

G.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

11-81335

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

11-81335

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS ORGANICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

INTRA- CELLULAR THERAPIES, INC.

DOMICILIO

NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35,456,344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

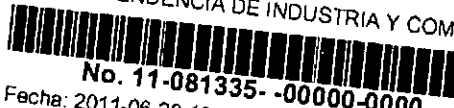
9/8/2011
66-07-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081335-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:15:11

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 159

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ 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 35.456.344 T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Peng LI**

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

2. **Lawrence P. WENNOGLE**

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. PCT/US2009/006438

Fecha: 07 de diciembre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/065148 A1

Fecha: 10 de junio de 2010

6

Título (54)

COMPUESTOS ORGÁNICOS

7

Clasificación Internacional (51) A01N 043/090

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

06 de diciembre de 2008

(31) Número de Solicitud

61/120,440

9

Comprobante de pago No.: <u>11-59868</u>	Fecha: <u>20 de junio de 2011</u>
Comprobante de pago No.: <u>11-59918</u>	Fecha: <u>20 de junio de 2011</u>
Comprobante de pago No.: <u>11-59919</u>	Fecha: <u>20 de junio de 2011</u>
Comprobante de pago No.: <u>11-61529</u>	Fecha: <u>24 de junio de 2011</u>
Comprobante de pago No.: <u>11-61530</u>	Fecha: <u>24 de junio de 2011</u>

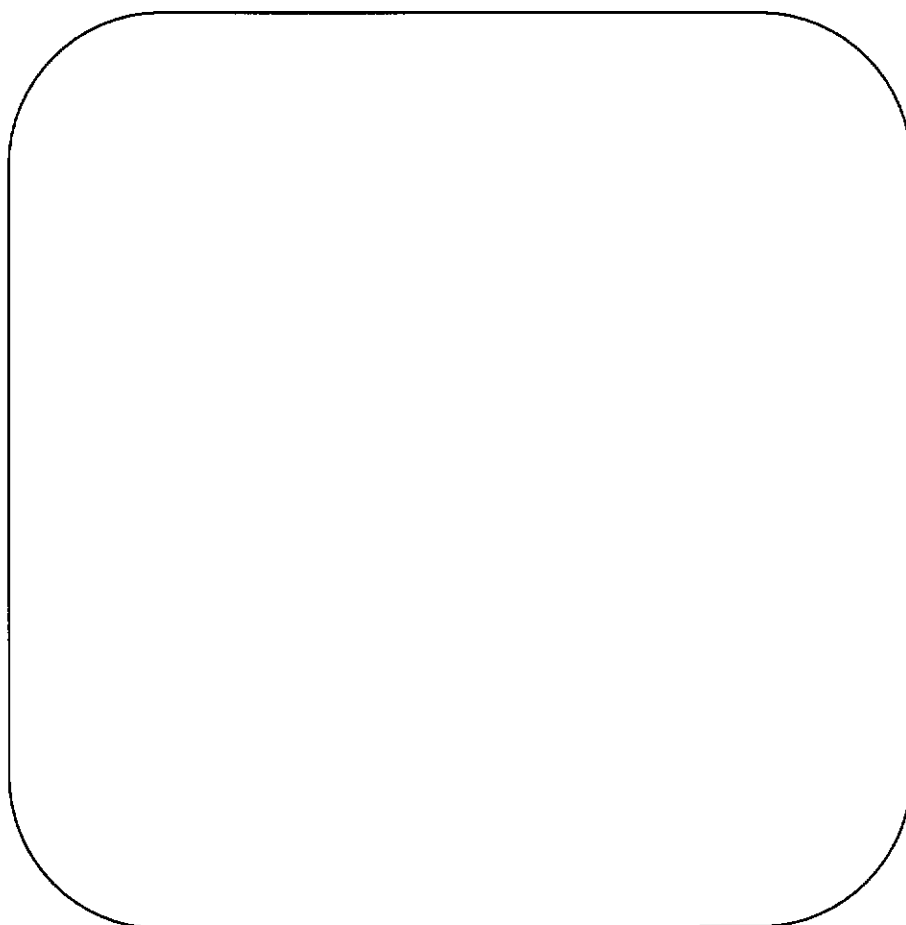
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$297.000.oo.
- ☐ 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 2010/065148 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 PÁEZFIRMA: Luz Clemencia De Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/065148 A1

Descripción:

Páginas en español 120

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

5

(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)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/065148 A1

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

(21) International Application Number:
PCT/US2009/006438

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/120,440 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 2010/065148 A1

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Optionally substituted 4,5,7, 8-tetrahydro-(optionally 4-oxo, 4-thioxo or 4-imino)-2H- imidazo[1,2-a]pyrrolo[3,4-e]pyrimidine or 4,5,7,8,9-pentahydro-(optionally 4-oxo, 4- thioxo or 4-imino)-2H-pyrimido[1,2-a]pyrrolo[3,4-e]pyrimidine compounds or Compounds of Formula (I), processes for their production, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions comprising the same.

COMPUESTOS ORGANICOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reclama prioridad de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/120,440, 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 4,5,7,8-tetrahidro-
(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-imidazo[1,2-
a]pirrolo[3,4-e]pirimidina opcionalmente substituida ó 4,5,7,8,9-
15 pentahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-pirimido[1,2-
a]pirrolo[3,4-e]pirimidina, por ejemplo, compuestos de la Fórmula II
(Fórmula II-A y II-B) y Fórmula I (Fórmula I-A y I-B) como se
describe más adelante, procedimientos para su producción, su uso
como farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que lo
20 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
25 cognitiva, por ejemplo, esquizofrenia, o trastornos que pueden ser

7

mejorados a través de la mejora de la trayectoria de señalización de progesterona, por ejemplo, disfunción sexual femenina, así como otras enfermedades o condiciones caracterizadas por bajos niveles de cAMP y/o cGMP en células que expresan PDE1 y aquellas
5 caracterizadas por actividades reducidas de señalización del receptor de dopamina D1.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 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
15 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
20 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 innervación dopaminérgica. Aunque PDE1B es principalmente expresada en el sistema nervioso central, se puede detectar en el
25 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
5 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
10 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
15 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;
20 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
25 (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,

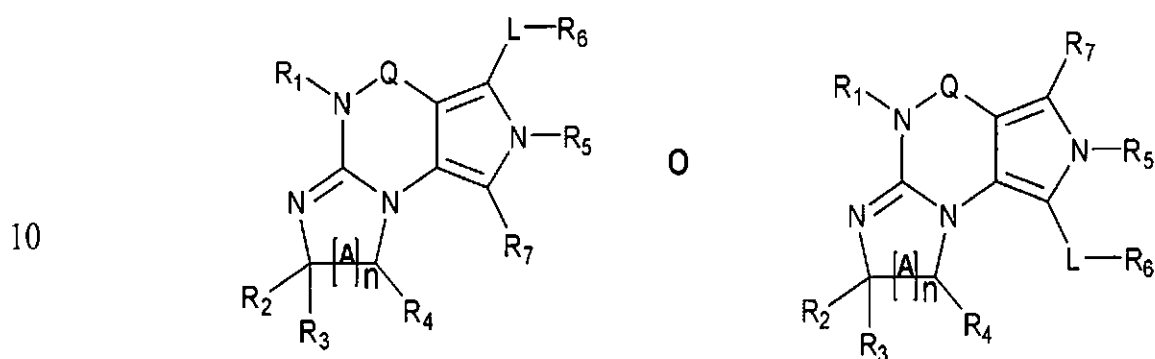
noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor canabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), trayectoria de
5 señalización intracelular de endorfina 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
10 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
15 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
20 también son útiles en enfermedades que pueden 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
25 PDE1B.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención proporciona 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina opcionalmente substituida ó 4,5,7,8,9-pentahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina, por ejemplo, un

5 Compuesto de la Fórmula II, por ejemplo, II-A o II-B:



en donde

- 15 (i) Q es C(=O), C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-, -S-, -S(O)- o -S(O₂)-;
- (iii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- 20 (iv) R₄ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo) y R₂ y R₃ son independientemente,

H

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,

25 metilo, isopropilo) opcionalmente substituido con

halo o hidroxilo (por ejemplo, R_2 y R_3 ambos son metilo, o R_2 es H y R_3 es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

arilo,

5 heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;

10 o

R_2 es H y R_3 y R_4 juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno

(pref. en donde R_3 y R_4 juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R_3 y R_4 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

15

o

(v) R_5 es

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

20

D es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

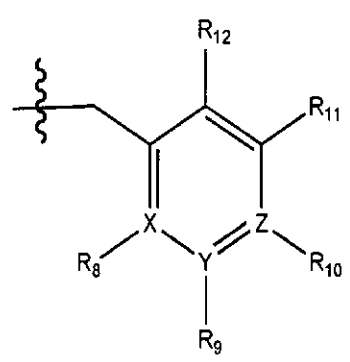
E es un enlace individual, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

25

F es

H,
arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino,
triazolino, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-
5 ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),
halo (por ejemplo, F, Br, Cl),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
-C(O)-R₁₅,
10 -N(R₁₆)(R₁₇), o
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno
opcionalmente conteniendo por lo menos un
átomo seleccionado de un grupo que consiste
de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo,
15 ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo,
pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o
morfolinilo);
en donde D, E y F están independiente y
opcionalmente substituidos con uno o más de
20 halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4
átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono (por ejemplo, metoxi), hidroxi, alcoxi
25 de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo o

heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo),
 por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo
 sustituido con uno o más de halo (por ejemplo,
 5 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-
 fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-
 2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4
 átomos de carbono (por ejemplo, 5-
 trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo de 1 a 4 átomos
 10 de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo), o F
 es arilo, por ejemplo, fenilo, sustituido con uno
 o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es
 un heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
 (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente
 15 sustituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o
 b) un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo,
 sustituido con haloalquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono;
 20 c) unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la
 Fórmula II-A o II-B 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 4 átomos de carbono,
- haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
 ejemplo, trifluorometilo)
- alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo
 metoxi),
- 10 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno,
- heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno
 (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
- haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
 ejemplo, trifluorometilo),
- 15 arilo (por ejemplo, fenilo),
- heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
 pirid-2-ilo o pirid-4-ilo), o tiadiazolilo (por
 ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo (por
 ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por
- 20 ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo,
- arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
- alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
- heteroarilcarbonilo, o
- alcoxicarbonilo;
- 25 en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

- heterocicloalquilo está independiente,
opcionalmente substituido con uno o más de
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro),
5 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), hidroxí, alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, -SH o un arilo o heteroarilo
adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
10 de preferencia R_{10} es fenilo, piridilo, piperidinilo o
pirrolidinilo opcionalmente substituido con los
substituyentes previamente definidos, por
ejemplo opcionalmente substituido con halo o
alquilo
15 siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R_8 , R_9 ,
o R_{10} , respectivamente, no esté presente;
- (vi) R_6 es
H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
20 metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,
ciclopentilo o ciclohexilo),
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por
ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
25 arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

5 heteroarilamino,

N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

N,N-diarilamino,

N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino
(por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),

10 o

-N(R₁₈)(R₁₉),

en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente
substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4
átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno
(por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4
15 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
hidroxi, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un
arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o
piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de
20 carbono;

(vii) R₇ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo o etilo), halógeno (por ejemplo, Cl), -N(R₁₈)(R₁₉),
hidroxi o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

(viii) n = 0 ó 1;

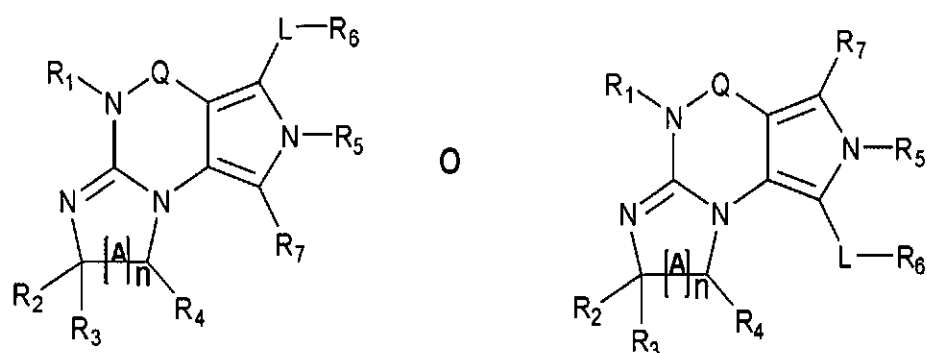
25 (ix) cuando n=1, **A** es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son

- independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o R_{14} puede formar un puente con R_2 o R_4 ;
- 5
- (x) R_{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH o -Oalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, -OCH₃)
- (xi) R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 4
- 10 átomos de carbono;
- (xii) R_{18} y R_{19} son independientemente
- H,
- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
- 15 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo o ciclopentilo),
- heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
- arilo (por ejemplo, fenilo) o
- 20 heteroarilo (por ejemplo, piridilo),
- en donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente
- substituidos con uno o más de
- halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo),
- 25 hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo,

- 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
 metilo),
 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
 ejemplo, trifluorometilo),
 carboxi de 1 a 4 átomos de carbono, o
 un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo,
 bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8
 átomos de carbono,
- (xiii) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o
 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno;
 en forma libre o de sal.

