-(oxazol-2-il)bencilo, 4-(dimetilamino)bencilo, 4-(metilsulfonil)bencilo, 4-(pirrolidin-3-il)bencilo, (1-isopropilpiiperidin-4-il)metilo, y $-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;
- 5 1.116 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(pirimidin-2-ilo)bencilo;
- 1.117 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(1,2,4-triazol-1-il)bencilo;
- 10 1.118 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(1-metilpirrolidin-2-il)bencilo;
- 1.119 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(1-metilpiperid-2-il)bencilo;
- 1.120 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(pirid-2-il)bencilo;
- 15 1.121 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(pirazol-1-il)bencilo;
- 1.122 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(pirrolidin-3-il)bencilo;
- 1.123 fórmula 1.115 en donde R_3 es (6-chloropiridin-3-il)metil o (6-fluoropiridin-3-il)metilo;
- 1.124 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(imidazol-1-il)bencilo;
- 20 1.125 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(pirimidin-4-il)bencilo);
- 1.126 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(oxazol-2-il)bencilo;
- 1.127 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(dimetilamino)bencilo;
- 1.128 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(metilsulfonil)bencilo;
- 1.129 fórmula 1.115 en donde R_3 es 4-(pirrolidin-3-il)bencilo;
- 25 1.130 fórmula 1.115 en donde R_3 es (1-isopropilpiiperidin-4-

il)metilo;

1.131 fórmula 1.115 en donde R_3 es $-\text{CH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$.

1.132 cualquiera de las fórmulas anteriores en donde el compuesto de la fórmula I es:

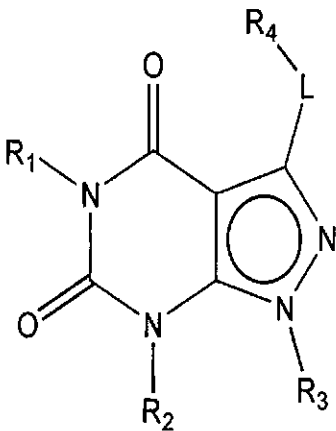
5



10

1.133 cualquiera de las fórmulas anteriores en donde el compuesto de la fórmula I es:

15

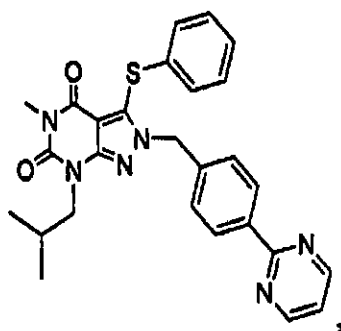
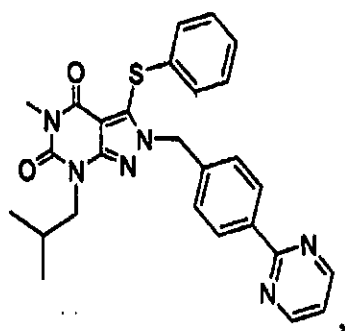


20

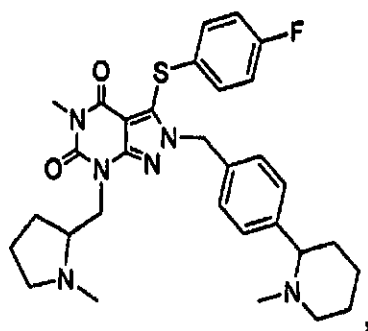
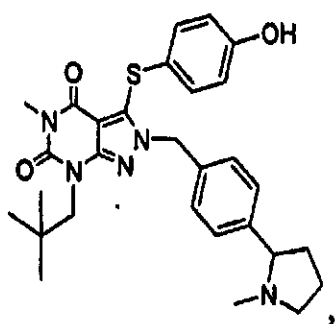
1.134 cualquiera de las fórmulas anteriores en donde el compuesto de la fórmula I se selecciona de un grupo que consiste de:

25

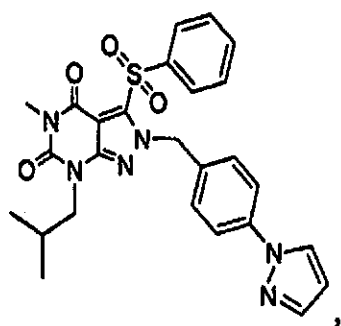
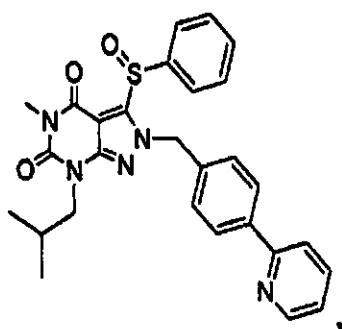
5



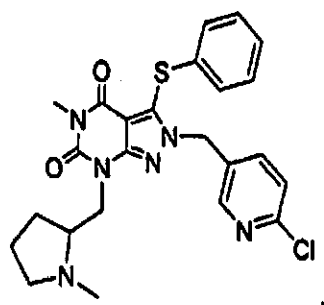
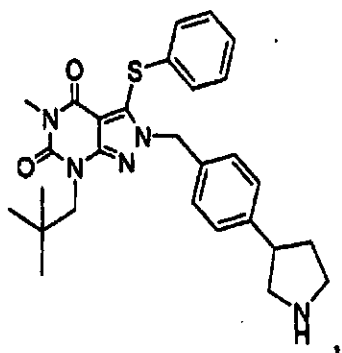
10



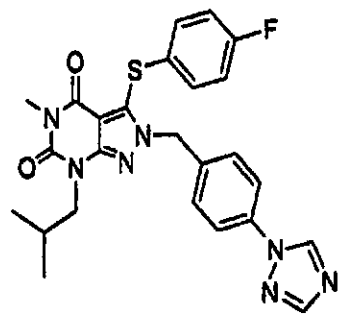
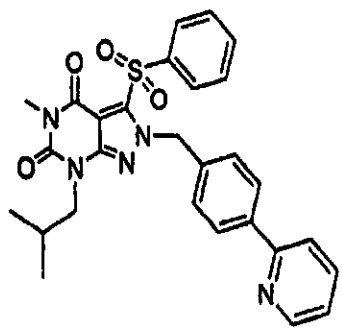
15



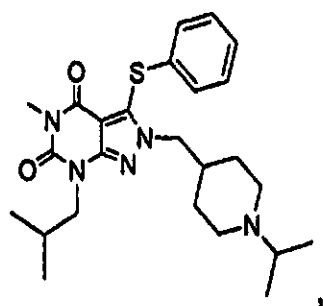
20



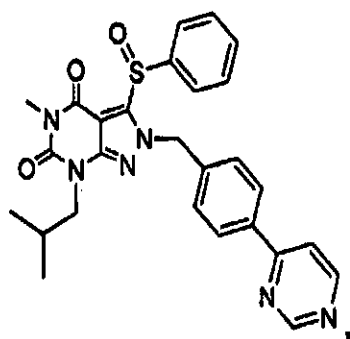
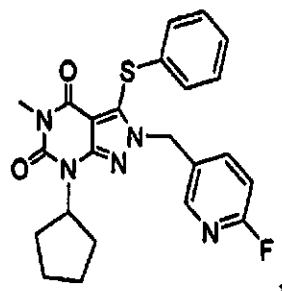
25



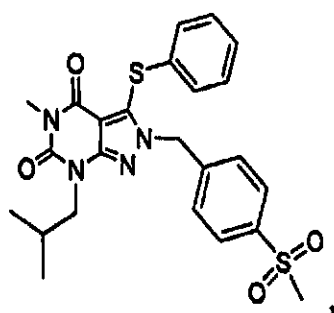
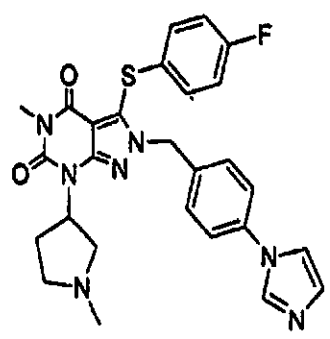
45



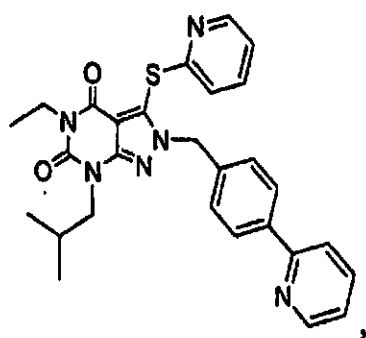
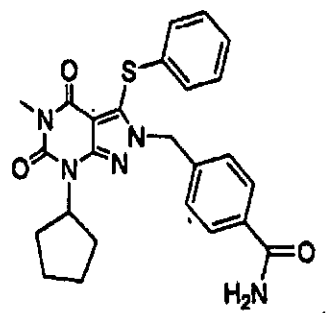
5



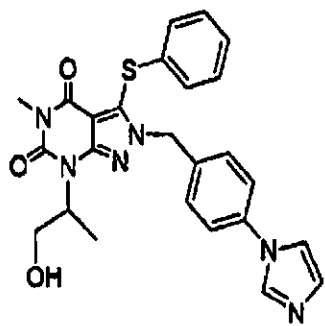
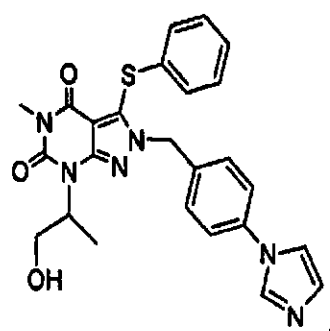
10



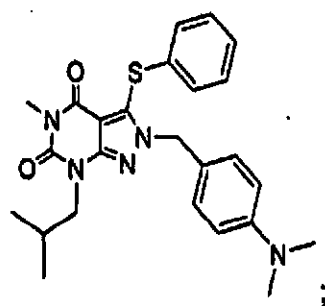
15



20



25



y

fb

1.135 cualquiera de las fórmulas anteriores en donde los compuestos inhiben hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, en especial mediada por PDE1B) de cGMP, por ejemplo, con un valor de IC_{50} de menos de 10 μM , de preferencia de menos de 1 μM , preferiblemente de menos de 500 nM, de preferencia de menos de 200 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partícula de afinidad inmovilizado por metal, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 16, en forma libre o de sal.

En una modalidad más, el Compuesto de la Invención es un Compuesto de la Fórmula I, en donde R_3 es heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, (6-fluoropirid-3-il)metilo, (6-cloropirid-3-il)metilo).

En otra modalidad, el Compuesto de la Invención es un Compuesto de la Fórmula I, en donde R_3 es piridilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, piridilmetilo) opcionalmente sustituido con halo, haloalquil alquil sulfonilo, $-C(O)N$ (alquilo de 0 a 6 átomos de carbono)(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, oxazol, imidazol, triazolilo, pirazolilo), amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, y heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) dichos heterocicloalquilo, heteroarilo además están sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo.

En otra modalidad adicional, el Compuesto de la Invención es

43

un Compuesto de la Fórmula I, en donde R_3 es bencilo substituido con arilo, heteroarilo (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, oxazol, imidazol, triazolilo, pirazolilo), cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) alquilsulfonilo, $-C(O)N$ (alquilo de 0 a 6 átomos de carbono)(alquilo de 0 a 6 átomos de carbono), amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dichos arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo están además substituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halo.

10 En otra modalidad, el Compuesto de la Invención es un Compuesto de la Fórmula I, en donde:

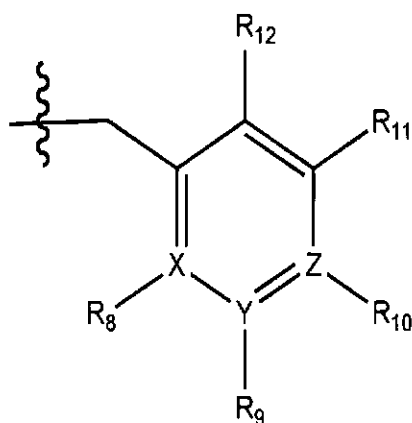
(ii) R_1 es H o alquilo (por ejemplo, metilo);

(iii) R_2 es H, alquilo (por ejemplo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), alquilaminoalquilo (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo), hidroxialquilo (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo), arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), o alcoxiarilalquilo (por ejemplo, 4-metoxibencilo);

(iv) R_3 es un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo, substituido con haloalquilo

o

R_3 está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I y es una porción de la Fórmula A:



Fórmula A

en donde X, Y, y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F); y R₁₀ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo, (por ejemplo, metoxycarbonilo), aminocarbonilo; preferiblemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo; siempre que cuando X, Y o X sea nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(v) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo;

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

(vii) R₆ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

metilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

(viii) R_{13} es $-N(R_{14})(R_{15})$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), -Oalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_3$), haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), o heteroarilo; y

(vii) R_{14} y R_{15} son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

en forma libre o de sal (de aquí en adelante, Compuesto de la Fórmula I(i)).

En otra modalidad más, el Compuesto de la Invención es un Compuesto de la Fórmula I, en donde:

(i) R_1 es H o alquilo (por ejemplo, metilo);

(ii) R_2 es H, alquilo (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), alquilaminoalquilo (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo), hidroxialquilo (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo), arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), o alcoxiarilalquilo (por ejemplo, 4-metoxibencilo);

(iii) R_3 es D-E-F en donde

1. D es un enlace individual, alquileno (por ejemplo, metileno), o arilalquileno (por ejemplo, bencileno o $-CH_2C_6H_4-$);

2. E es a alquileno (por ejemplo, metileno, etinileno,

prop-2-in-1-ileno), arileno (por ejemplo, fenileno o $-C_6H_4-$), alquilarileno (por ejemplo, -bencileno- o $-CH_2C_6H_4-$), aminoalquileno (por ejemplo, $-CH_2N(H)-$) o amino (por ejemplo, $-N(H)-$); y

5 3. F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirolidin-1-ilo), amino (por ejemplo, $-NH_2$), alcoxi de 1 a 6 átomos
10 de carbono, o $-O$ -haloalquilo (por ejemplo, $-O-CF_3$);

(iv) R_4 es arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) o heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo); y

(v) R_5 es H, alquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo),
15 heteroarilo, arilo, p-bencilarilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

(vi) R_6 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

(vii) R_{13} es $-N(R_{14})(R_{15})$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
20 (por ejemplo, metilo), $-O$ alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_3$), haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), o heteroarilo; y

(viii) R_{14} y R_{15} son independientemente H o alquilo,

25 en donde "alk", "alquilo", "haloalquilo" o "alcoxi" se refieren a alquilo

de 1 a 6 átomos de carbono y "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono a menos que específicamente se indique otra cosa;

en forma libre o de sal (de aquí en adelante, Compuesto de la
5 Fórmula I(ii)).

Si no se especifica otra cosa o se aclara a partir del contexto, los siguientes términos aquí tienen los siguientes significados:

(a) "Alquilo", como se utiliza aquí, es una porción hidrocarburo saturado o insaturado, preferiblemente saturado, de
10 preferencia teniendo de uno a seis átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado, y opcionalmente puede ser mono-, di-, o tri-substituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxí, o carboxi.

(b) "Cicloalquilo", como se utiliza aquí, es una porción
15 hidrocarburo no aromático, saturado o insaturado, preferiblemente saturado, de preferencia comprendiendo de tres a ocho átomos de carbono, por lo menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática, mono- o bicíclica, o cíclica en puente, y los cuales opcionalmente pueden estar substituidos, por ejemplo, con halógeno,
20 (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxí, o carboxi. Cuando el cicloalquilo contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de N y O y/o S, dicho cicloalquilo también puede ser un heterocicloalquilo.

(c) "Heterocicloalquilo" es, a menos que se indique otra cosa,
25 una porción hidrocarburo saturado o insaturado, preferiblemente

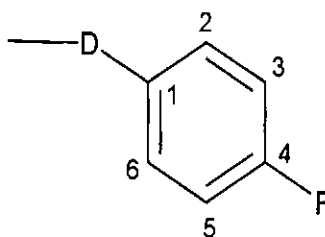
saturado, de preferencia comprendiendo de tres a nueve átomos de carbono, por lo menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática, mono- o bicíclica, o cíclica en puente, en donde al menos un átomo de carbono es reemplazado con N, O u S, dicho
5 heterocicloalquilo puede estar opcionalmente substituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxí, o carboxi.

(d) "Arilo", como se utiliza aquí, es un hidrocarburo aromático, mono- o bicíclico, preferiblemente fenilo, opcionalmente
10 substituido, por ejemplo, con alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxí, carboxi, o un arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).

(e) "Heteroarilo", como se utiliza aquí, es una porción
15 aromática, en donde uno o más de los átomos que forman el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo, que puede estar opcionalmente substituido, por ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxí o carboxi.

(f) En donde E es fenileno, la numeración es como sigue:

20



(g) Se pretende que cuando los substituyentes terminen en
25 "eno", por ejemplo, alquileno, fenileno o arilalquileno, dichos

substituyentes pretenden formar un puente o ser conectados a otros dos substituyentes. Por lo tanto, metileno pretende ser $-\text{CH}_2-$ y fenileno pretende ser $-\text{C}_6\text{H}_4-$, y arilalquileo pretenden ser $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$.

5 Los Compuestos de la Invención pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. En esta especificación, a menos que se indique otra cosa, un lenguaje tal como "Compuestos de la Invención" se entiende que abarca los compuestos de la Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.135, un
10 Compuesto de la Fórmula I(i) o I(ii), en forma libre o de sal de adición de ácido, o cuando los compuestos contengan substituyentes ácidos, en forma de sal de adición básica. Los Compuestos de la Invención pretenden ser utilizados como farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. También se
15 incluyen, por lo tanto, sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los Compuestos libres de la Invención o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los Compuestos de la Invención, en algunos casos, también
20 pueden existir en forma de profármaco. Una forma de profármaco es un compuesto que se convierte en el cuerpo a una Compuesto de la Invención. Por ejemplo, cuando los Compuestos de la Invención contienen substituyentes hidroxilo o carboxi, estos substituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables.
25 Como se utiliza aquí, "éster fisiológicamente hidrolizable y

aceptable" representa ésteres de los Compuestos de la Invención, los cuales son hidrolizables bajo condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el caso de Compuestos de la Invención, los cuales tienen sustituyentes hidroxí) o alcoholes (en el caso de

5 Compuestos de la Invención, los cuales tienen sustituyentes carboxi), los cuales por si mismos son fisiológicamente tolerables a las dosis que serán administrados. Por lo tanto, cuando el Compuesto de la Invención contiene un grupo hidroxí, por ejemplo, Compuesto-OH, el profármaco acil éster de dicho compuesto, es

10 decir, Compuesto-O-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, puede hidrolizarse en el cuerpo para formar un alcohol fisiológicamente hidrolizable (Compuesto-OH), por un lado, y un ácido, por el otro, (por ejemplo, HOC(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). Alternativamente, el Compuesto de la Invención contiene un ácido

15 carboxílico, por ejemplo, Compuesto-C(O)OH, el profármaco de éster ácido de dicho compuesto, Compuesto-C(O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede hidrolizarse para formar el Compuesto-C(O)OH y HO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Como se apreciará, el término de esta manera abarca formar de profármaco farmacéuticas

20 convencionales.

La invención también proporciona métodos para elaborar los Compuestos de la Invención y métodos para utilizar los Compuestos de la Invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos como se establece más adelante (especialmente el tratamiento de

25 enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de la

señalización del receptor de Dopamina D1, tal como la enfermedad de Parkinson, Síndrome de Tourette, Autismo, síndrome X frágil, ADHD, síndrome de piernas inquietas, depresión, daño cognitivo de esquizofrenia, narcolepsia y enfermedades que pueden ser aliviadas al mejorar la señalización de progesterona, tal como disfunción sexual femenina), o una enfermedad o trastorno tal como psicosis o glaucoma). Esta lista no pretende ser exhaustiva y puede incluir otras enfermedades y trastornos, tales como los que se establecen más adelante.

En otra modalidad, la invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.135, o un Compuesto de la Fórmula I(i) o I(ii), o cualquiera descrito en esta especificación, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Métodos para Elaborar los Compuestos de la Invención

Los Compuestos de la Invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse utilizando los métodos como se describe e ilustra aquí y a través de métodos similares a éstos y a través de métodos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Si no están

56

comercialmente disponibles, los materiales de partida para estos procedimientos pueden hacerse a través de procedimientos que se seleccionan a partir de la técnica química utilizando técnicas que son similares o análogas a las síntesis de compuestos conocidos. En particular, los intermediarios y materiales de partida para los Compuestos de la Invención pueden ser preparados a través de métodos y procedimientos como se describe en la PCT/US2007/070551. Todas las referencias citadas aquí se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

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

20 También se pretende que los Compuestos de la Invención abarquen sus isótopos estables e inestables. Los isótopos estables son isótopos radioactivos que contienen un neutrón adicional comparado con los núclidos abundantes de la misma especie (es decir, elemento). Se espera que la actividad de los compuestos que
25 comprenden dichos isótopos pueda ser retenida, y dicho compuesto

podría también tener la utilidad de medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en cierta posición en los Compuestos de la Invención puede ser reemplazado con deuterio (un isótopo estable que no es radioactivo). Ejemplos de isótopos estables conocidos incluyen, pero no se limitan a, deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O . Alternativamente, los isótopos inestables, los cuales son isótopos radioactivos que contienen neutrones adicionales comparado con los núclidos abundantes de la misma especie (es decir, elemento), por ejemplo, ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F , pueden reemplazar la especie abundante correspondiente de I, C y F. Otro ejemplo de un isótopo útil del compuesto de la invención es el isótopo ^{11}C . Estos radio-isótopos son útiles para la radio-formación de imágenes y/o estudios farmacocinéticos de los compuestos de la invención.

Los puntos de fusión están no corregidos y (desc.) indica descomposición. Las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); a menos que se indique otra cosa, las operaciones se realizan a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en la escala de $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$. Cromatografía significa cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice; la cromatografía de capa delgada (TLC) se realiza en placas de gel de sílice. Los datos de NMR están en los valores delta de protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno. Se utilizan abreviaturas convencionales para la forma de señal. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz.

Para espectros de masas (MS), se reporta un ion mayor de masa más baja para moléculas en donde la separación de isótopo da como resultado múltiples picos espectrales masivos. Las composiciones de mezcla de solvente se dan como porcentajes de volumen o relaciones de volumen. En casos en donde los espectros de NMR sean complejos, solo se reportan señales de diagnóstico.

Términos y abreviaturas:

- BuLi = litio n-butilico
- 10 Bu^tOH = alcohol ter-butilico,
- CAN = nitrato de amonio cerio (IV),
- DIPEA = diisopropiletilamina,
- DMF = N,N-dimetilforamida,
- DMSO = sulfóxido de dimetilo,
- 15 Et₂O = éter dietilico,
- EtOAc = acetato de etilo,
- equiv. = equivalente(s),
- h = hora(s),
- HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,
- 20 LDA = diisopropilamida de litio,
- MeOH = metanol,
- NBS = N-bromosuccinimida
- NCS = N-clorosuccinimida
- NaHCO₃ = bicarbonato de sodio,
- 25 NH₄OH = hidróxido de amonio,

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = tris[dibenzilidenacetona]dipaladio(0)

PMB = p-metoxibencilo,

POCl_3 = oxiclорuro de fósforo,

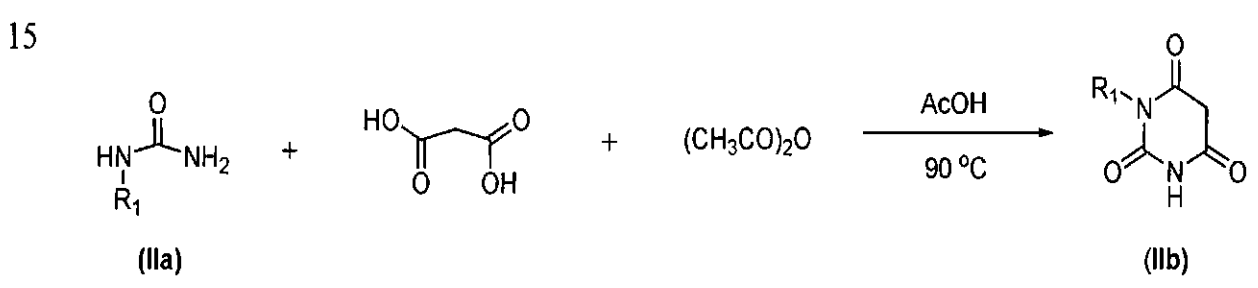
SOCl_2 = cloruro de tionilo,

5 TFA = ácido trifluoroacético,

THF = tetrahidrofurano.