En otro aspecto, la invención proporciona un Compuesto de la
 Fórmula I, por ejemplo Fórmula I-A y I-B:

15



20

Fórmula I-A

Fórmula I-B

en donde

- (i) Q es C(=O), C(=S), C(=N(R_{20})) o CH₂;
 (ii) L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-, -S-, -S(O)- o
 -S(O₂)-;

25

20

(iii) R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);

(iv) R_4 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo) y R_2 y R_3 son independientemente,

H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxilo (por ejemplo, R_2 y R_3 ambos son metilo, o R_2 es H y R_3 es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

arilo,

heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi, o

(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o

R_2 es H y R_3 y R_4 juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno

(pref. en donde R_3 y R_4 juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R_3 y R_4 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

(v) R_5 es

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

D es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

28

E es un enlace individual, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

5

F es

H,

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolilo,

triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-

10

ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),

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

haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),

$-C(O)-R_{15}$,

15

$-N(R_{16})(R_{17})$, o

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno

opcionalmente conteniendo por lo menos un

átomo seleccionado de un grupo que consiste

de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo,

20

ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo,

pirrolidin-3-ilo), tetrahidro-2H-piran-4-ilo, o

morfolinilo);

en donde D, E y F están independiente y

opcionalmente substituidos con uno o más de

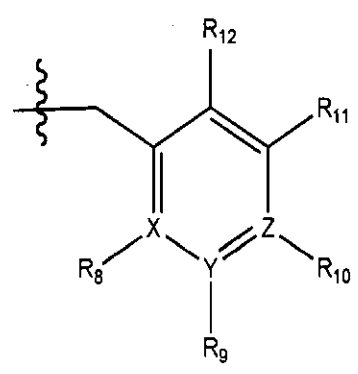
25

halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4

22

átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, F es
heteroarilo, por ejemplo, piridilo sustituido con
5 uno o más de halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-
ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-
fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-
dicloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de
carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o
10 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo,
fenilo, sustituido con uno o más de halo (por
ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es a
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
15 (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente
sustituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o
b) un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo,
sustituido con haloalquilo;
20 c) unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la
Fórmula I-A p I-B y es una porción de la Fórmula A

25



Fórmula A

en donde X, Y, y Z son independientemente, N o C,
y R_8 , R_9 , R_{11} y R_{12} son independientemente H o
halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R_{10} es

halógeno,

5

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno,

haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),

10

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-
tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo,
tetrazolilo,

arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),

15

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo;

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

20

(vi) R_6 es

H,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,
ciclopentilo),

25

arilo (por ejemplo, fenilo),

- heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
arilamino (por ejemplo, fenilamino),
5 heteroarilamino,
N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,
N,N-diarilamino,
N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino
(por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),
10 o
-N(R₁₈)(R₁₉);
en donde el arilo o heteroarilo es opcionalmente
substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F,
Cl), hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
15 (vii) R₇ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno
(por ejemplo, Cl), -N(R₁₈)(R₁₉);
(viii) n = 0 ó 1;
(ix) cuando n=1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son
independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente
hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o
(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de
carbono;
(x) R₁₅ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de
25 1 a 4 átomos de carbono, -OH o -Oalquilo de 1 a 4

átomos de carbono (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$)

(xi) R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 (xii) R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o arilo (por ejemplo, fenilo) en donde dicho arilo es opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxí (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo)

10 (xiii) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno;

en forma libre o de sal.

La invención además proporciona compuestos de la Fórmula I (I-A y I-B) como sigue:

15 1.1 Fórmula I-A o I-B, en donde Q es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{20}))$ o CH_2 ;

1.2 Fórmula I-A o I-B ó 1.1, en donde Q es $\text{C}(=\text{S})$;

1.3 Fórmula I-A o I-B ó 1.1, en donde Q es $\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{20}))$;

1.4 Fórmula I-A o I-B ó 1.1, en donde Q es CH_2 ;

20 1.5 Fórmula I-A o I-B ó 1.1, en donde Q es $\text{C}(=\text{O})$;

1.6 Fórmula I-A o I-B, o cualquiera de 1.1-1.5, en donde L es un enlace individual, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O}_2)-$;

1.7 Fórmula 1.6, en donde L es un enlace individual;

1.8 Fórmula 1.6, en donde L es $-\text{N}(\text{H})-$;

25 1.9 Fórmula 1.6, en donde L es $-\text{CH}_2-$;

- 1.10 Fórmula 1.6, en donde L es -S-;
- 1.11 Fórmula 1.6, en donde L es -S(O)-;
- 1.12 Fórmula 1.6, en donde L es -S(O₂)-;
- 1.13 Fórmula I-A o I-B, o cualquiera de 1.1-1.12, en donde R₁
5 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- 1.14 Fórmula 1.13, en donde R₁ es H;
- 1.15 Fórmula 1.13, en donde R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- 10 1.16 Fórmula I-A o I-B, o cualquiera de 1.1-1.15, en donde R₄ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo) y R₂ y R₃ son independientemente, H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente substituido con halo o hidroxilo (por ejemplo, R₂ y R₃ ambos son metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),
15 arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi, o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
20
- 1.17 Fórmula I-A o I-B, o cualquiera de 1.1-1.15, en donde R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno (pref. en donde R₃ y R₄ juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que
25

llevan R_3 y R_4 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

1.18 Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.17, en donde R_5 es -D-E-F;

5 1.19 Fórmula 1.18, en donde D es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

1.20 Fórmula 1.19, en donde D es metileno;

1.21 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.20, en donde E es un
10 enlace individual, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

1.22 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.20, en donde E es arileno (por ejemplo, fenileno);

15 1.23 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.20, en donde E es fenileno;

1.24 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.20, en donde E es heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

1.25 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.20, en donde E es
20 fenileno en donde F está para-substituido;

1.26 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.20, en donde E es heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

1.27 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.20, en donde E es un enlace individual;

25 1.28 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.27, en donde F es H,

28

- arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-2-ilo), halo (por ejemplo, F, Br, Cl), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), $-C(O)-R_{15}$, $-N(R_{16})(R_{17})$, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o morfolinilo);
- 10 1.29 Fórmula 1.28, en donde F es haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo);
- 1.30 Fórmula 1.28, en donde F es trifluorometilo;
- 1.31 Fórmula 1.28, en donde F es halo (por ejemplo, F, Br, Cl);
- 1.32 Fórmula 1.28, en donde F es Cl;
- 15 1.33 Fórmula 1.28, en donde F es heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-2-ilo);
- 1.34 Fórmula 1.28, en donde F es piridilo;
- 1.35 Fórmula 1.28, en donde F es pirid-2-ilo;
- 1.36 Fórmula 1.28, en donde F es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, morfolinilo);
- 20
- 25 1.37 Fórmula 1.28, en donde F es ciclohexilo;

- 1.38 Fórmula 1.28, en donde F es pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo);
- 1.39 Fórmula 1.28, en donde F es ciclopentilo;
- 1.40 Fórmula 1.28, en donde F es tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- 5 1.41 Fórmula 1.28, en donde F es arilo (por ejemplo, fenilo);
- 1.42 Fórmula 1.28, en donde F es fenilo;
- 1.43 Fórmula 1.28, en donde F es 4-fluorofenilo;
- 1.44 Fórmula 1.28, en donde F es $-C(O)-R_{15}$ y R_{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), $-OH$ o $-O$ alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_3$);
- 10
- 1.45 Cualquiera de las fórmulas 1.18-1.44, en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo, fenilo, substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 4-
- 15
- 20
- 25

fluorofenilo), o F es a heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente substituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo);

5 1.46 Fórmula 1.45, en donde F es substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo);

1.47 Fórmula 1.45, en donde F es 6-fluoropirid-2-ilo;

10 1.48 Fórmula 1.45, en donde F es 3-fluoropirid-2-ilo;

1.49 Fórmula 1.45, en donde F es 4-fluoropirid-2-ilo;

1.50 Fórmula 1.45, en donde F es 5-fluoropirid-2-ilo;

1.51 Fórmula 1.45, en donde F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo, opcionalmente substituido con uno o más de haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo);

1.52 Fórmula 1.45, en donde F es 5-trifluorometilpirid-2-ilo;

1.53 Fórmula 1.45, en donde F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo, opcionalmente substituido con uno o más de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo);

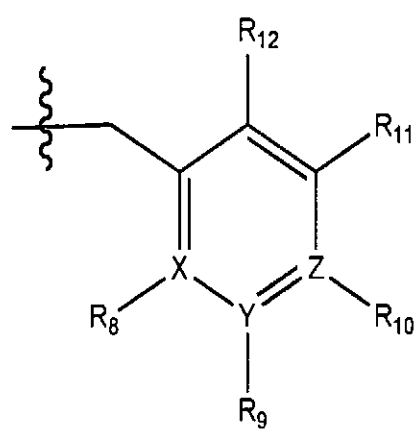
1.54 Fórmula 1.45, en donde F es 5-metilpirid-2-ilo;

1.55 Fórmula 1.28, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es metilo;

20 1.56 Fórmula 1.28, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es trifluorometilo;

- 1.57 Fórmula 1.28, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -OH;
- 1.58 Fórmula 1.28, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -Oalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, -OCH₃);
- 1.59 Fórmula 1.28, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -OCH₃;
- 5 1.60 Fórmula 1.28, en donde F es -N(R₁₆)(R₁₇);
- 1.61 Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.17, en donde R₅ es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo;
- 1.62 Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.17, en donde R₅ está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I-A o I-B y es una porción de la Fórmula A
- 10

15



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 de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo),

20

25

- o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo),
diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo (por ejemplo,
benzoilo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
heteroarilcarbonilo, o alcoxicarbonilo; siempre que
5 cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R_8 , R_9 , o R_{10} ,
respectivamente, no esté presente
- 1.63 Fórmula 1.62, en donde R_5 es un heteroarilmetilo
substituido, por ejemplo, para-substituido con haloalquilo;
- 1.64 Fórmula 1.62, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
10 A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son H y R_{10} es fenilo;
- 1.65 Fórmula 1.62, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son H y R_{10} es piridilo o
tiadiazolilo;
- 1.66 Fórmula 1.62, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
15 A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son independientemente, H
o halógeno, y R_{10} es haloalquilo;
- 1.67 Fórmula 1.62, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son independientemente, H,
y R_{10} es alquilsulfonilo;
- 20 1.68 Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.67, en donde R_6
es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de
3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo, ciclopentilo),
arilo, heteroarilo, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono
(por ejemplo, bencilo), arilamino (por ejemplo,
25 fenilamino), heteroarilamino, N,N-dialquilamino de 1 a 4

átomos de carbono, N,N-diarilamino, N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino (por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o $-N(R_{18})(R_{19})$, en donde el arilo o heteroarilo es opcionalmente substituido con uno o
5 más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

1.69 Fórmula 1.68, en donde R_6 es H;

1.70 Fórmula 1.68, en donde R_6 es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente substituido con uno o más de halo (por
10 ejemplo, F, Cl), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

1.71 Fórmula 1.68, en donde R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

1.72 Fórmula 1.68, en donde R_6 es cicloalquilo de 3 a 7
15 átomos de nitrógeno (por ejemplo, ciclopentilo);

1.73 Fórmula 1.68, en donde R_6 es fluorofenilo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxifenilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo);

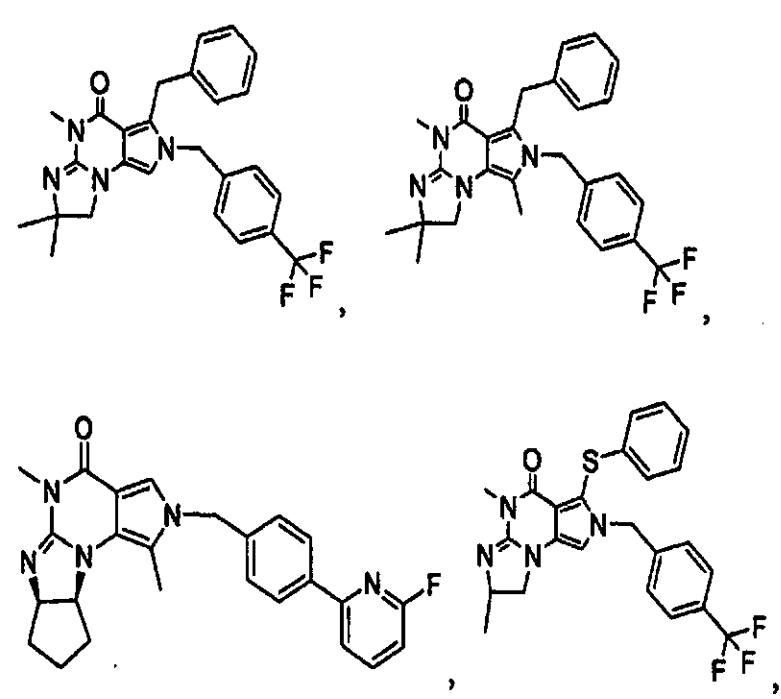
1.74 Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.73, en donde R_7
20 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno, $-N(R_{18})(R_{19})$;