A continuación se ilustran los métodos sintéticos en esta invención. Las significancias para los grupos R se establecieron anteriormente para la fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

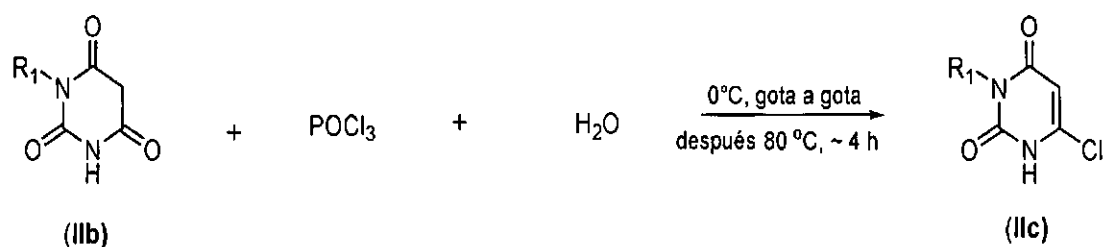
10 En un aspecto de la invención, los compuestos intermediarios de la fórmula **IIb** pueden ser sintetizados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **IIa** con un ácido dicarboxílico, anhídrido acético, y ácido acético mezclando con calor durante aproximadamente 3 horas y después se enfrió:



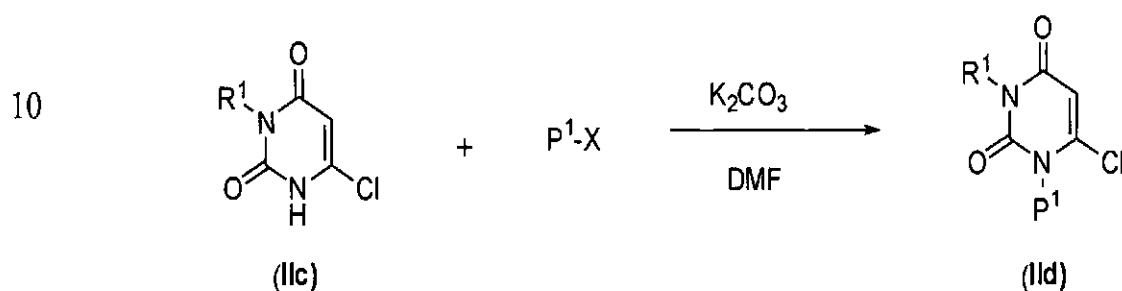
en donde R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono [por ejemplo, metilo].

20 El intermediario **IIc** puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **IIb** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como POCl_3 , algunas veces con pequeñas cantidades de agua y se calentó durante aproximadamente 4 horas y después se enfrió:

25

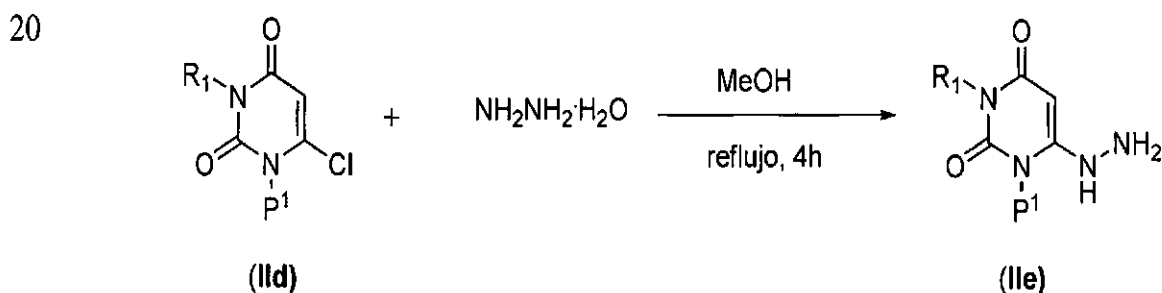


5 El intermediario **IIc** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, $\text{P}^1\text{-X}$ en un solvente tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento:



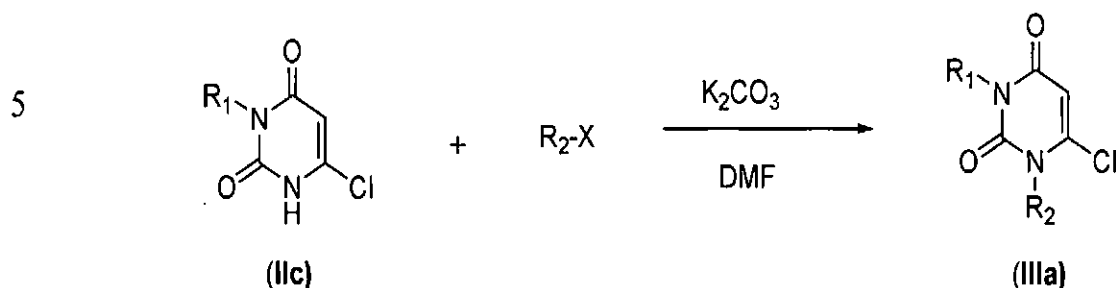
en donde P^1 es un grupo protector [por ejemplo, un grupo p-metoxibencilo (PMB)]; X es un grupo saliente tal como un halógeno, 15 mesilato o tosilato.

El intermediario **Ile** puede ser preparado haciendo reacciones un compuesto de **IId** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un solvente tal como metanol y se llevó a reflujo durante aproximadamente 4 horas y después se enfrió:

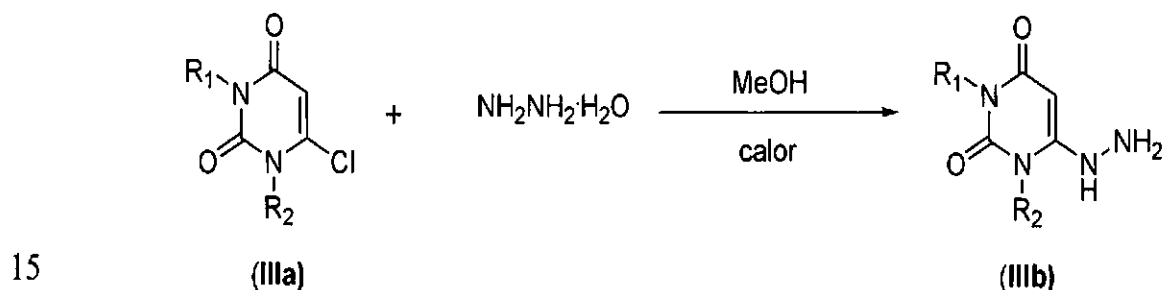


Alternativamente, el intermediario **IIIa** puede ser formado 25 haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, $\text{R}_2\text{-X}$, en

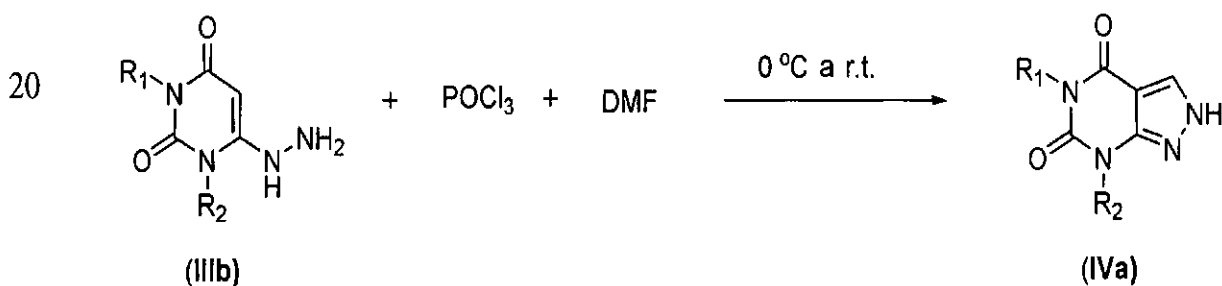
donde X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, o tosilato, en un solvente tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento:



El intermediario **IIIb** puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de **IIIa** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un solvente tal como metanol y se calentó durante varias horas y después se enfrió:

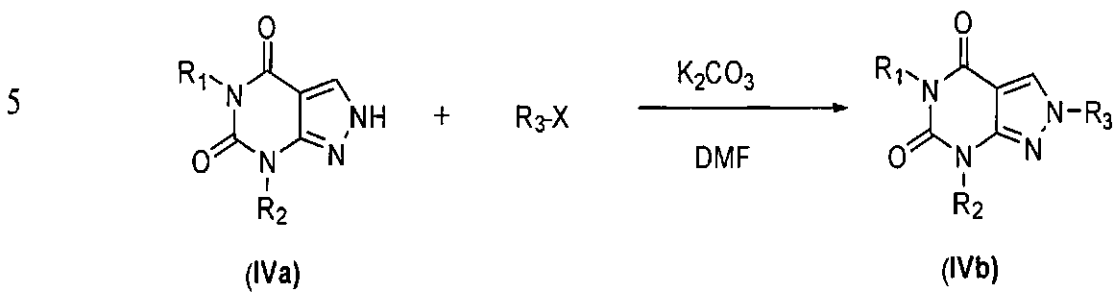


El intermediario **IVa** puede ser formado, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **IIIb** con POCl_3 y DMF.

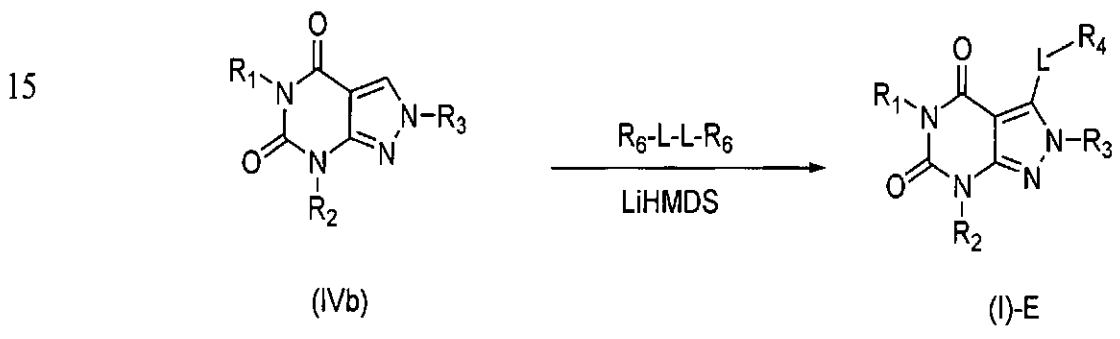


El intermediario **IVb** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVa** con, por ejemplo, $\text{R}_3\text{-X}$, en donde X aquí es un

grupo saliente, por ejemplo, halógeno, mesilato, o tosilato, en un solvente tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento.



Los compuestos tio de la invención, por ejemplo, Fórmula I en donde L es S o Compuesto (I)-E pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto (IVb) con un disulfuro R₄-L-L-R₄ o un tiol R₄-LH en presencia de una base fuerte, tal como un reactivo de litio (por ejemplo, LiHMDS) en un solvente tal como THF.



El derivado sulfinilo o sulfonilo, por ejemplo, Fórmula I, en donde L es SO o SO₂, puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto 3-tio (I)-E con un oxidante tal como un peróxido (por ejemplo, oxona o peróxido de hidrógeno) a temperatura ambiente en un solvente tal como acetonitrilo y metanol.

Alternativamente, un compuesto de la Fórmula (I)-E puede ser preparado haciendo reaccionar, por ejemplo, los compuestos 1-A

5



10

15

20

25

(i) Enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas,

temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos;

5 (ii) Trastornos mentales, incluyendo depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psicoestimulantes, y adicción a fármacos;

10 (iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, incluyendo enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y disfunción sexual;

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

(v) Cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o inhibición de trayectorias de señalización de cAMP y/o cGMP) en células que expresan PDE1; y/o

20 (vi) cualquier enfermedad o condición caracterizada por la actividad reducida de señalización del receptor de dopamina D1,

que comprenden administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con

cualquiera de las Fórmulas I ó 1.1-1.35, o una composición que comprende un Compuesto de la Invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I ó 1.1-1.135, o cualquiera descrito en esta especificación, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con necesidad de esto. En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de las condiciones descritas anteriormente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula II, como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad de esto.

En una modalidad especialmente preferida, la invención proporciona métodos para el tratamiento o profilaxis para narcolepsia. En esta modalidad, se pueden utilizar inhibidores de PDE1 como un único agente terapéutico, pero también se puede utilizar en combinación o para la co-administración con otros agentes activos. De esta manera, la invención además comprende un método para el tratamiento de narcolepsia, que comprende administrar simultánea, secuencial, o contemporáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de:

- (i) un inhibidor de PDE1 de la Invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.135, o I(i) o I(ii), o cualquiera descrito en esta especificación; y

(ii) un compuesto para promover el insomnio o regular el sueño, por ejemplo, seleccionado de (a) anfetaminas estimulantes del sistema nervioso central y compuestos de tipo anfetaminas, por ejemplo, metilfenidato, dextroanfetamina, metanfetamina, y pemolina; (b) modafinil, (c) antidepresivos, por ejemplo, tricíclicos (incluyendo imipramina, desipramina, clomipramina, y protriptilina) e inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (incluyendo fluoxetina y sertralina); y/o (d) gama-hidroxibutirato (GHB),

10 en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad de esto. En otra modalidad, la invención proporciona métodos para el tratamiento o profilaxis de narcolepsia, como se describió aquí anteriormente, en donde el inhibidor de PDE1 está en una forma de una composición

15 farmacéutica. En otra modalidad más, los métodos para el tratamiento o profilaxis de narcolepsia, como se describió aquí anteriormente, comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula II, como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal

20 farmacéuticamente aceptable, como un único agente terapéutico o uso en combinación para co-administrarse con otro agente activo.

En otra modalidad, la invención además proporciona métodos para el tratamiento o profilaxis de una condición que puede ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona, que comprenden

25 administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención,

por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula 1.1-1.135 o Fórmula I, I(i) ó I(ii), o cualquiera descrito en esta especificación, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad del mismo. La invención
5 también proporciona métodos de tratamiento como se describe aquí, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. La enfermedad o condición que puede ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona incluye, pero
10 no se limita a, disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo, amenorrea de ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas de menopausia, hipotiroidismo), síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, por ejemplo, infertilidad debido a abortos repetidos, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal
15 uterino, osteoporosis, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, e hipotiroidismo. Por ejemplo, al mejorar la señalización de progesterona, los inhibidores de PDE1 pueden ser utilizados para fomentar el implante de huevo a través de efectos en la cubierta del útero, y ayudar a sostener el
20 embarazo en mujeres quienes son propensas a abortos debido a una respuesta inmune a embarazo o baja función de la progesterona. Los inhibidores novedosos de PDE1, por ejemplo, como se describe aquí, también pueden ser útiles para mejorar la efectividad de terapia de reemplazo de hormona, por ejemplo, administrados en combinación
25 con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas en

mujeres pos-menopáusicas, e hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma. Los métodos de la invención también son útiles para apareamiento en animales, por ejemplo, para inducir receptividad sexual y/o estro en un mamífero hembra no humano para la crianza.

En esta modalidad, los inhibidores de PDE1 pueden ser útiles en los métodos de tratamiento anteriores o profilaxis como un único agente terapéutico, pero también pueden ser utilizados en combinación o para la co-administración con otros agentes activos, por ejemplo, junto con terapia de reemplazo de hormona. De esta forma, la invención además comprende un método para tratar trastornos que pueden ser aliviados al mejorar la señalización de progesterona, que comprende administrar simultánea, secuencial o contemporáneamente cantidades terapéuticamente efectivas de:

- (i) un inhibidor de PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I, cualquiera de 1.1-1.135 o I(i) o I(ii), o cualquiera descrito en esta especificación, y
- (ii) una hormona, por ejemplo, seleccionada de estrógeno y análogos de estrógeno (por ejemplo, estradiol, estriol, ésteres de estradiol) y progesterona y análogos de progesterona (por ejemplo, progestinas),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad de esto. En otra modalidad, la invención proporciona el método descrito anteriormente, en donde el

inhibidor de PDE1 es un Compuesto de la Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en
5 una célula o tejido, que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la Invención, suficiente para inhibir la actividad de PDE1B.

La invención también proporciona un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización de progesterona en una célula
10 o tejido, que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad suficiente de un Compuesto de la Invención suficiente para inhibir la actividad de PDE1B.

La invención también proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con PDE1, especialmente relacionado con
15 PDE1B, un trastorno de la trayectoria de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, o trastornos que pueden ser aliviados al mejorar la trayectoria de señalización de progesterona en un paciente con la necesidad de esto, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención que
20 inhibe PDE1B, en donde la actividad de PDE1B modula la fosforilación de DARPP-32 y/o el receptor GluR1 AMPA.

En otro aspecto, la invención también proporciona un método para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada, que comprende la administración tópica de una cantidad
25 terapéuticamente efectiva de un Inhibidor de fosfodiesterasa de tipo I

(PDE1) de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible al ojo de un paciente con la necesidad de esto. Sin embargo, el tratamiento alternativamente puede incluir una terapia sistémica. La terapia
5 sistémica incluye un tratamiento que puede llegar directamente a la corriente sanguínea, o método orales de administración, por ejemplo.

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

De manera opcional, el inhibidor de PDE1 puede ser
15 administrado secuencial o simultáneamente con un segundo fármaco útil para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada. Cuando se administran dos agentes activos, la cantidad terapéuticamente efectiva de cada agente puede estar por abajo de la cantidad necesaria para la actividad como una monoterapia. Por
20 consiguiente, una cantidad de sub-umbral (es decir, una cantidad por abajo del nivel necesario para eficacia como una monoterapia) puede ser considerada terapéuticamente efectiva y también puede ser denominada alternativamente como una cantidad efectiva. En realidad, una ventaja de administrar diferentes agentes con
25 diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles de efectos

laterales puede ser reducir la dosis y los efectos laterales de cualquiera o ambos agentes, así como para mejorar o potenciar su actividad como una monoterapia.

La invención de esta manera proporciona el método para el
5 tratamiento de una condición seleccionada de glaucoma y presión intraocular elevada, que comprende administrar a un paciente con la necesidad de esto, una cantidad efectiva, por ejemplo, una cantidad de sub-umbral, de un agente conocido para disminuir la presión intraocular concomitante, simultánea o secuencialmente con una
10 cantidad efectiva, por ejemplo, una cantidad de sub-umbral, de un Inhibidor de PDE1 de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de manera que la cantidad del agente conocido para disminuir la presión intraocular y la cantidad del inhibidor de PDE1 en combinación son efectivas para tratar la
15 condición.

En una modalidad, uno o ambos agentes son administrados tópicamente al ojo. De esta forma, la invención proporciona un método para reducir los efectos laterales de tratamiento glaucoma o presión intraocular elevada administrando una dosis reducida de un
20 agente conocido para reducir la presión intraocular concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad efectiva de un inhibidor de PDE1. Sin embargo, también se utilizan métodos distintos a la administración tópica, tales como administración terapéutica sistémica.

25 El agente o agentes adicionales opcionales para usarse en

combinación con un inhibidor de PDE1 pueden, por ejemplo, ser seleccionados de fármacos existentes que comprenden típicamente la instilación de una prostaglandina, pilocarpina, epinefrina, o tratamiento de beta-bloqueador tópico, por ejemplo, con, timolol, así como inhibidores sistémicamente administrados de anhidrasa carbónica, por ejemplo, acetazolamida. También se pueden emplear inhibidores de de colinesterasa tales como fisostigmina y ecotiopato y tienen un efecto similar a aquel de pilocarpina. Los fármacos actualmente utilizados para tratar glaucoma de esta forma incluyen, por ejemplo:

1. Análogos de prostaglandina tales como lantanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) and travoprost (Travatan), los cuales incrementan el flujo de salida uveoescleral del humor acuoso. Bimatoprost también incrementa el flujo de salida trabecular.
- 15 2. Antagonistas del receptor beta-adrenérgico tópico tal como timolol, levobunolol (Betagan), y betaxolol, los cuales disminuyen la producción de humor acuoso mediante el cuerpo ciliar.
3. Agonistas alfa₂-adrenérgico tales como brimonidina (Alphagan), los cuales trabajan mediante un doble mecanismo, disminuyendo la producción acuosa e incrementando el flujo de salida uveo-escleral.
- 20 4. Simpatomiméticos menos selectivos como epinefrina y dipivefrina (Propine) incrementan el flujo de salida de humor acuoso a través de la red trabecular y posiblemente a través de
- 25

la trayectoria de flujo de salida uveoescleral, probablemente a través de la acción de un β_2 -agonista.

5. Agentes mióticos (parasimpatomiméticos) como trabajo de pilicarpina a través de la contracción del músculo ciliar, apretando la red trabecular y permitiendo el flujo de salida incrementado del humor acuoso.
6. Inhibidores de anhidrasa carbónica como dorzolamida (Trusopt), brinzolamida (Azopt), acetazolamida (Diamox) disminuyen la secreción de humor acuoso inhibiendo la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar.
7. También se utiliza fisostigmina para tratar glaucoma y vaciado gástrico retrasado.

Por ejemplo, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un Inhibidor de PDE1 de la Invención y un agente seleccionado de (i) los protanoides, unoprostona, latanoprost, travoprost, o bimatoprost; (ii) un agonista alfa-adrenérgico tal como brimonidina, apraclonidina, o dipivefrin, y (iii) un agonista muscarínico, tal como pilocarpina. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones oftálmicas que comprenden un inhibidor de PDE1 de la Invención junto con bimatoprost, abrimonidina, brimonidina, timolol, o combinaciones de los mismos, en forma libre o de sal oftalmológicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable. Además de seleccionar una combinación, sin embargo, un experto en la técnica puede

seleccionar un agonista o antagonista de receptor selectivo apropiado. Por ejemplo, para un agonista alfa adrenérgico, se puede seleccionar un agonista selectivo para un receptor alfa 1 adrenérgico, o un agonista selectivo para un receptor alfa₂ adrenérgico, tal como brimonidina, por ejemplo. Para un antagonista de receptor beta-adrenérgico, se puede seleccionar un antagonista selectivo ya sea para β_1 , o β_2 , o β_3 , dependiendo de la aplicación terapéutica apropiada. También se puede seleccionar un agonista muscarínico selectivo para un subtipo de receptor particular tal como M₁-M₅.

El inhibidor de PDE1 puede ser administrado en la forma de una composición oftálmica, la cual incluye una solución, crema o ungüento oftálmico. La composición oftálmica además puede incluir un agente reductor de presión intraocular.

En otro ejemplo más, los inhibidores de PDE-1 descritos pueden ser combinados con una cantidad de sub-umbral de un agente reductor de presión intraocular, el cual puede ser una solución oftálmica de bimatoprost, una solución oftálmica de tartrato de brimonidina, o una solución oftálmica de tartrato de brimonidina/maleato de timolol.

Además de los métodos descritos aquí anteriormente, también se ha descubierto sorprendentemente que los inhibidores de PDE1 son útiles para tratar psicosis, por ejemplo, cualquier condición caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios paranoides o bizarros, o lenguaje y pensamiento

75

desorganizado, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manías, tal como en episodios maniáticos agudos y trastorno bipolar. Sin pretender que esté ligado por alguna teoría, se cree que los fármacos anti-psicóticos típicos y atípicos tales como clozapina principalmente, tienen su actividad antagonística en el receptor de dopamina D2. Los inhibidores de PDE1, sin embargo, principalmente actúan para mejorar la señalización en el receptor de dopamina D1. Al mejorar la señalización del receptor D1, los inhibidores de PDE1 pueden incrementar la función del receptor NMDA en varias regiones del cerebro, por ejemplo, en neuronas de núcleo accumbens y en la corteza pre-frontal. Esta mejora de la función puede ser vista en, por ejemplo, receptores de NMDA que contienen la subunidad NR2B, y pueden ocurrir, por ejemplo, a través de la activación de la familias Src y proteína cinasa A de cinasas.

Por lo tanto, la invención proporciona un nuevo método para el tratamiento de psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manía, tal como en episodios maniáticos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Inhibidor de fosfodiesterasa-1 (PDE1) de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto.