1.75 Fórmula 1.74, en donde R_7 es H;

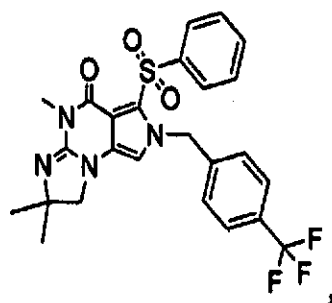
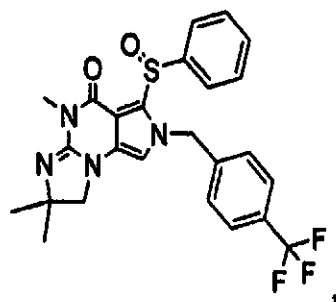
1.76 Fórmula 1.74, en donde R_7 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);

25 1.77 Fórmula 1.74, en donde R_7 es metilo;

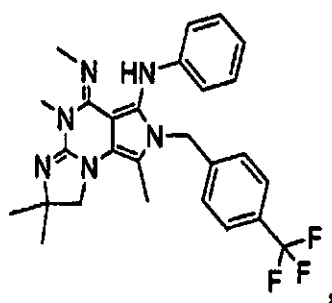
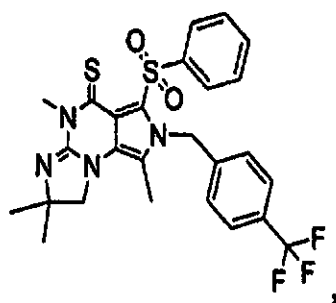
- 1.78 Fórmula 1.74, en donde R_7 es etilo;
- 1.79 Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.78, en donde $n = 0$;
- 1.80 Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.78, en donde $n = 1$;
- 5 1.81 Fórmula 1.80, en donde $n=1$, **A** es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde R_{13} y R_{14} , son independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o
- 10 (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 1.82 cualquiera de las fórmulas precedentes en donde el compuesto es de la Fórmula I-A;
- 1.83 cualquiera de las fórmulas precedentes en donde el
- 15 compuesto se selecciona de un grupo que consiste de:



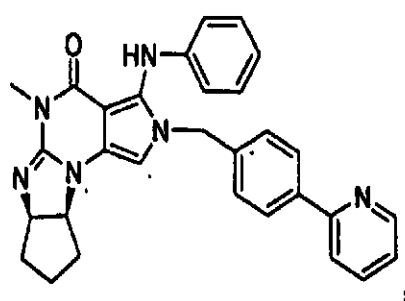
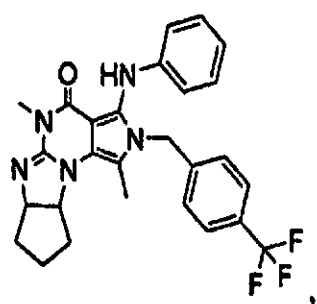
30



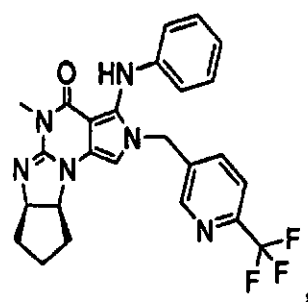
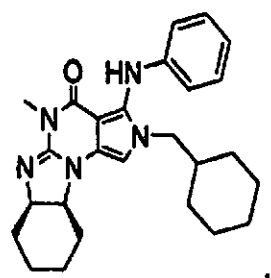
5



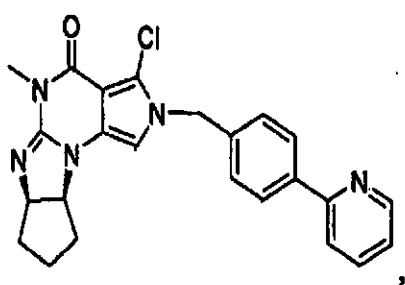
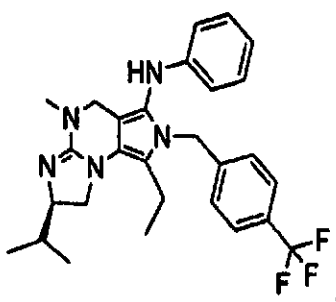
10



15



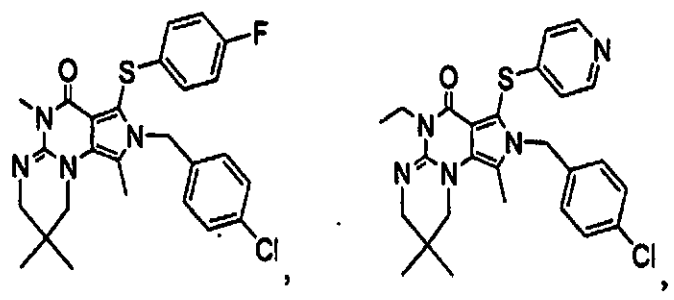
20



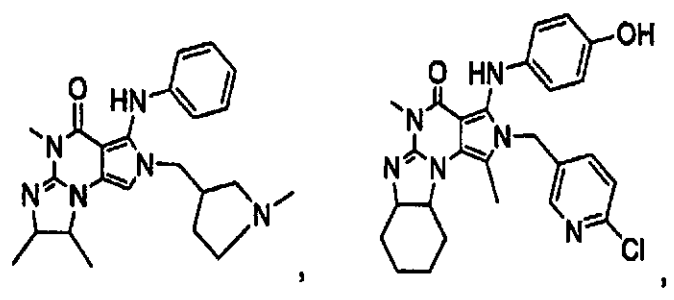
25

36

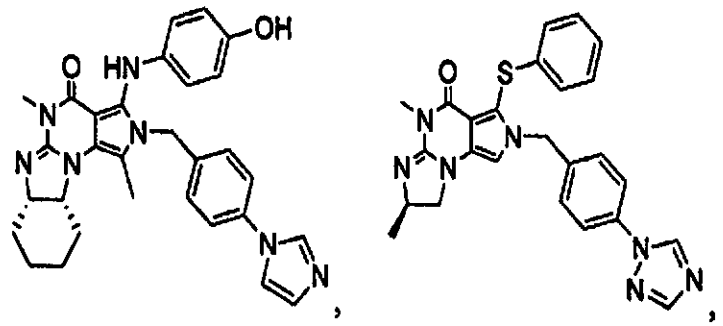
5



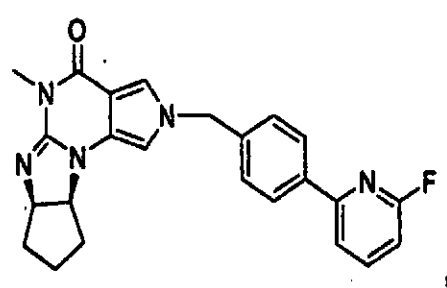
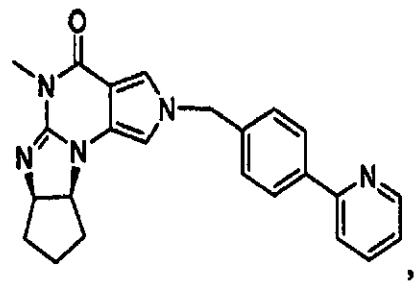
10



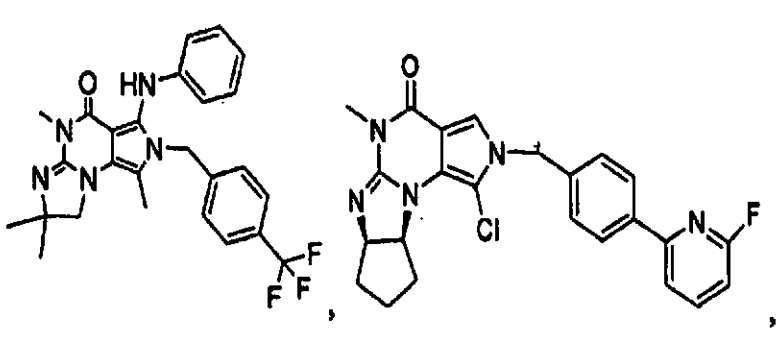
15



20

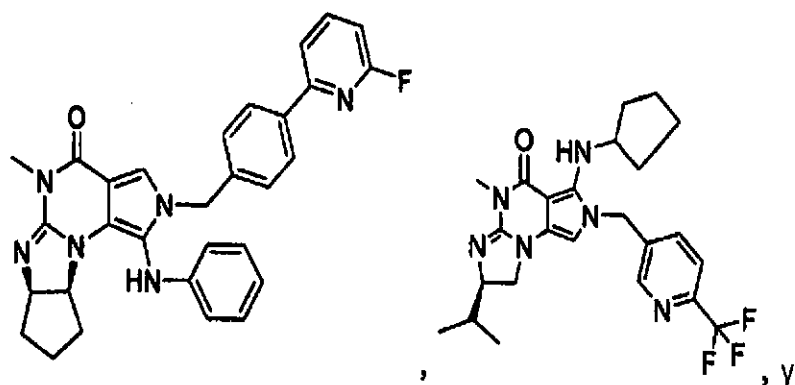


25

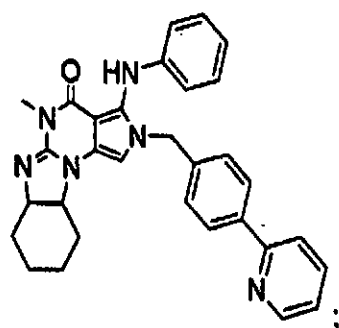


32

5



10



15

1.84 cualquiera de las fórmulas precedentes en donde los compuestos inhiben hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, en especial mediada por PDE1B) de cGMP, por ejemplo, con una IC_{50} de menos de $1\mu M$, de preferencia menos de 750 nM, muy preferiblemente menos de 500 nM, con más preferencia menos de 50 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partícula de afinidad inmovilizado con metal, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 16,

20

en forma libre o de sal.

En otra modalidad más, la invención proporciona un compuesto como sigue:

25

2.1 un Compuesto de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B, o cualquiera de 1.1-1.6, 1.14-1.67, 1.74-1.84, en donde L es un enlace individual o $-CH_2-$;

2.2 Fórmula 2.1, en donde R_6 es

H,

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heteroarilamino,

5 N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

N,N-diarilamino,

N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino

(por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),

o

10 -N(R_{18})(R_{19}),

en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente

substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4

átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno

(por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4

15 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),

hidroxi, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un

arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o

piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de

carbono;

20 2.3 un Compuesto de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B, o

cualquiera de 1.1-1.6, 1.14-1.67, 1.74-1.84, en donde L

es un enlace individual, -CH₂-, -N(H)-, -S-, -S(O)- o

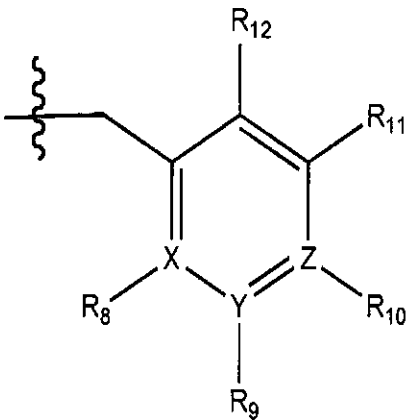
-S(O₂)-;

2.4 a Fórmula 2.3, en donde R_6 es

25 H,

- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo),
- 5 heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
- arilo (por ejemplo, fenilo),
- heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
- arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
- 10 bencilo),
- en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4
- 15 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;
- 20 2.5 un Compuesto de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B, o cualquiera de 2.10-2.4, en donde R₅ está unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B y es una porción de la Fórmula A

5



Fórmula A

10

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

15

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno,
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno
(por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
arilo (por ejemplo, fenilo), o
heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo o pirid-4-ilo), o tiadiazolilo (por
ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo (por
ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por
ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo,

20

en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo está independiente,
opcionalmente substituido con uno o más de
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro
o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de