Los inhibidores de PDE1 pueden ser utilizados en los métodos

7b

de tratamiento o profilaxis anteriores como un único agente terapéutico, pero también pueden ser utilizados en combinación o para la co-administración con otros agentes activos. De esta manera, la invención además comprende un método para tratar psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, o manía, que comprende administrar simultanea, secuencial o contemporáneamente administrar cantidades terapéuticamente efectivas de:

10 (i) un Inhibidor de PDE1 de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y

(ii) un anti-psicótico, por ejemplo:

Anti-psicóticos típicos, por ejemplo,

15 Butirofenonas, por ejemplo, Haloperidol (Haldol, Serenace), Droperidol (Droleptan);

Fenotiazinas, por ejemplo, Clorpromazina (Torazina, Largactil), Flufenazina (Prolixin), Perfenazina (Trilafon), Proclorperazina (Compazina), Tioridazina (Mellaril, Melleril), Trifluoperazina (Stelazina), Mesoridazina, Periciazina, Promazina, 20 Triflupromazina (Vesprin), Levomepromazina (Nozinan), Prometazina (Phenergan), Pimozide (Orap);

Tioxantenos, por ejemplo, Clorprotixeno, Flupentixol (Depixol, Fluanxol), Tiotixeno (Navane), Zuclopentixol (Clopixol, Acuphase);

25 Anti-psicóticos atípicos, por ejemplo:

ff

Clozapina (Clozaril), Olanzapina (Zyprexa), Risperidona (Risperdal), Quetiapina (Seroquel), Ziprasidona (Geodon), Amisulprida (Solian), Paliperidona (Invega), Aripiprazol (Abilify), Bifeprunox; norclozapina,

5 en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad del mismo.

En una modalidad particular, los Compuestos de la Invención son particularmente útiles para el tratamiento o profilaxis de esquizofrenia.

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

En otro aspecto, la invención proporciona un método para
15 alargar o mejorara el crecimiento de las pestañas al administrar una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina, por ejemplo, bimatoprost, concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad efectiva de un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, al ojo de un paciente con
20 la necesidad de esto.

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de daño cerebral traumático, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o de sal
25 farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de

esto. El daño cerebral traumático (TBI) abarca daño primario así como daño secundario, incluyendo daños cerebrales tanto focales como difusos. Los daños secundarios son múltiples cascadas paralelas, de interacción e independientes de reacciones biológicas que surgen de procesos sub-celulares discretos (por ejemplo, toxicidad debido a especies de oxígeno reactivo, sobre-estimulación de receptores de glutamato, influjo excesivo de calcio y sobre-regulación inflamatoria), las cuales son causadas o exacerbadas por la respuesta inflamatoria y progreso después del daño inicial (primario). Se cree que la homeostasis anormal de calcio es un componente crítico de la progresión de daño secundario en la materia tanto gris como blanca. Para una revisión de TBI, ver Park et al., CMAJ (2008) 178(9):1163-1170, los contenidos de la cual se incorporan aquí para referencia en su totalidad. Estudios han mostrado que la cascada de señalización de cAMP-PKA es regulada de manera descendente después de TBI y el tratamiento de inhibidores de PDE IV tales como rolipram para elevar o restaurar el nivel de cAMP mejora el resultado histopatológico y disminuye la inflamación después de TBI. Como Compuestos de la presente invención se encuentra un inhibidor de PDE1 útil para modular los niveles de cAMP y/o de calcio, se cree que estos compuestos también son útiles para el tratamiento de TBI, por ejemplo, al restaurar el nivel de cAMP y/o homeostasis de calcio después de daño cerebral traumático.

La presente invención también proporciona:

- (i) un Compuesto de la Invención para usarse como un farmacéutico, por ejemplo, para usarse en cualquier tratamiento o en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se estableció aquí anteriormente,
- 5 (ii) el uso de un Compuesto de la Invención en la elaboración de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o condición como se estableció aquí anteriormente,
- (iii) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención en combinación o asociación con un diluyente o
10 vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (iv) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usarse en el
tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se
15 estableció aquí anteriormente.

Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un Compuesto de la Invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, piernas inquietas,
20 temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome
25 de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psico-estimulantes,

y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades
5 autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer
10 de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma endometrial inducida por estrógeno; y/o cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o inhibición de trayectorias de señalización de cAMP y/p cGMP) en células que expresan PDE1, y/o mediante actividad de señalización del receptor
15 de dopamina D1 reducida; y/o cualquier enfermedad o condición que pueda ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona.

La invención también proporciona el uso de un Compuesto de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento
20 profiláctico de:

- a) glaucoma o presión intraocular elevada,
- b) psicosis, por ejemplo, cualquier condición caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, ilusiones paranoides o bizarras, o lenguaje o pensamiento
25 desorganizado, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizo-

afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manía, tal como episodios maníacos agudos y trastorno bipolar,

c) daño cerebral traumático.

5 La frase "Compuestos de la Invención" o "inhibidores de PDE 1 de la Invención" abarca cualquiera y todos los compuestos descritos aquí, dentro de esta especificación.

Las palabras "tratamiento" y "tratar" se entiende, por consiguiente, que abarcan la profilaxis y tratamiento o alivio de
10 síntomas de una enfermedad así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

Para los métodos de tratamiento, la palabra "cantidad efectiva" pretende abarcar una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar una enfermedad o trastorno.

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

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

El término "que comprende o comprendiendo" como se utiliza en esta descripción, pretende ser de extremo abierto y no excluye elementos adicionales, no presentados o pasos de método.

25 Los Compuestos de la Invención son en particular útiles para el

tratamiento de enfermedad de Parkinson, narcolepsia y disfunción sexual femenina.

Los Compuestos de la Invención pueden ser utilizados como un único agente terapéutico, pero también pueden ser utilizados en
5 combinación o para la co-administración con otros agentes activos. Por ejemplo, ya que los Compuestos de la Invención potencia la actividad de agonistas de D1, tales como dopamina, éstos pueden ser simultánea, secuencial o contemporáneamente administrados con medicamentos dopaminérgicos convencionales, tales como auxiliares
10 de levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas de dopamina, y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que tiene la enfermedad de Parkinson. Además, los inhibidores novedosos de PDE1 de la invención, por ejemplo, los Compuestos de la Invención como se describe aquí,
15 también pueden ser administrados en combinación con estrógeno/estradiol y/o progesterona/progestinas para mejorar la efectividad de la terapia de reemplazo de hormona o tratamiento de hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma.

Las dosis empleadas para practicar la presente invención, por
20 supuesto, variarán dependiendo de, por ejemplo, la enfermedad o condición particular que será tratada, el Compuestos de la Invención particular usado, el modo de administración, y la terapia deseada. Los Compuestos de la Invención pueden ser administrados a través de cualquier ruta adecuada, incluyendo oral, parenteral,
25 transdérmicamente, o mediante inhalación, pero de preferencia se

administra de forma oral. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades como se estableció aquí anteriormente, en la administración a dosis del orden de aproximadamente 0.01 a 2.0 mg/kg. En mamíferos superiores, por ejemplo, seres humanos, una dosis diaria indicada para administración oral por consiguiente estará en la escala de aproximadamente 0.75 a 150 mg, convenientemente administrada una vez, o en dosis divididas de 2 a 4 veces, diariamente o en una forma de liberación sostenida. Las formas de dosis unitarias para administración oral de esta manera, por ejemplo, pueden comprender de aproximadamente 0.2 a 75 ó 150 mg, por ejemplo de aproximadamente 0.2 a 50, 75 ó 100 mg de un Compuesto de la Invención, junto con un diluyente o vehículo para el mismo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los Compuestos de la Invención pueden ser preparados utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. De esta manera, las formas de dosis orales pueden incluir tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, y similares.

20

EJEMPLOS

Los métodos sintéticos para varios Compuestos de la Presente Invención se ilustran más adelante. Se pueden hacer otros compuestos de la Invención y sus sales utilizando los métodos como los similarmente descritos a continuación y/o a través de métodos

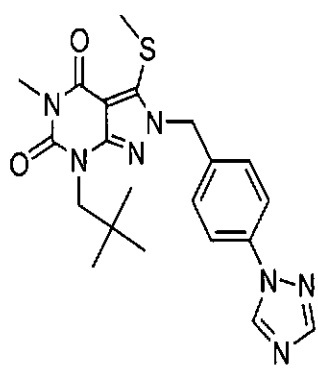
25

similares a aquellos generalmente descritos en la descripción detallada y a través de métodos conocidos en la técnica química.

Ejemplo 1:

5 **2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

10



1) **2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

Se suspendieron 5-metil-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]-
 15 pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (200 mg, 0.847 mmoles), 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (202 mg, 0.847 mmoles) y K₂CO₃ (117 mg, 0.847 mmoles) en 5 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y después se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se trató con
 20 agua, y después se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y después se evaporó a sequedad para dar 337 mg del producto crudo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 394.2 [M+H]⁺.

85

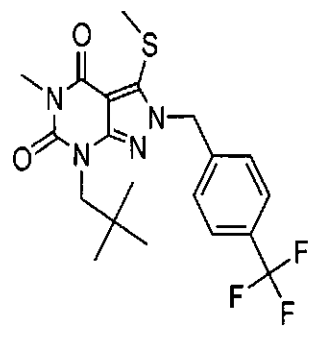
2) **2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

Se disolvieron 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (52 mg, 0.132
 5 mmoles) y disulfuro de metilo (12 µL, 0.13 mmoles) en 2 ml de CH₂Cl₂ anhidro, y después se agregó gota a gota 1.0 M LiHMDS (190 µL, 0.19 mmoles) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se extinguió con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después del
 10 procesamiento de rutina, el producto crudo obtenido se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice para dar un producto puro como sólidos blanquecinos. MS (ESI) m/z 440.2 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 2:**

5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

20



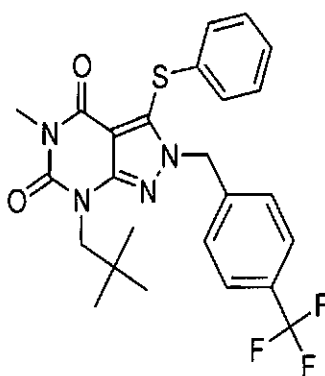
El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 1** en donde 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno se
 25 utilizó en el paso 1 en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-

triazol. MS (ESI) m/z 441.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3:

5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2-(4-(trifluorometil)bencil)-2H-

5 pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona



10

El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 1** en donde 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno se utilizó en el paso 1 en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol, y se utilizó disulfuro de fenilo en el paso 2 en lugar de disulfuro de metilo. MS (ESI) m/z 503.2 $[M+H]^+$.

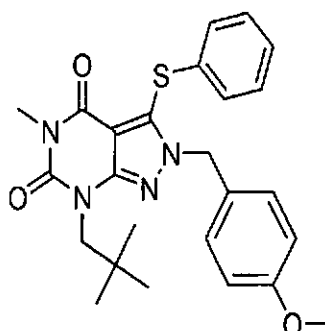
15

Ejemplo 4:

2-(4-metoxibencil)-5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

20



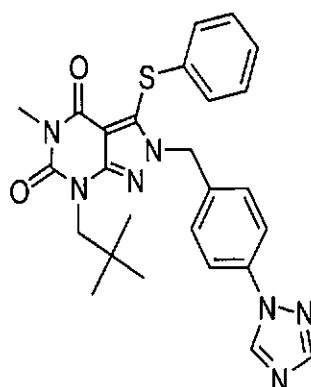
25

87

El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 1** en donde se utilizó bromuro de 4-metoxibencilo en el paso 1 en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol, y se utilizó disulfuro de fenilo en el paso 2 en lugar de disulfuro de metilo. MS (ESI) m/z 465.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5:

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona



10

15

Se disolvió 2-(4-metoxibencil)-5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (2.7 g, 5.9 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) conteniendo TFA (4.2 ml) y TFMSA (1.0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se removieron, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml), seguido por lavado con NaHCO₃ saturado y agua sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se evaporó a sequedad. El producto crudo obtenido se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

25 Se suspendieron 5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-

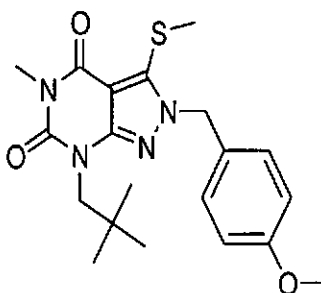
88

pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona cruda (40 mg, 0.12 mmoles), 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (28 mg, 0.12 mmoles) y K_2CO_3 (16 mg, 0.12 mmoles) en 5 ml de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice para dar producto puro como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 502.2 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 6:**

2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

15

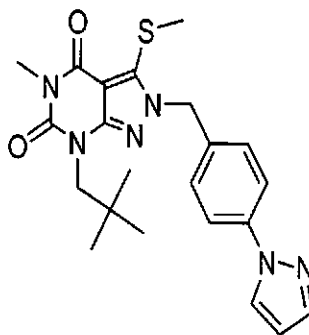


El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 1** en donde se utilizó bromuro de 4-metoxibencilo en el paso 1 en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. MS (ESI) m/z 403.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7:

2-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

5

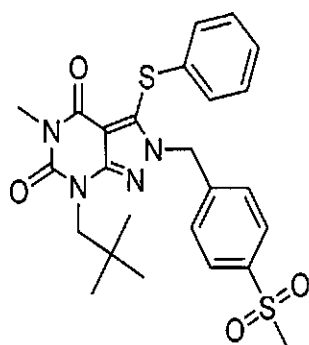


El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al
10 **EJEMPLO 5** en donde se utilizó 2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en lugar de 2-(4-metoxibencil)-5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, y se utilizó 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-
15 1,2,4-triazol. MS (ESI) m/z 439.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8:

5-metil-2-(4-(metilsulfonil)bencil)-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

20



25

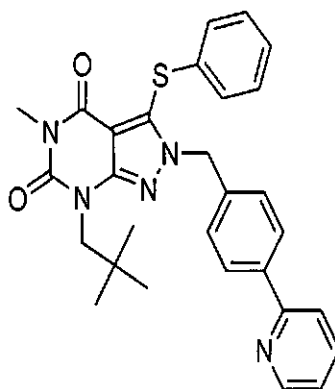
El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al

EJEMPLO 5 en donde se utilizó 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. MS (ESI) m/z 513.2 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 9:**

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

10

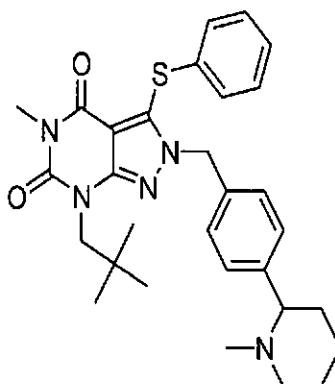


El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 1** en donde se utilizó 2-(4-(bromometil)fenil)piridina en el paso 1 en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol, y se utilizó disulfuro de fenilo en el paso 2 en lugar de disulfuro de metilo. MS (ESI) m/z 512.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 10:

20 **5-metil-2-(4-(1-metilpiperidin-2-il)bencil)-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona**

25



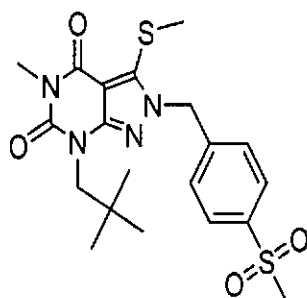
El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 5** en donde se utilizó 2-(4-(clorometil)fenil)-1-metilpiperidina en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. MS (ESI) m/z 532.3 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 11:

5-metil-2-(4-(metilsulfonil)bencil)-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

10



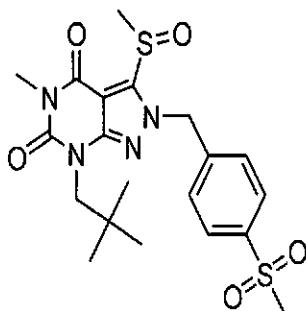
El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 5** en donde se utilizó 2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en lugar de 2-(4-metoxibencil)-5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, y se utilizó 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. MS (ESI) m/z 451.1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 12:

5-metil-3-(metilsulfinil)-2-(4-(metilsulfonil)bencil)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

5

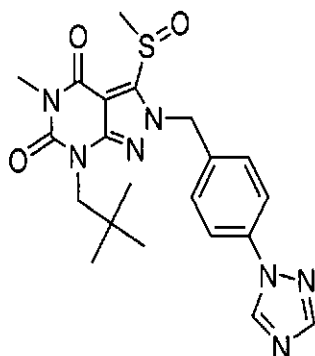


Se disolvió 5-metil-2-(4-(metilsulfonil)bencil)-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (11.4 mg, 0.022 mmoles) en CH_2Cl_2 (200 μL) y CH_3CN (100 μL), y después se agregó una solución acuosa de % H_2O_2 al 30% (75 μL , 0.66 mmoles), seguido por ácido acético (6.6 mg, 0.11 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana, y después se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar 6 mg del producto como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 467.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13:

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-3-(metilsulfinil)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

25

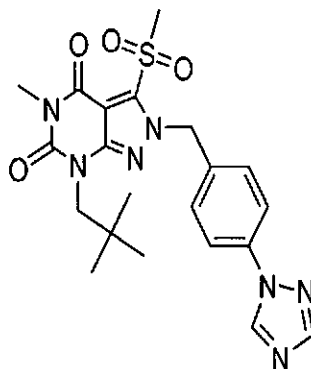


Se disolvió 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona (16 mg, 0.036 mmoles) en CH₂Cl₂ (500 µL) y MeOH (500 µL), y después se agregó una solución acuosa de Oxona (22.4 mg, 0.036 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y después se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar 8 mg del producto como sólidos blanquecinos. MS (ESI) m/z 456.2 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 14:**

2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-3-(metilsulfonil)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

15



El procedimiento sintético de este compuesto es igual al

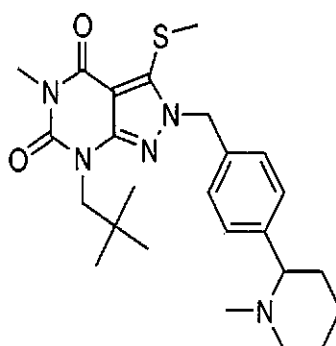
20 **EJEMPLO 13.** Se obtuvo 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-5-metil-3-(metilsulfonil)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona como un producto menor de la reacción. MS (ESI) m/z 472.2 [M+H]⁺.

44

Ejemplo 15:

5-metil-2-(4-(1-metilpiperidin-2-il)bencil)-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona

5



El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al
10 **EJEMPLO 5** en donde se utilizó 2-(4-metoxibencil)-5-metil-3-(metiltio)-7-neopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona en lugar de 2-(4-metoxibencil)-5-metil-7-neopentil-3-(feniltio)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, y se utilizó 2-(4-(clorometil)fenil)-1-metilpiperidina en lugar de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol. MS (ESI) m/z 439.2 [M+H]⁺.
15

Ejemplo 16

Medición de la Inhibición de PDE1B *in vitro* utilizando un Equipo de Ensayo de IMAP Fosfodiesterasa

20 La fosfodiesterasa 1B (PDE1B) es una enzima de fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que convierte monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) a monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). La PDE1B también puede convertir un substrato de cGMP, tal como la molécula fluorescente, cGMP-fluoresceína, a la
25 GMP-fluoresceína correspondiente. La generación de GMP-

fluoresceína de la cGMP-fluoresceína puede ser cuantificada utilizando, por ejemplo, el reactivo de partícula de afinidad de metal inmovilizado IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

En resumen, el reactivo de IMAP se une con alta afinidad al 5'-
5 fosfato libre que se encuentra en GMP-fluoresceína y no en cGMP-fluoresceína. El complejo de GMP-fluoresceína - IMAP es grande con relación a cGMP-fluoresceína. Los pequeños fluoróforos que se unen en un complejo grande, lentamente tambaleante, pueden ser distinguidos de los fluoróforos no unidos, ya que los protones
10 emitidos a medida que florecen retienen la misma polaridad como los protones utilizados para excitar la fluorescencia.

En el ensayo de fosfodiesterasa, la cGMP-fluoresceína, el cual no puede unirse a IMPA, y, por lo tanto, retiene poca polarización de fluorescencia, se convierte a GMP-fluoresceína, la cual, cuando se
15 une a IMAP, produce un gran incremento en la polarización de fluorescencia (Δp). La inhibición de fosfodiesterasa, por lo tanto,

se detecta como una disminución en Δp .

Ensayo de Enzima

Materiales: todos los productos químicos están disponibles de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) excepto para los reactivos de IMAP (regulador de pH de reacción, regulador de pH de unión, FL-GMP y 5 perlas IMAP), los cuales están disponibles de Molecular Devices (Sunnyvale, CA).

Ensayo: se reconstituyó fosfodiesterasa de cerebro de bovino específico de nucleótido 3',5'-cíclico (Sigma, St. Louis, MO) con glicerol al 50% a 2.5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 10 1.0 μ moles de 3',5'-cAMP a 5'-AMP por minuto a un pH de 7.5 a 30°C. Se agregó una parte de enzima a 1999 partes de regulador de pH (30 μ M CaCl_2 , 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), 10mM Tris-HCl pH 7.2, 10mM MgCl_2 , 0.1% BSA, 0.05% NaN_3) para producir una concentración final de 1.25 mU/ml. Se agregaron 99 μ l de la solución 15 de enzima diluida a cada cavidad en una placa de poliestireno de 96 cavidades de fondo plano a la cual se agregaron 1 μ l del compuesto de prueba disuelto en DMSO al 100%. Los Compuestos de la Invención seleccionados se mezclaron y se pre-incubaron con la enzima durante 10 minutos a temperatura ambiente.

20 La reacción de conversión de FL-GMP se inició combinando 4 partes de mezcla de enzima e inhibidor con 1 parte de solución de substrato (0.225 μ M) en una placa de microtitulación de 384 cavidades. La reacción se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se detuvo a través de la 25 adición de 60 μ l de reactivo de unión (1:400 dilución de perlas IMAP

en regulador de pH de unión suplementado con 1:1800 dilución de anti-espumante) a cada cavidad de la placa de 384 cavidades. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que la unión de IMAP llegue a término, y después se colocó en un
5 lector de microplaca de multimodo Envison (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de fluorescencia (Δ mp).

Una disminución de la concentración de GMP, medida como Δ mo reducido, es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE.

Se determinaron los valores de IC_{50} midiendo la actividad de la
10 enzima en presencia de 8 a 16 concentraciones del compuesto variando de 0.0037 nM a 80,000 nM y después graficando la concentración de fármaco contra Δ mp, lo cual permite que los valores

de IC_{50} sean estimados utilizando software de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, MA).

Los Compuestos de la Invención se seleccionan y se prueban en este ensayo como se describió o similarmente se describió aquí, para mostrar la actividad inhibidora de PDE1. Los compuestos ejemplificados de la invención en general tienen valores de IC_{50} de 5 μ M, algunos menos de 1 μ M, algunos menos de 250 nM, algunos con actividades de PDE1A.