25

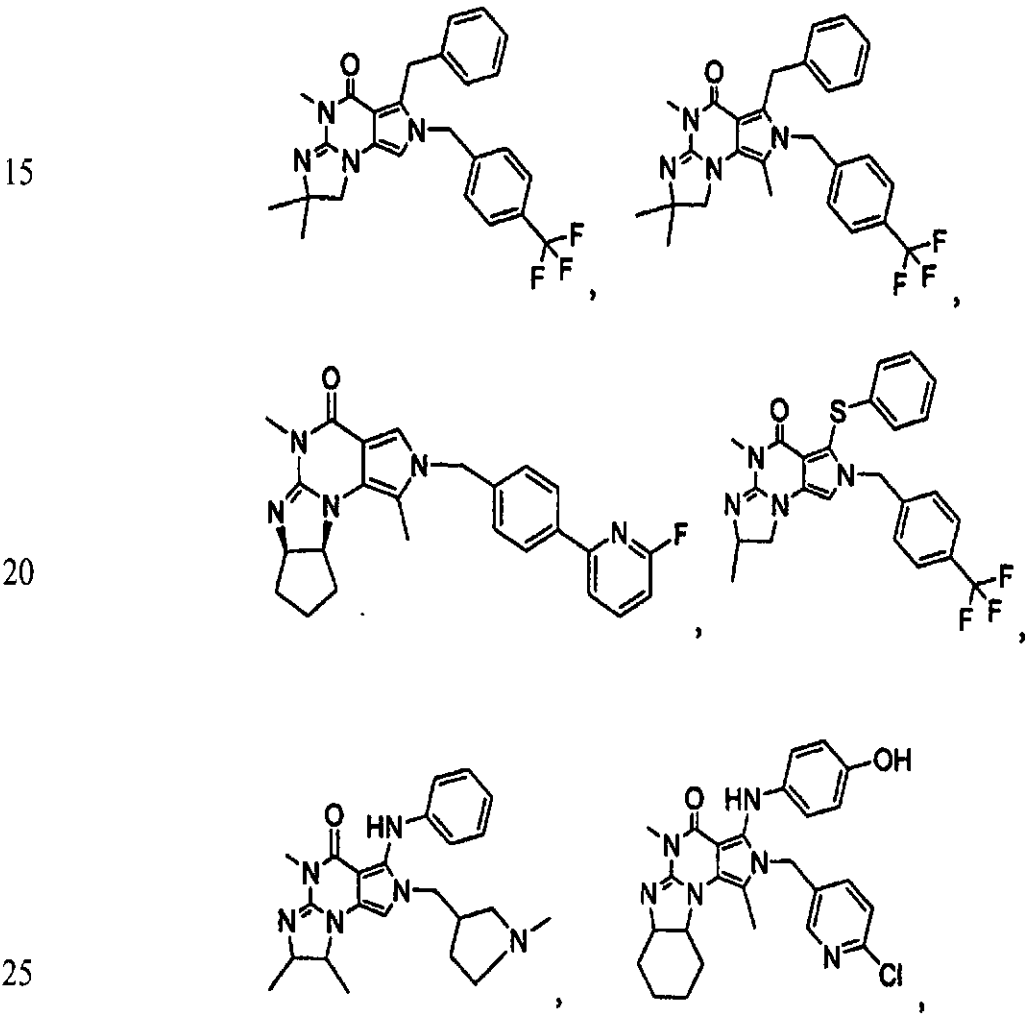
41

- carbono (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo,
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, -SH o un
arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo,
bifenilo o piridilfenilo),
5 siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈,
R₉, o R₁₀, respectivamente, no esté presente;
- 2.6 Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B o cualquiera de 2.1-2.5, en
donde n = 0;
- 2.7 Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B o cualquiera de 2.1-2.5, en
10 donde n = 1;
- 2.8 Cualquiera de las fórmulas precedentes en donde L es
-N(H)-, -S-, -S(O)- o -S(O₂)-y R₆ es:
H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
15 metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,
ciclopentilo o ciclohexilo),
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por
ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
20 arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente
25 substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4 átomos

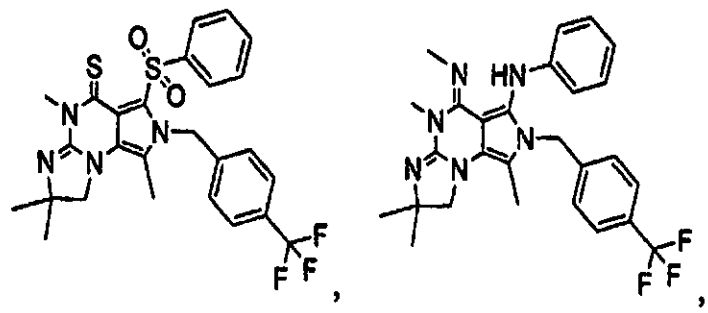
de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

2.9 un Compuesto de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B, o cualquiera de las fórmulas precedentes, en donde los sustituyentes restantes son como se definió en cualquiera de las Fórmulas 1.1-1.84;

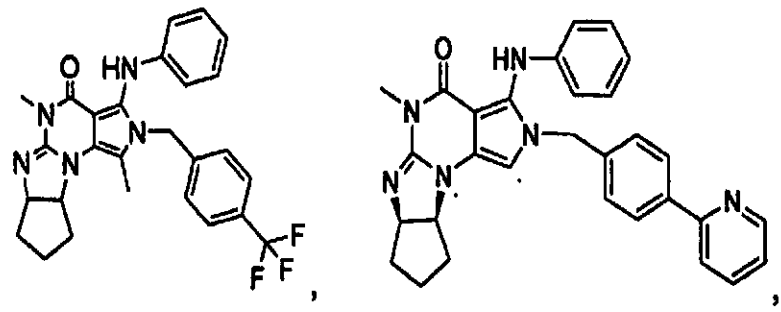
2.10 cualquiera de las fórmulas precedentes, en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de los siguiente:



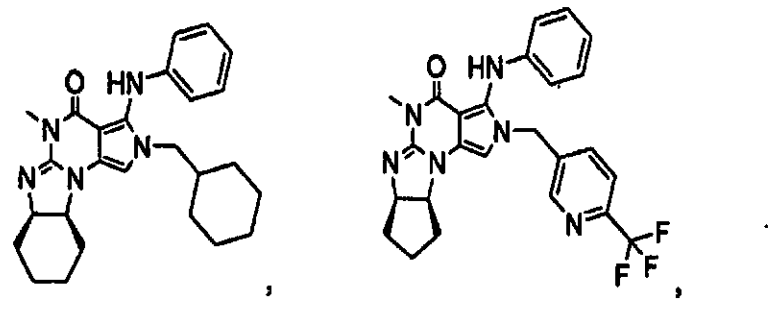
5



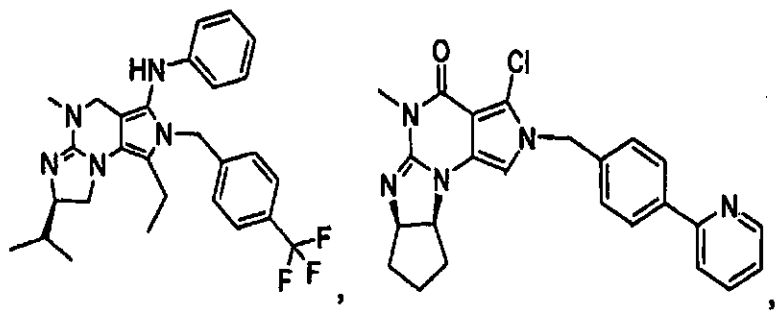
10



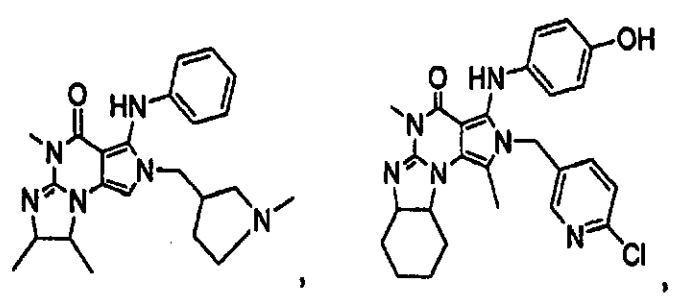
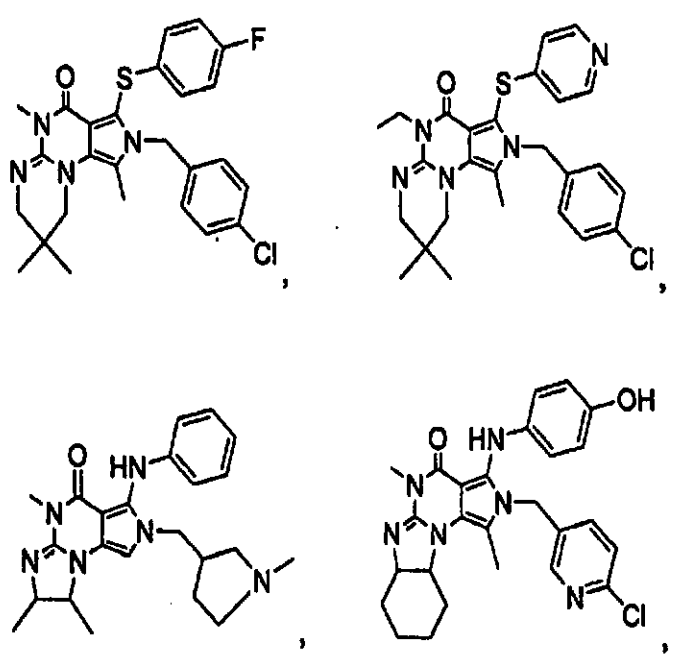
15

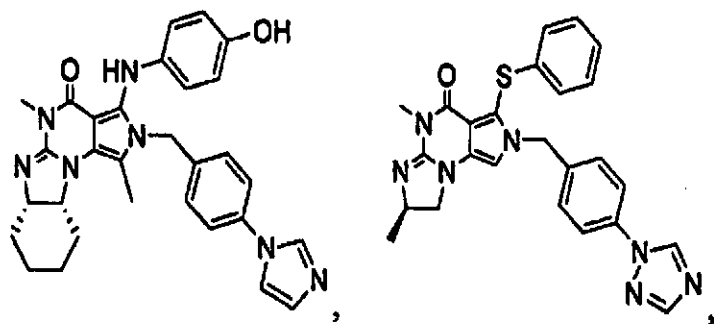


20

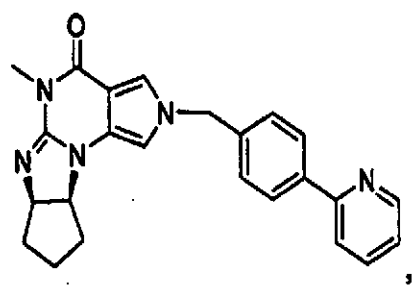


25

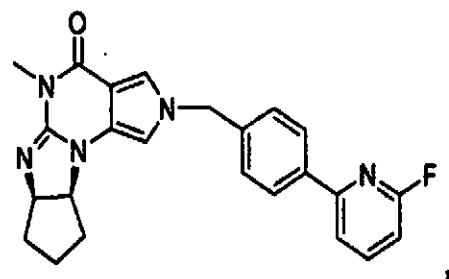




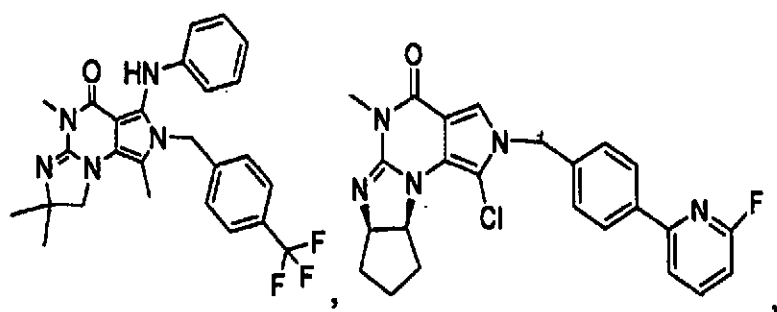
5



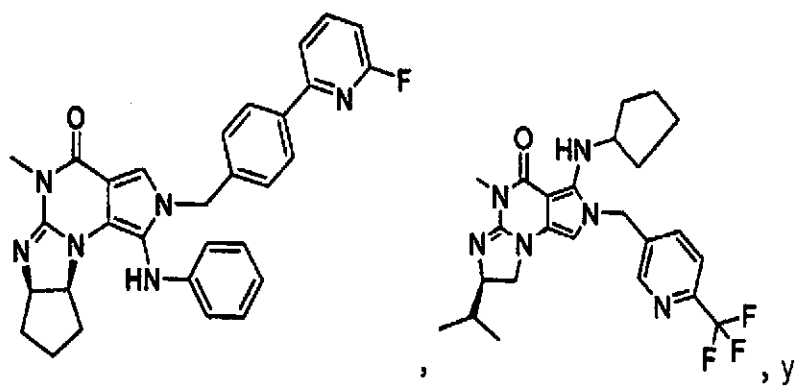
10



15

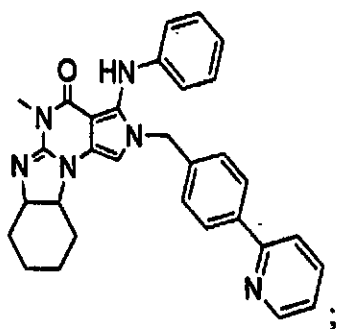


20



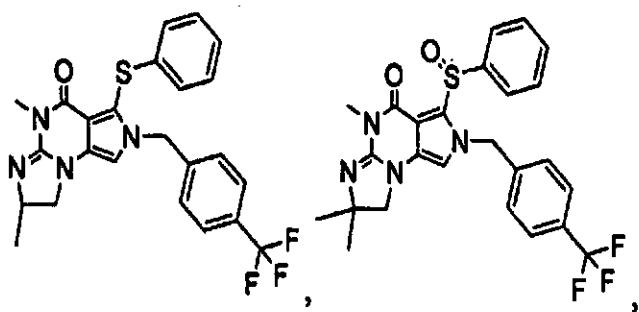
25

25

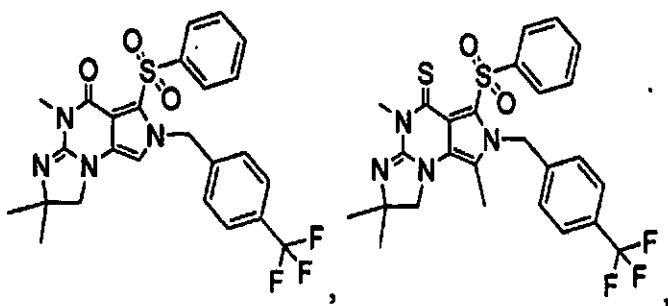


5

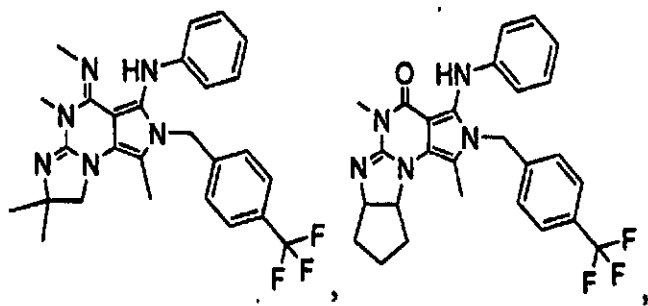
2.11 cualquiera de las fórmulas precedentes, en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de lo siguiente