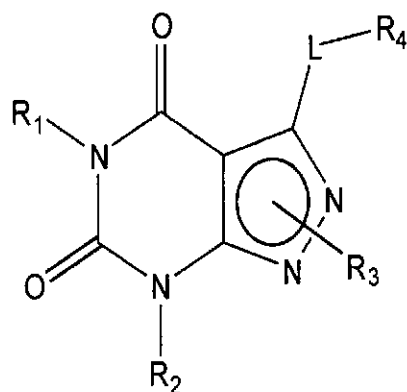
Ejemplo 17

Efecto inhibidor de PDE1 en la respuesta sexual en ratas hembra

El efecto de los inhibidores de PDE1 en la Respuesta de Lordosis en ratas hembra se midió como se describe por Mani, et al., Science (2000) 287: 1053. Las ratas ovariectomizadas y con cánula, de tipo silvestre, se iniciaron con 2 μ g de estrógeno, seguido, 24 horas después, por inyección intracerebroventricular (icv) de progesterona (2 μ g), inhibidores de PDE1 de la presente invención (0.1 mg, 1.0 mg ó 2.5 mg) o vehículo de aceite de ajonjolí (control). Las ratas se probaron para la respuesta de lordosis en presencia de ratas macho. La respuesta de lordosis se cuantificó a través del coeficiente de lordosis ($LQ = \text{número de lordosis} / 10 \text{ montas} \times 100$). La LQ para ratas hembra iniciadas con estrógeno que recibieron los Compuestos de la Invención, a 0.1 mg, probablemente será similar a las ratas iniciadas con estrógeno que recibieron progesterona y más alta que para las iniciadas con estrógeno que recibieron vehículo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

en donde:

- (i) L es S, SO o SO₂;
- (ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) R₂ es

H,

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo, fluoro) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxio-2-metilpropilo),

-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo,

ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente
substituido con uno o más de amino (por ejemplo,
-NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-
aminociclohexilo), en donde dicho cicloalquilo
5 opcionalmente contiene uno o más átomos
heterogéneos seleccionados de N y O y está
opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 6
átomos de carbono (por ejemplo, 1-metil-
pirrolindin-2-ilo, 1-metil-pirrolindin-3-ilo, 1-metil-
10 pirrolindin-2-ilo-metil o 1-metil-pirrolindin-3-ilo-
metil),
heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por
ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-
ilo) opcionalmente substituido con alquilo de 1 a
15 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), por
ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo,
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1
a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
ciclopropilmetilo),
20 haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo),
-N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo),
hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
25 ejemplo, (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo,

1-hidroxiprop-2-ilo),
arilalquilo de 0 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, piridinilmetilo),
alcoxiarilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1
a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 4-
metoxibencilo);

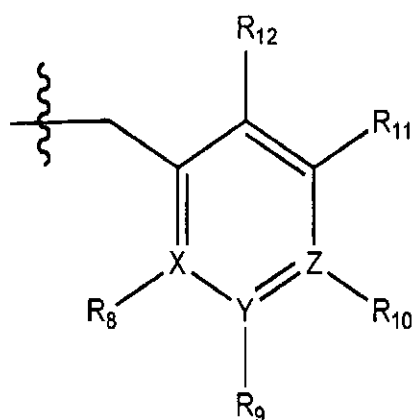
-G-J en donde:

G es un enlace individual o, alquileo (por
ejemplo, metileno);

J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por
ejemplo, oxetan-2-ilo, pirolin-3-ilo, pirolin-
2-ilo) opcionalmente substituido con alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
(1-metilpirolidin-2-ilo));

(iv) R_3 está unido a uno de los nitrógenos en la porción
pirazolo de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula

A:



Fórmula A

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

- 5 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
 heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono
 (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo)
 haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
10 ejemplo, trifluorometilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo),
 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo,
 pirid-2-ilo) o por ejemplo, tiadiazolilo (por
 ejemplo, 1,2,3-tiadiazolil-4-ilo), diazolilo,
15 triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo),
 tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo),
 alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-
 oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-
 1-ilo),
20 alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
 arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), o
 heteroarilcarbonilo,
 alcoxicarbonilo, (por ejemplo,
 metoxicarbonilo),
25 aminocarbonilo;

de preferencia fenilo, piridilo, por ejemplo, 2-piridilo, piperidinilo, o pirrolidinilo;

en donde el arilo, heteroarilo cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), y/o -SH,

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

(v) R₄ es

H,
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo),
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo),
heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo),
arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con halo (por ejemplo,

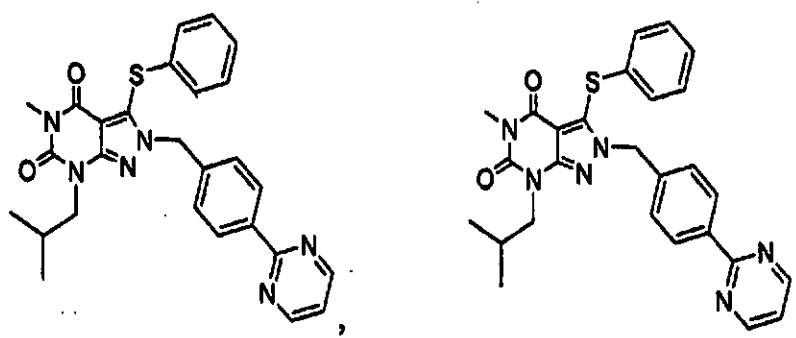
4-fluorofenilo), hidroxi (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

- 5 (vi) R_{14} y R_{15} son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

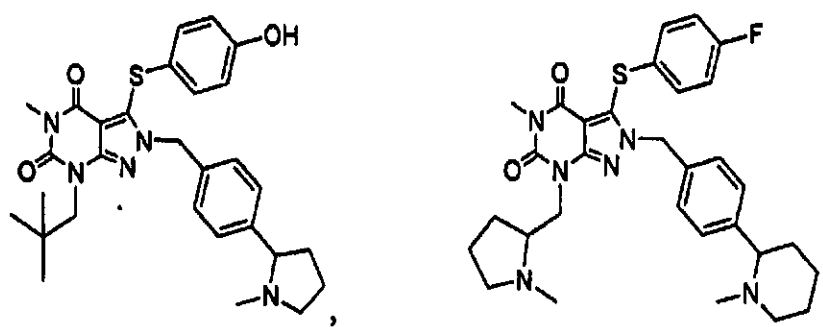
en forma libre o de sal.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

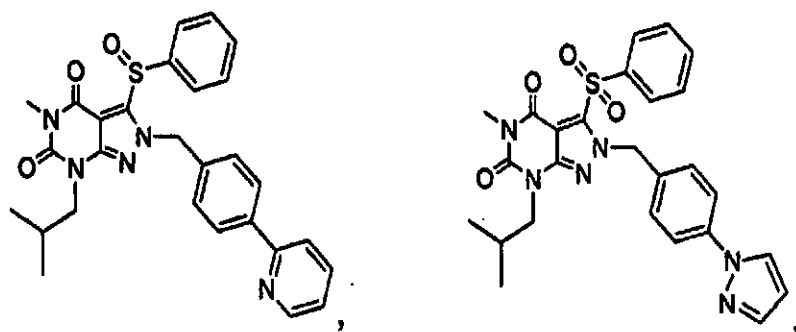
10



15



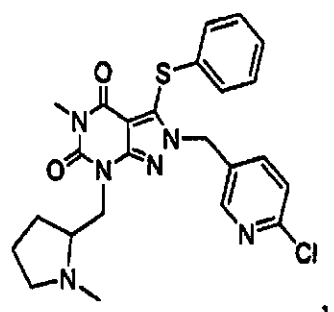
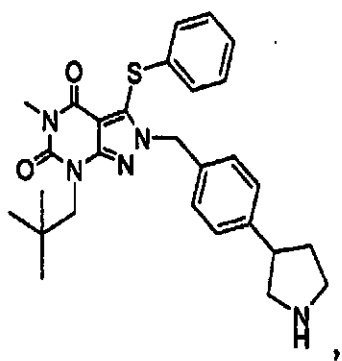
20



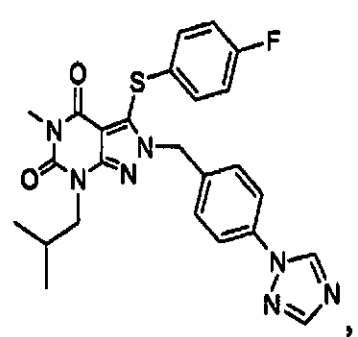
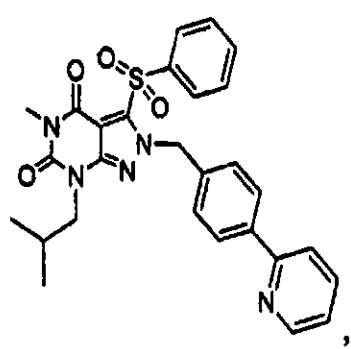
25

105

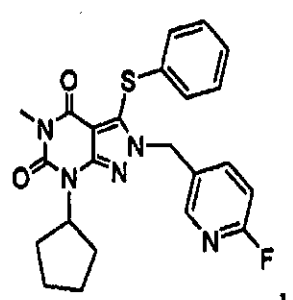
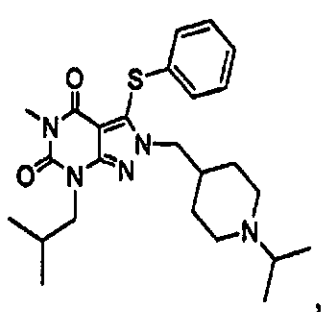
5



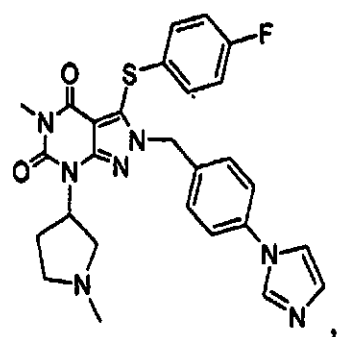
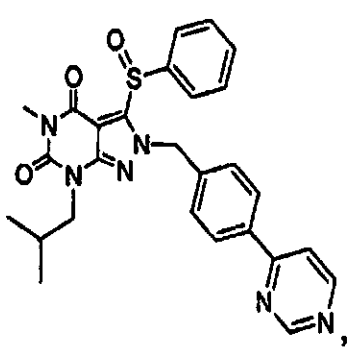
10



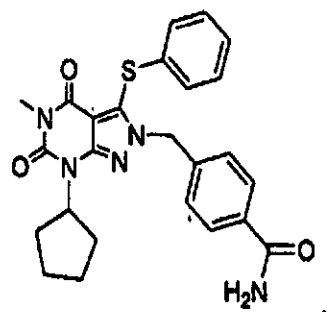
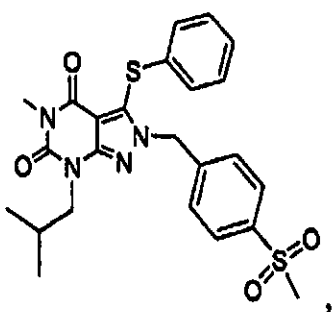
15

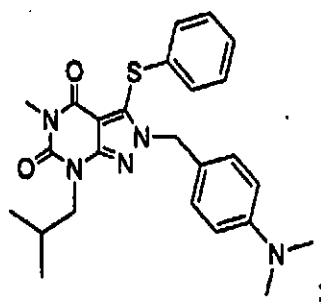
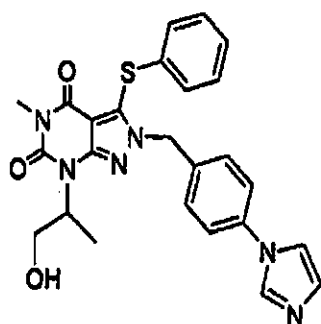
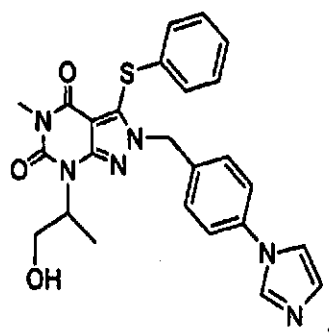
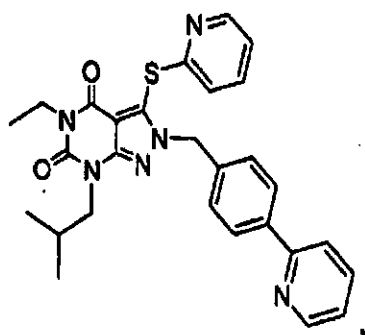