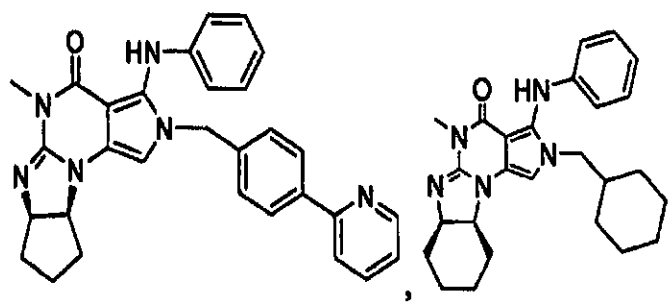
10



15



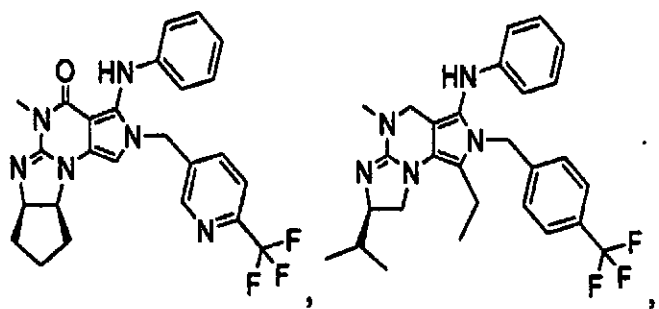
20



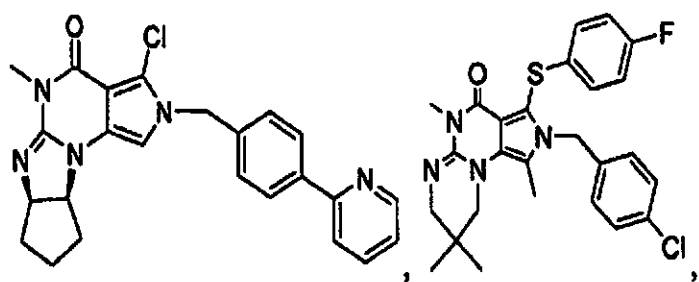
25

46

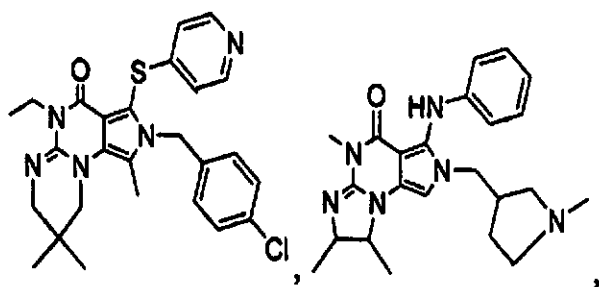
41



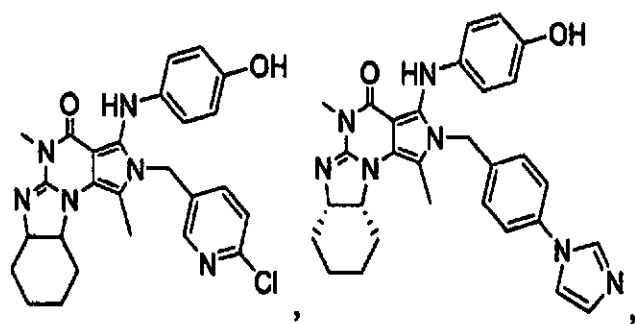
5



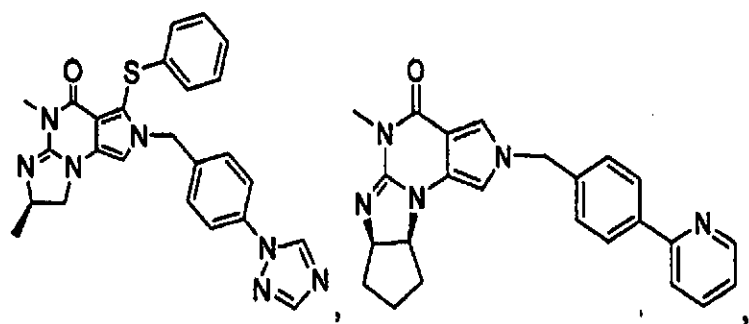
10



15



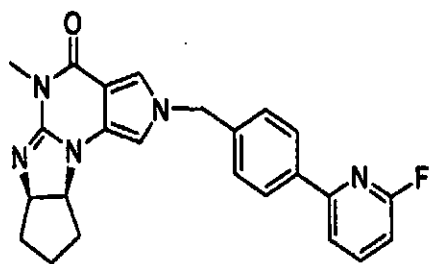
20



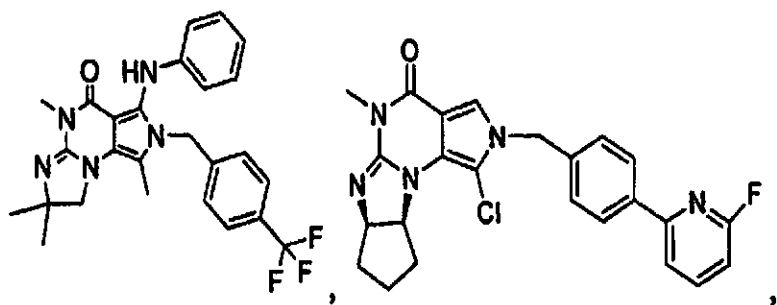
25

42

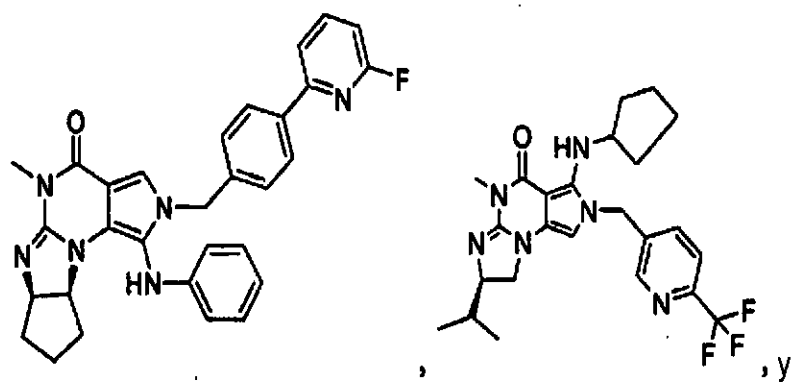
42



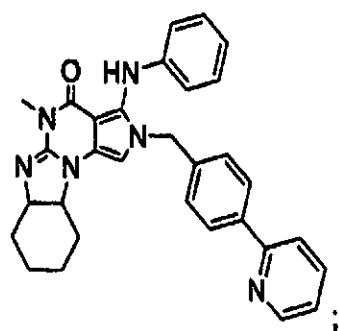
5



10



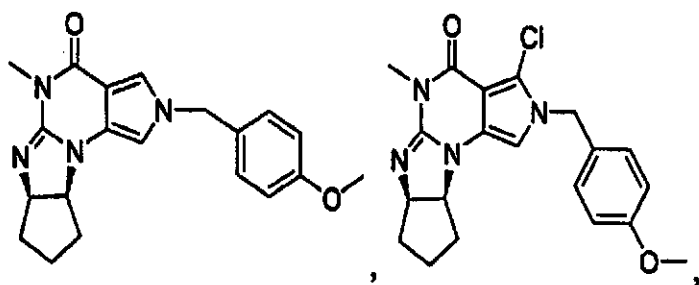
15

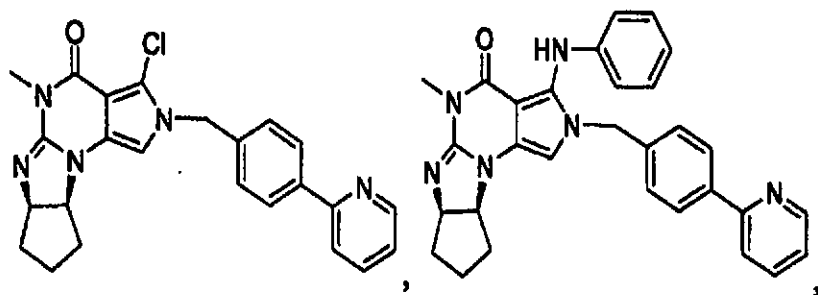


20

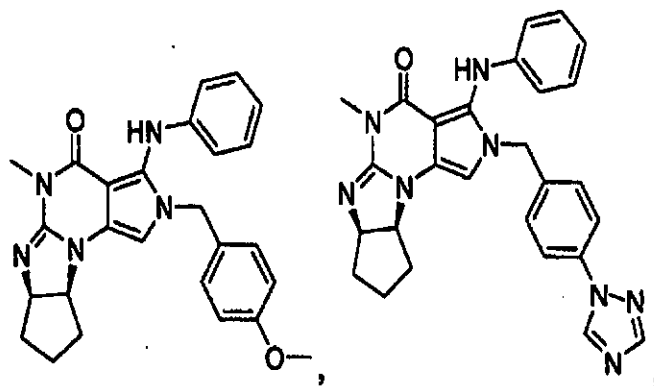
2.12 cualquiera de las fórmulas precedentes, en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de lo siguiente:

25

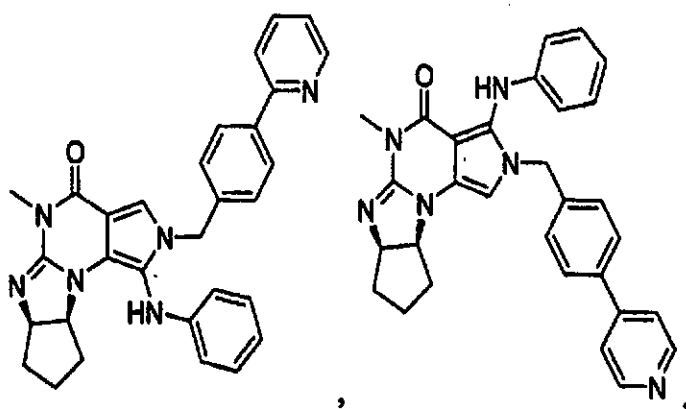




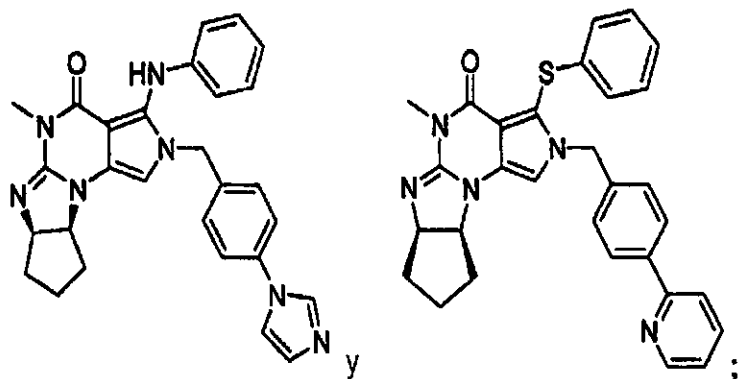
5



10



15



20

2.13 cualquiera de las fórmulas precedentes, en donde los
compuestos inhiben hidrólisis mediada por
fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, en

25

especial mediada por PDE1B) de cGMP, por ejemplo, con una IC₅₀ de menos de 10µM, de preferencia menos de 1µM, muy preferiblemente menos de 750 nM, con más preferencia menos de 500 nM, preferiblemente menos de 50 nM, en especial menos de 10 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partícula de afinidad inmovilizado con metal, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 16, en forma libre o de sal.

En una modalidad, el Compuesto de la Invención es un Compuesto de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B, en donde:

- (i) Q es C(=O), C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace individual, -CH₂-, -N(H)-, -S-, -S(O)- o -S(O₂)-;
- (iii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- (iv) R₄ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo) y R₂ y R₃ son independientemente,

H alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxilo (por ejemplo, R₂ y R₃ ambos son metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

arilo,

50

heteroarilo,
(opcionalmente hetero)arilalcoxi,
(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, o

5 R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;

o

R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un puente di-, tri-, o
tetrametileno

10 (pref. en donde R₃ y R₄ juntos tienen la configuración *cis*,
por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R₃ y R₄
tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

(v) R₅ es

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

15 D es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace individual, alquinileno de 2 a 4
átomos de carbono (por ejemplo, -C≡C-), arileno
(por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por
ejemplo, piridileno);

20 F es

H,

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino,
triazolino, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-
ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),

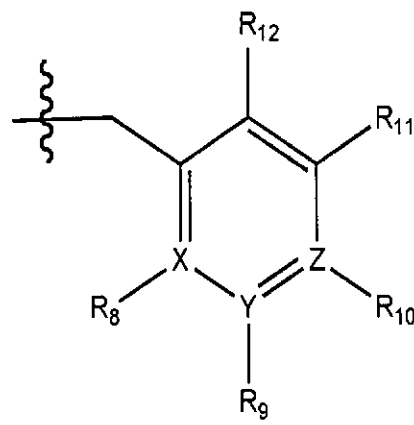
25

- halo (por ejemplo, F, Br, Cl),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
-C(O)-R₁₅,
5 -N(R₁₆)(R₁₇), o
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno
opcionalmente conteniendo por lo menos un
átomo seleccionado de un grupo que consiste
de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo,
10 ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo,
pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o
morfolinilo);
en donde D, E y F están independiente y
opcionalmente substituidos con uno o más de
15 halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4
átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono (por ejemplo, metoxi), hidroxilo, alcoxi
20 de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo o
heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o
piridilfenilo),
por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo
substituido con uno o más de halo (por ejemplo,
25 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-

fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo, fenilo, substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es a heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente substituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o

b) un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo, substituido con haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

c) unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B y es una porción de la Fórmula A



Fórmula A

en donde X, Y, y Z son independientemente, N o C,

y R_8 , R_9 , R_{11} y R_{12} son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R_{10} es

halógeno,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo)

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi),

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno,

10 heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),

hetero

haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),

15 arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo o pirid-4-ilo), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por

20 ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo,

arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo;

25 en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

heterocicloalquilo está independiente,
opcionalmente substituido con uno o más de
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro),
5 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), hidroxí, alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, -SH o un arilo o heteroarilo
adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo),
siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
10 o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(vi) R₆ es

H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,
ciclopentilo o ciclohexilo),
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por
ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
20 heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente
substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4
25 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno

SS

5 (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

cuando L es un enlace individual, $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $\text{S}(\text{O}_2)-$,

o

10 R_6 es

H,

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heteroarilamino,

N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

15 N,N-diarilamino,

N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino
(por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),

o

$-\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$,

20 en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
25 hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un

arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

cuando L es un enlace individual o -CH₂-;

5 (vii) R₇ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo), halógeno (por ejemplo, Cl), -N(R₁₈)(R₁₉), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

(viii) n = 0 ó 1;

(ix) cuando n=1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son
10 independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o R₁₄ puede formar un puente con R₂ o R₄;

15 (x) R₁₅ es -OH o -Oalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, -OCH₃);

(xi) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

(xii) R₁₈ y R₁₉ son independientemente H, alquilo de 1 a 4
20 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo o ciclopentilo), heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo), arilo (por ejemplo, fenilo) o
25 heteroarilo, en donde dicho arilo y heteroarilo están

opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

(xiii) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno;

en forma libre o de sal.

En otra modalidad más, el Compuesto de la Invención es un Compuesto de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B, en donde:

- (i) Q es $C(=O)$, $C(=S)$, $C(=N(R_{20}))$ o CH_2 ;
- (ii) L es un enlace individual, $-CH_2-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O_2)-$;
- (iii) R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- (iv) R_4 es H o Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo) y R_2 y R_3 son independientemente,

H

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

halo o hidroxilo (por ejemplo, R₂ y R₃ ambos son metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

arilo,

5 heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;

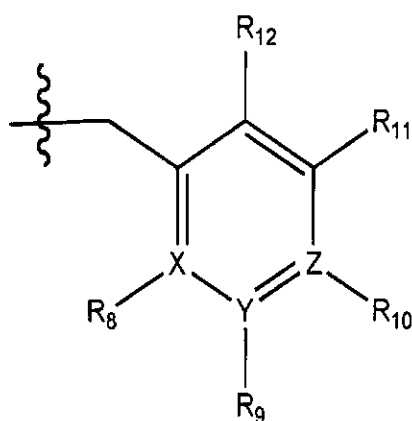
10 0

R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno

(pref. en donde R_3 y R_4 juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R_3 y R_4 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

(v) R₅ está unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B y es una porción de la Fórmula A

20



25

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 4 átomos de carbono,
- haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo)
- alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi),
- 10 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno,
- heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
- haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
- 15 arilo (por ejemplo, fenilo),
- heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo o pirid-4-ilo), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por
- 20 ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo,
- arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
- alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
- heteroarilcarbonilo, o
- alcoxicarbonilo;
- 25 en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

heterocicloalquilo está independiente,
opcionalmente substituido con uno o más de
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro),
5 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), hidroxí, alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, -SH o un arilo o heteroarilo
adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo),
siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
10 o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(vi) R₆ es

H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,
ciclopentilo o ciclohexilo),
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por
ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
20 heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente
substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4
25 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno

61

5 (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

cuando L es un enlace individual, $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ o $\text{S}(\text{O}_2)-$,

o

10 R_6 es

H,

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heteroarilamino,

N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,

15 N,N-diarilamino,

N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino
(por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),

o

$-\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$,

20 en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
25 hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un

62

arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

cuando L es un enlace individual o $-CH_2-$;

- 5 (vii) R_7 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo), halógeno (por ejemplo, Cl), $-N(R_{18})(R_{19})$, hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

(viii) $n = 0$ ó 1 ;

- 10 (ix) cuando $n=1$, **A** es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde R_{13} y R_{14} , son independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o R_{14} puede formar un puente con R_2 o R_4 ;

- 15 (x) R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo o ciclopentilo), heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo), arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, en donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 20 2-hidroxifenilo) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por 25

ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

(xi) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno;

en forma libre o de sal.

En otra modalidad más, el Compuesto de la Invención es un Compuesto de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B, en donde:

(i) Q es $C(=O)$, $C(=S)$, $C(=N(R_{20}))$ o CH_2 ;

(ii) L es $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O_2)-$;

(iii) R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);

(iv) R_4 es H o Alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo) y R_2 y R_3 son independientemente,

H

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxilo (por ejemplo, R_2 y R_3 ambos son metilo, o R_2 es H y R_3 es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

arilo,

heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;

5 o

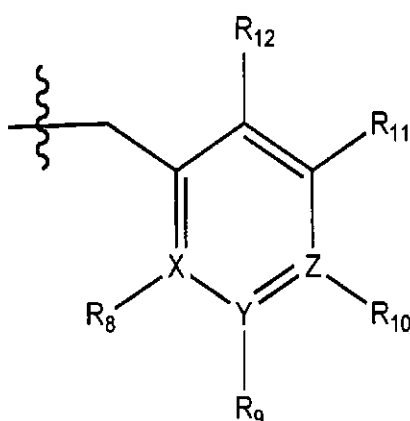
R_2 es H y R_3 y R_4 juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno

(pref. en donde R_3 y R_4 juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R_3 y R_4 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

10

- (v) R_5 está unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B y es una porción de la Fórmula A

15



20

Fórmula A

en donde X, Y, y Z son independientemente, N o C, y R_8 , R_9 , R_{11} y R_{12} son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R_{10} es

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi),

25

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno,
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno
(por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
5 heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo o pirid-4-ilo), o tiadiazolilo (por
ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo (por
ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por
ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo,
10 en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo está independiente,
opcionalmente substituido con uno o más de
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro),
15 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, -SH o un arilo o heteroarilo
adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo),
siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
20 o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(vi) R₆ es

H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
25 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,

- ciclopentilo o ciclohexilo),
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
5 heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),
en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más de alquilo de 1 a 4
10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o
15 piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;
- (vii) R_7 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo), halógeno (por ejemplo, Cl), $-N(R_{18})(R_{19})$, hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
- 20 (viii) $n = 0$ ó 1 ;
- (ix) cuando $n=1$, **A** es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde R_{13} y R_{14} , son independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,
25 (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de

carbono o R_{14} puede formar un puente con R_2 o R_4 ;

- 5 (x) R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo o ciclopentilo), heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo), arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, en donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;
- 10
- 15 (xi) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno;

20 en forma libre o de sal.

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 preferencia teniendo de uno a seis átomos de carbono, que puede
- 25

ser lineal o ramificado, y opcionalmente puede ser mono-, di-, o tri-substituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxilo, o carboxi.

(b) "Cicloalquilo", como se utiliza aquí, es una porción
5 hidrocarburo no aromático, 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, y los cuales
10 opcionalmente pueden estar substituidos, por ejemplo, con halógeno, (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxilo, 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,
15 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
20 heterocicloalquilo puede estar opcionalmente substituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxilo, o carboxi.

(d) "Ariilo", como se utiliza aquí, es un hidrocarburo aromático, mono- o bicíclico, preferiblemente fenilo, opcionalmente
25 substituido, por ejemplo, con alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno

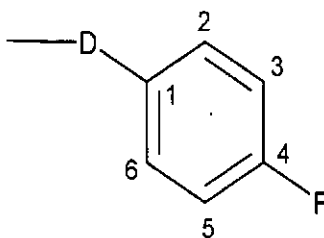
(por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, carboxi, o un arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).

(e) "Heteroarilo", como se utiliza aquí, es una porción
5 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, hidroxilo o carboxi.

(f) Para facilidad de referencia, los átomos en el núcleo de
10 pirazolo-pirimidina de los Compuestos de la Invención se enumeran de acuerdo con la numeración ilustrada en la Fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

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

15

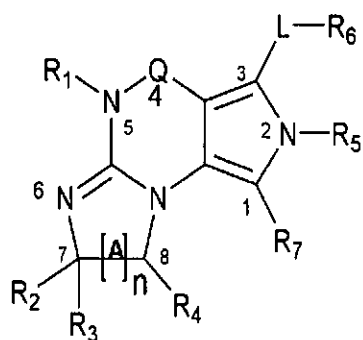


(h) Se pretende que cuando los substituyentes terminen en "eno", por ejemplo, alquilenos, fenileno o arilalquilenos, dichos
20 substituyentes pretenden formar un puente o ser conectados a otros dos substituyentes. Por lo tanto, metileno pretende ser $-\text{CH}_2-$ y fenileno pretende ser $-\text{C}_6\text{H}_4-$, y arilalquilenos pretenden ser $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$.

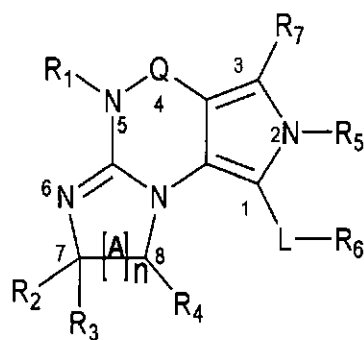
(I) Los Compuestos de la Invención pretenden ser
25 enumerados como sigue:

70

5



O



Los Compuestos de la Invención pueden, por ejemplo, 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina substituida ó 4,5,7,8,9-pentahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina, por ejemplo, los Compuestos de la Fórmula I (Fórmula I-A y I-B), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.84, ó un Compuesto de la Fórmula II (por ejemplo, II-A o II-B), cualquiera de las fórmulas 2.1-2.13 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 en cualquier forma, por ejemplo, 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

20 farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. También se 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.

25

Los Compuestos de la Invención, en algunos casos, también

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 hidroxí o carboxi, estos substituyentes
5 pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. 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
10 cuales tienen substituyentes hidroxí) o alcoholes (en el caso de Compuestos de la Invención, los cuales tienen substituyentes 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,
15 Compuesto-OH, el profármaco acil éster de dicho compuesto, es 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).
20 Alternativamente, el Compuesto de la Invención contiene un ácido 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
25 término de esta manera abarca formar de profármaco farmacéuticas

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 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, en forma libre, de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

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

25

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 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. Varios materiales de partida y/o Compuestos de la Invención pueden ser preparados utilizando métodos como se describe en WO 2006/133261 y PCT/US2007/ 070551. Todas las referencias citadas aquí se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

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 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.