20



25

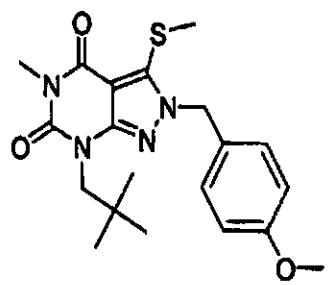
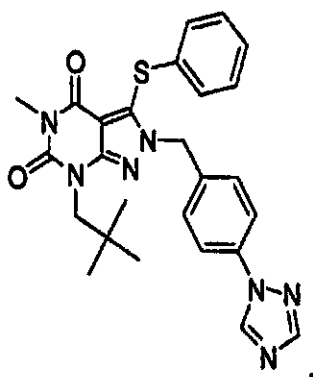
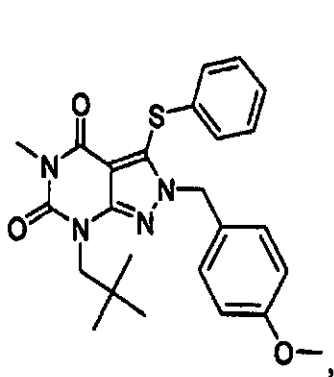
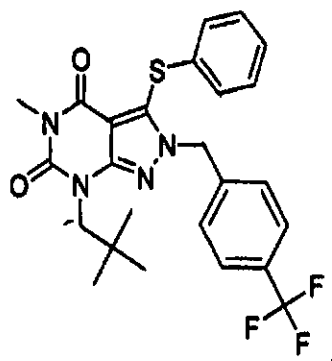
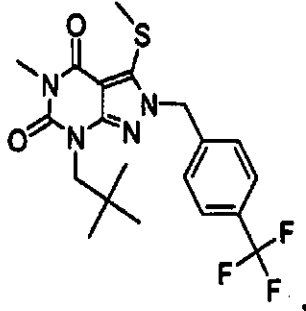
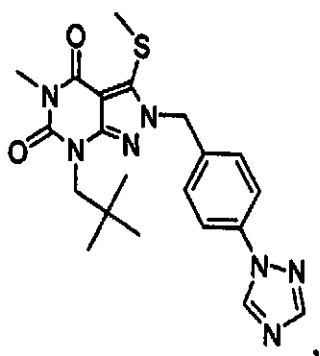




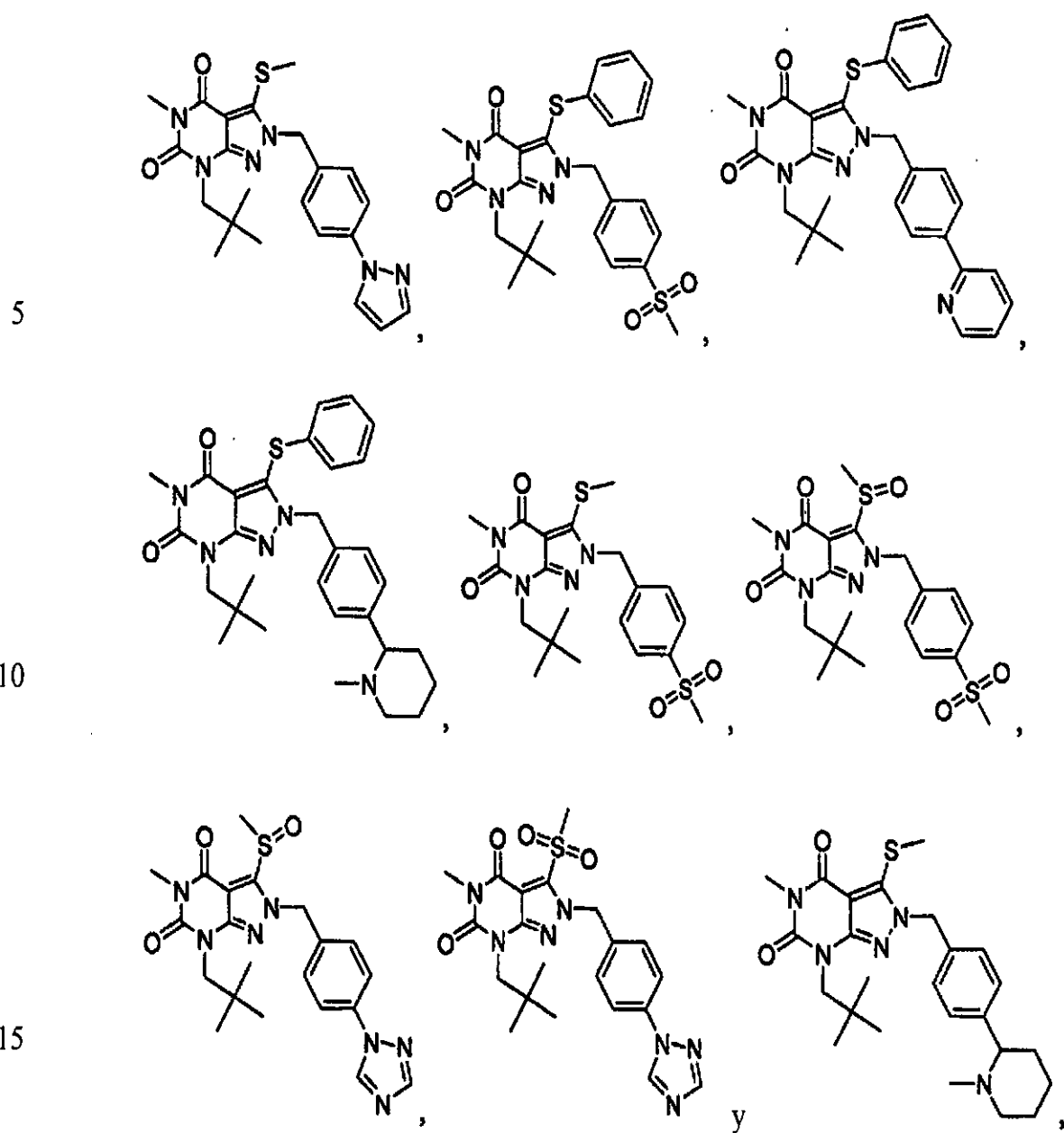
y

en forma libre o de sal.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de lo siguiente:



(10)



en forma libre o de sal.

4. Una composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en
mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un método para tratar cualquiera de las siguientes
condiciones: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas
inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington,
25 enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por

fármaco; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psico-estimulantes, y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea de ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma; y/o cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o inhibición de trayectorias de señalización de cAMP y/o cGMP) en células que expresan PDE1, y/o a través de la actividad reducida de la señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o condición que pueda ser aliviada por la mejora de señalización de progesterona; que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, a un paciente con la necesidad de dicho tratamiento.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la condición es la enfermedad de Parkinson.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la condición es daño cognitivo.

5 8. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la condición es narcolepsia.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, que además comprende administrar un compuesto o compuestos seleccionados de estimulantes del sistema nervioso central, modafinil, antidepresivos,
10 y gama hidroxibutirato, a un paciente con la necesidad de esto.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha condición es disfunción sexual femenina.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que además comprende administrar un compuesto o compuestos
15 seleccionados a partir de un grupo que consiste de estradiol, estriol, ésteres de estradiol, progesterona y progestinas a una paciente con la necesidad de esto.

12. Un método para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada, que comprende la administración tópica de una
20 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible al ojo de un paciente con la necesidad de esto.

13. Un método para el tratamiento de psicosis, esquizofrenia,
25 trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno

psicótico, trastorno de delirio, y manías, tales como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto.

14. Un método para el tratamiento de daño cerebral traumático, que comprende administrar, a un paciente con la necesidad de esto, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un método para alargar o mejorar el crecimiento de las pestañas al administrar una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina, por ejemplo, bimatoprost, concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en forma libre o de sal.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármaco; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad,

trastorno del sueño, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psico-estimulantes, y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea de ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma; y/o cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o inhibición de trayectorias de señalización de cAMP y/o cGMP) en células que expresan PDE1, y/o a través de la actividad reducida de la señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o condición que pueda ser aliviada por la mejora de señalización de progesterona.

17. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de una enfermedad o condición seleccionada de:

glaucoma o presión intraocular elevada;

psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manías, tales como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar;

5 daño traumático cerebral.

18. Una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente
10 aceptable para usarse en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición seleccionada de:

enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por
15 fármaco; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psico-estimulantes, y/o adicción a fármacos;
20 enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea de ejercicio,
25 anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos,

hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma; y/o cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o inhibición de trayectorias de señalización de cAMP y/o cGMP) en células que expresan PDE1, y/o a través de la actividad reducida de la señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o condición que pueda ser aliviada por la mejora de señalización de progesterona; glaucoma o presión intraocular elevada; psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manías, tales como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar; y daño cerebral traumático.

RESUMEN

Se describen Compuestos de la Fórmula (I) o (II),
procedimientos para su producción, su uso como farmacéuticos y
5 composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10

15

20

115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/90 (2010.01) USPC - 514/262.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/262.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/262.1,249;544/256,330 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar Search terms: thioxo, imino, imidazo, pyrazolo, pyrimidin, ones, trihydro, pyrimido, Parkinson's, depression, narcolepsy, PDE1, PDE1A, PDEAB											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2007/143705 A2 (WENNOGLE et al) 13 December 2007 (13.12.2007); entire document, especially para [0009]</td> <td>1-4, 12-16, 18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2003/0092908 A1 (PITTS et al) 15 May 2003 (15.05.2003); entire document, especially para [0012]</td> <td>1-4, 12-16, 18</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2007/143705 A2 (WENNOGLE et al) 13 December 2007 (13.12.2007); entire document, especially para [0009]	1-4, 12-16, 18	Y	US 2003/0092908 A1 (PITTS et al) 15 May 2003 (15.05.2003); entire document, especially para [0012]	1-4, 12-16, 18
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	WO 2007/143705 A2 (WENNOGLE et al) 13 December 2007 (13.12.2007); entire document, especially para [0009]	1-4, 12-16, 18									
Y	US 2003/0092908 A1 (PITTS et al) 15 May 2003 (15.05.2003); entire document, especially para [0012]	1-4, 12-16, 18									
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐											
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
Date of the actual completion of the international search 20 January 2010 (20.01.2010)		Date of mailing of the international search report 26 FEB 2010									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/06443

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-11, 17
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

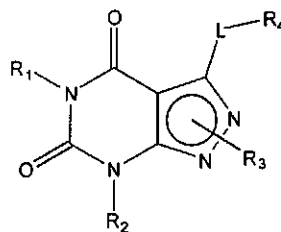
Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 043/090	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/120,444	(32) Fecha 06/12/2008	(33) País US
		(72) Inventor(es) PENG LI Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/07/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10/06/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/12/2009		N° publicación: WO 2010/065152 A1	
No. de solicitud PCT/US2009/006443			
(54) Título: COMPUESTOS ORGANICOS			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

en donde:

- (i) L es S, SO o SO₂;
- (ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) R₂ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, fluoro) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxipropan-2-ilo), -alquilo de 0 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con uno o más de amino (por ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo), en donde dicho cicloalquilo opcionalmente contiene uno o más átomos heterogéneos seleccionados de N y O y está opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo-metil o 1-metilpirrolidin-3-ilo-metil), heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, por

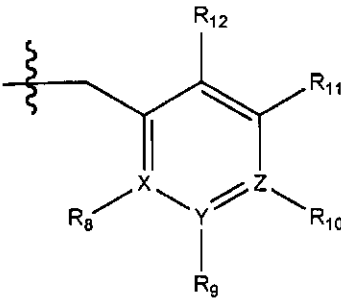
ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetilo), haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), -N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo), hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 3-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxipropan-2-ilo), arilalquilo de 0 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, piridinilmetilo), alcoxiarilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 4-metoxibencilo);

-G-J en donde:

G es un enlace individual o, alquileno (por ejemplo, metileno);

J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo);

(iv) R₃ está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula A:



Fórmula A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

118


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0054715

Bogotá D.C., Junio 07 de 2011 - 16:34:30

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768431	07/06/2011	43.390.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00

=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081331- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:13:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

COW: 18419-841-0054

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 7 de 2011 - 16:34:39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

119

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056699

Bogotá D.C., Junio 13 de 2011 - 16:47:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768420	13/06/2011	38.157.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00
			=====	

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081331- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:13:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

Cero: 18419-841-005-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 13 de 2011 - 16:47:33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

120

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056750

Bogotá D.C., Junio 13 de 2011 - 16:47:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768420	13/06/2011	38.157.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja-Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081331- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:13:04	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 121

Cbo: 14419-841-005-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 13 de 2011 - 16:47:35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

121

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059901

Bogotá D.C., Junio 20 de 2011 - 18:48:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768394	20/06/2011	63.182.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

=====

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081331- 00000-0000

Fecha: 2011-06-29 18:13:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

COCO: 18419-841-005-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 20 de 2011 - 18:48:48

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
INTRA - CELLULAR THERAPIES, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 081331
	Solicitud internacional	PCT/US2009/006443
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

1 2 4 6 8

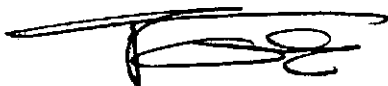
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 1.1 AGO. 2011
adpa11