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 comprenden dichos isótopos pueda ser retenida, y dicho compuesto pudiera también tener la utilidad de medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en cierta
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

10 ***Términos y abreviaturas:***

BuLi = litio n-butilico

Bu^tOH = alcohol ter-butilico,

CAN = nitrato de amonio cerio (IV),

DIPEA = diisopropiletilamina,

15 DMF = N,N-dimetilforamida,

DMSO = sulfóxido de dimetilo,

Et₂O = éter dietílico,

EtOAc = acetato de etilo,

equiv. = equivalente(s),

20 h = hora(s),

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,

LDA = diisopropilamida de litio,

MeOH = metanol,

NBS = N-bromosuccinimida

25 NCS = N-clorosuccinimida

71

NaHCO_3 = bicarbonato de sodio,

NH_4OH = hidróxido de amonio,

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

PMB = p-metoxibencilo,

5 POCl_3 = oxiclорuro de fósforo,

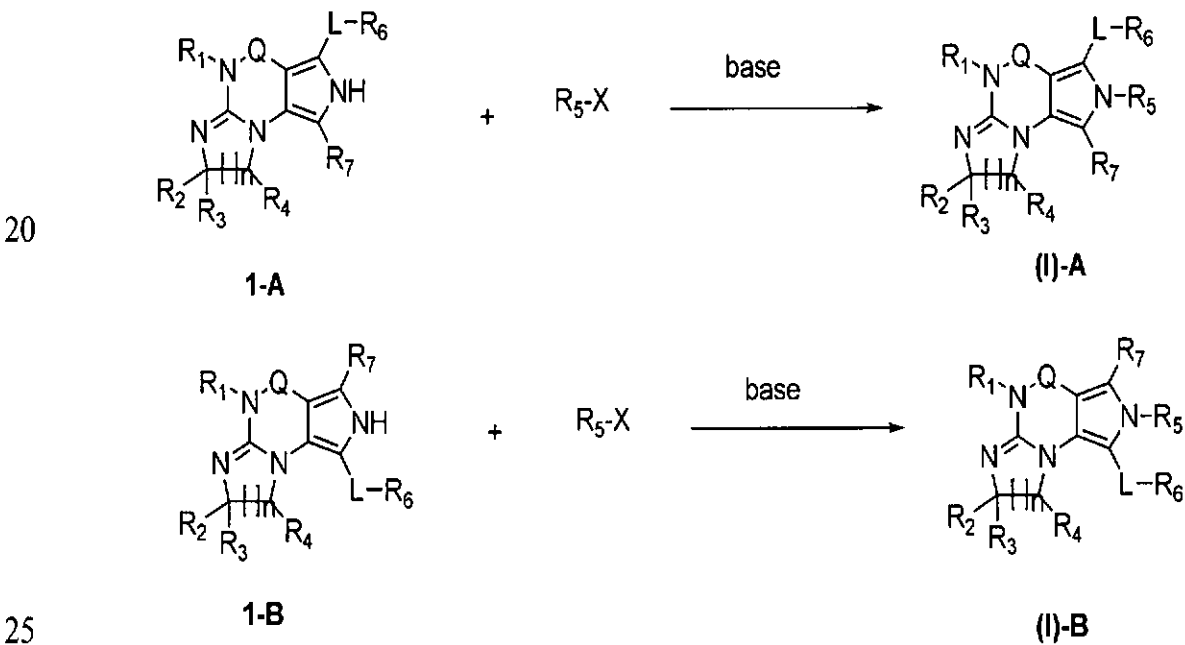
SOCl_2 = cloruro de tionilo,

TFA = ácido trifluoroacético,

THF = tetrahidrofurano.

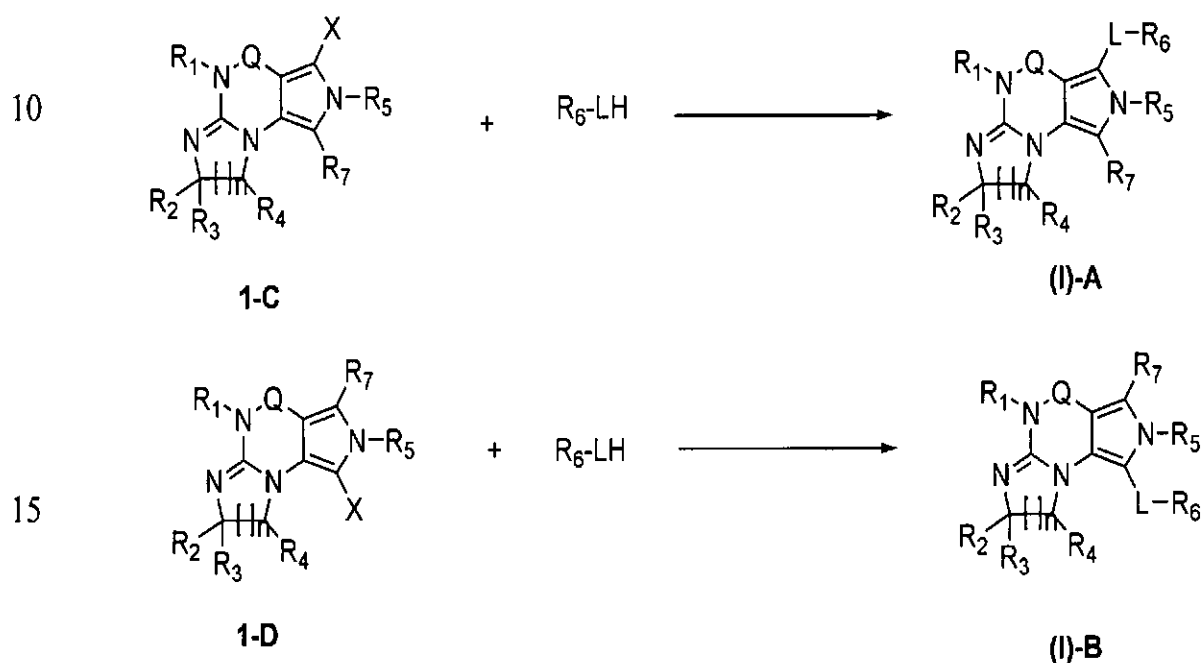
A continuación se ilustran los métodos sintéticos en esta
10 invención. Las significancias para los grupos R se establecieron
anteriormente para la fórmula I, a menos que se indique otra cosa.

En un aspecto de la invención, los Compuestos (I)-A y (I)-B
pueden ser formados haciendo reaccionar un compuesto de 1-A y 1-B
respectivamente con, por ejemplo, $\text{R}_5\text{-X}$ en un solvente tal como DMF
15 y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con
calentamiento:



en donde todos los sustituyentes son como se definió previamente en la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B anterior; X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, o tosilato.

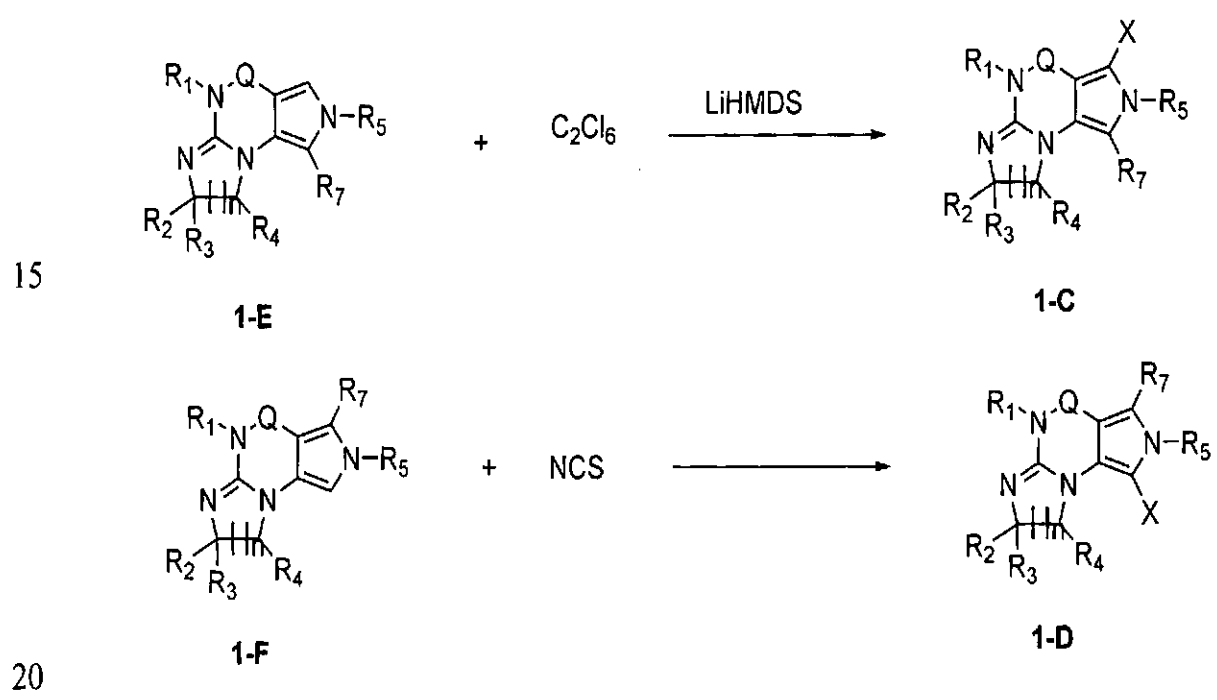
Alternativamente, los compuestos **I-A**, **I-B**, **II-A** y **II-B**, en donde L es -N(H)-, -S-, -S(O)-, o S(O)₂ pueden ser sintetizados haciendo reaccionar un compuesto de **1-C** y **1-D** respectivamente con, por ejemplo, R₆-L-H en un solvente tal como DMF o en una condición neta con calentamiento:



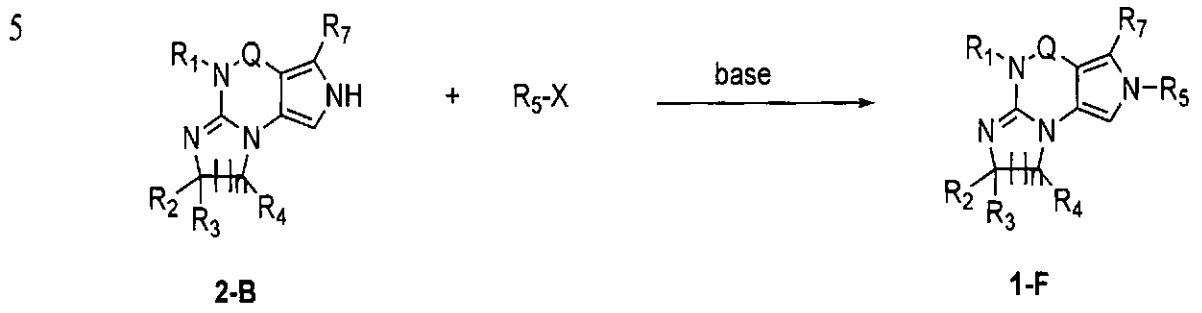
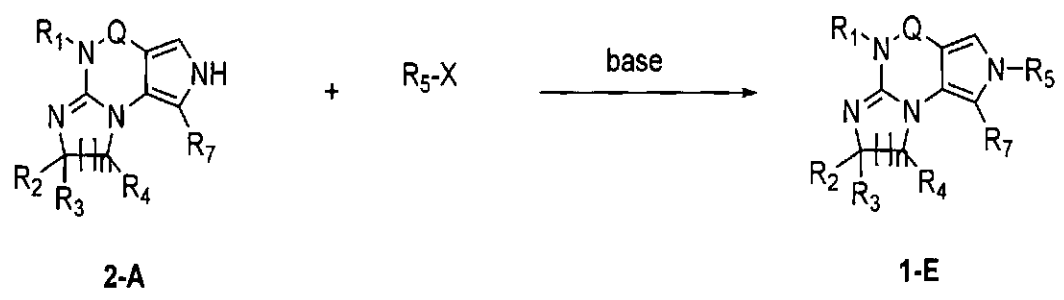
en donde todos los otros sustituyentes son como se definió previamente en la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B anterior; X es un grupo saliente tal un grupo halógeno.

El compuesto **1-C**, por ejemplo, en donde Q es C(=O) y X es un grupo cloro, puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto **1-E** con un reactivo de cloración tal como hexacloroetano en presencia de una base fuerte o un reactivo de litio tal como LiHMDS. El compuesto **1-D**, por ejemplo, en donde Q es

C(=O) y X es un grupo cloro, puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto **1-F** con un reactivo de cloración tal como NCS (N-clorosuccinimida) en un solvente tal como CCl₄. Algunas veces, cuando R₅ es H, se puede agregar un grupo protector tal como un grupo para-metoxibencilo (PMB) antes de la reacción. Bajo esta circunstancia, el compuesto **1-C** o **1-D** con el PMB en el nitrógeno pirrolo puede ser desprotegido utilizando un reactivo tal como TFC/TFMSA, y después reacciona el compuesto pirrolo desprotegido resultante con R₅X, en donde X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, o tosilato, bajo condiciones básicas para producir análogos de **1-C** o **1-D**.

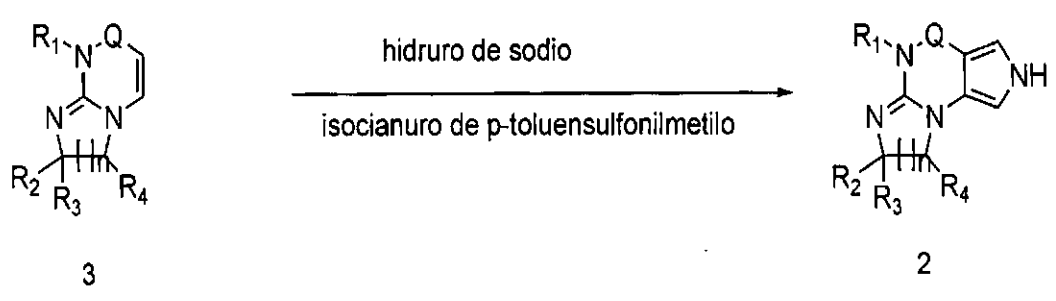


79



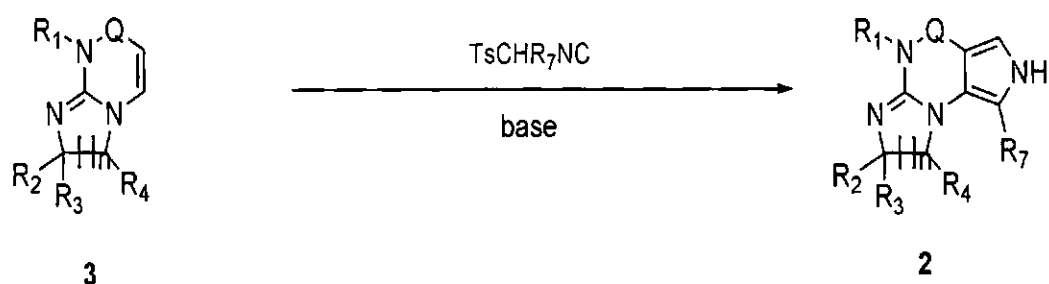
10 en donde todos los substituyente son como se definió previamente en la Fórmula I-A, I-B, II-A o II-B; X es un grupo saliente tal como un grupo halógeno, mesilato, o tosilato.

El intermediario 2, por ejemplo en donde Q es C(=O) puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar el Intermediario 3 con
15 hidruro de sodio e isocianuro de para-toluensulfonilmetilo.

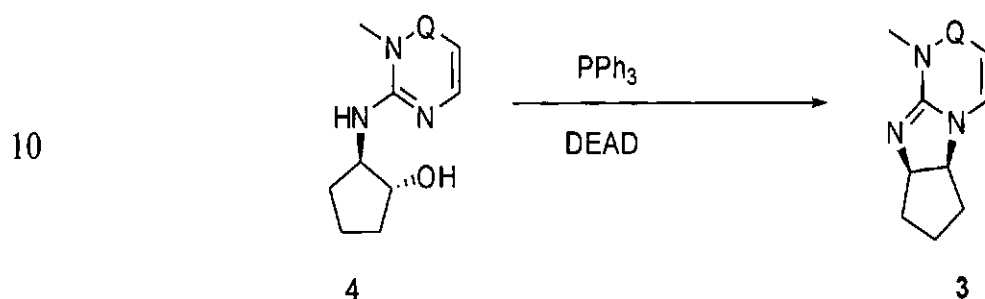


20

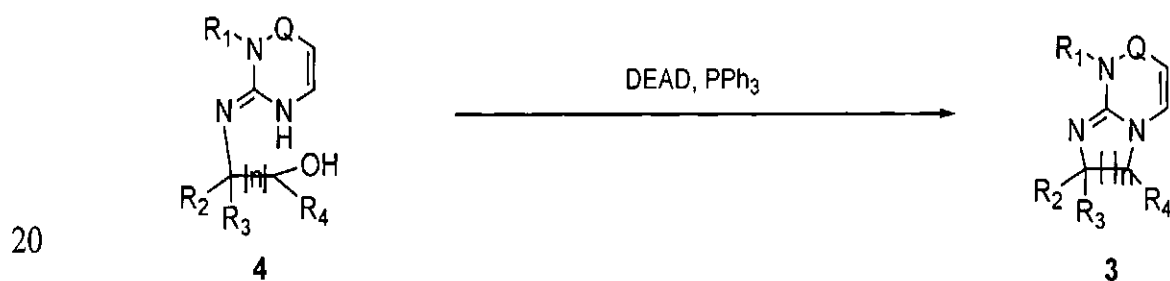
Alternativa y preferiblemente, el Intermediario 2, por ejemplo, en donde Q es C(=O) se prepara, por ejemplo, haciendo reaccionar el Intermediario 3 con una base fuerte tal como hidruro de sodio y un reactivo tal como TsCHR₇NC en un solvente tal como THF:



5 El Intermediario 3 puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar el Intermediario 4 con azodicarboxilato de dietilo en presencia de trifenilfosfina.



10 Alternativa y preferiblemente, el Intermediario 3 puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar el Intermediario 4 con un reactivo de deshidratación tal como azodicarboxilato de dietilo en presencia de un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina.

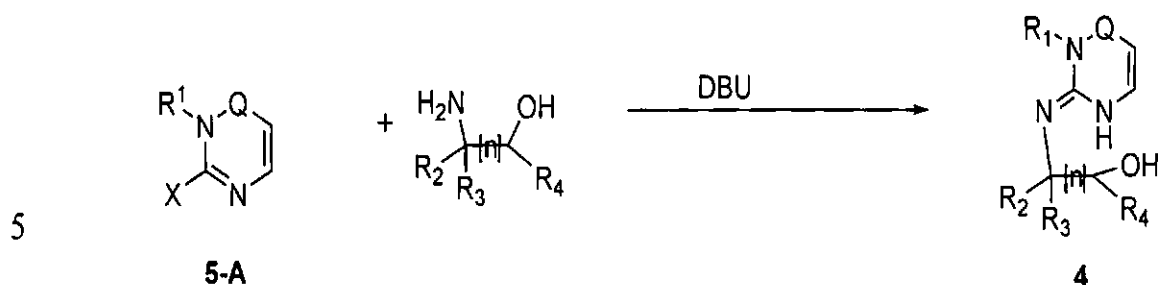


20 El Intermediario 4 puede, a su vez, hacerse como similarmente se describe en WO 2006/133261, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de 5-A con un amino alcohol, por ejemplo, clorhidrato de (1R, 2R)-(-)-2-hidrox ciclopentilamina, por ejemplo, en presencia

25

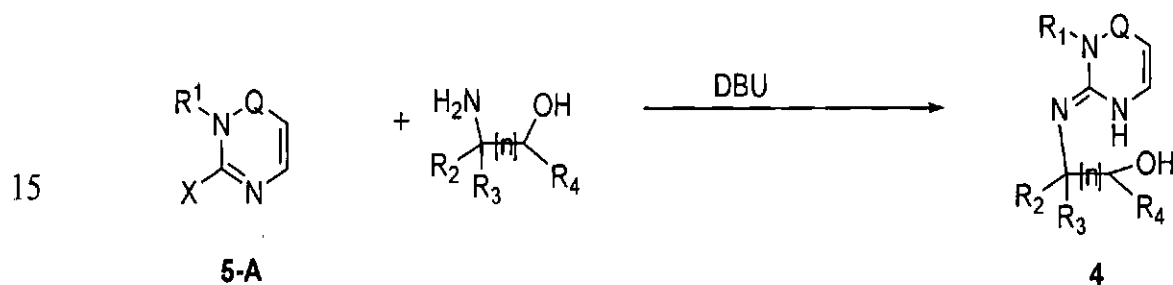
81

de DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).



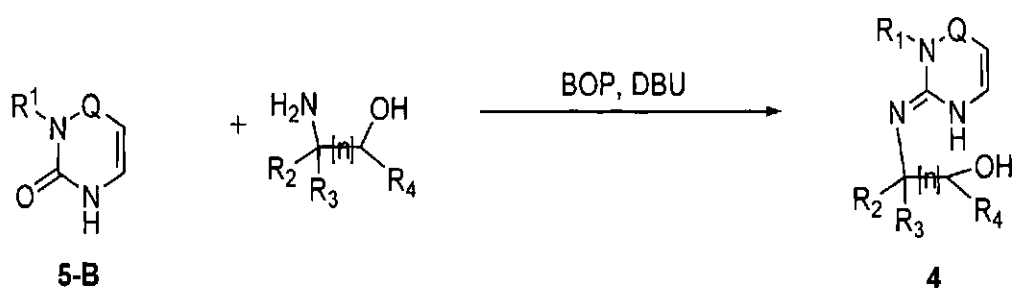
en donde todos los sustituyentes son como se definió previamente;
X es un grupo saliente tal como un grupo halógeno o metiltio.

Alternativa y preferiblemente, el Intermediario **4** se prepara, por
ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **5-A** con un amino
alcohol en presencia de una base fuerte, por ejemplo, DBU (1,8-
Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).



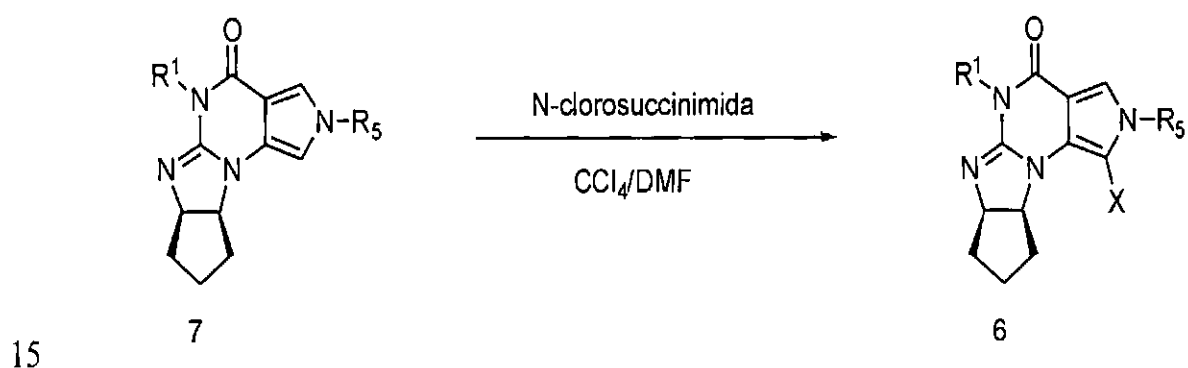
en donde todos los sustituyentes son como se definió previamente;
X es un grupo saliente tal como un grupo halógeno o metiltio.

Más aún alternativamente, el Intermediario **4** puede hacerse,
por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **5-B** con un amino
alcohol en presencia de una base fuerte, por ejemplo, DBU (1,8-
Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) y un reactivo de acoplamiento tal
como BOP a temperatura ambiente.



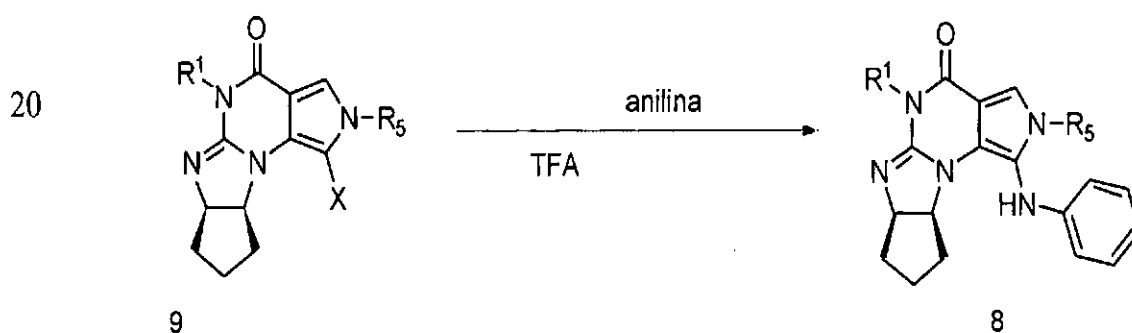
5

El Intermediario **6**, en donde X es halo, por ejemplo, Cl, puede ser preparado haciendo reaccionar el Compuesto **7** de halogenación, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto **7** con, por ejemplo, N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, o I_2 en presencia de, por ejemplo, tetracloruro de carbono en un solvente tal como DMF.



15

El Compuesto **8** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **9** con, por ejemplo, una amina tal como anilina en presencia de, por ejemplo, TFA.



20

Los compuestos tiona de la invención, por ejemplo, Compuestos de la Fórmula I-A o I-B o II-A o II-B, en donde Q es C(=S) entonces

25

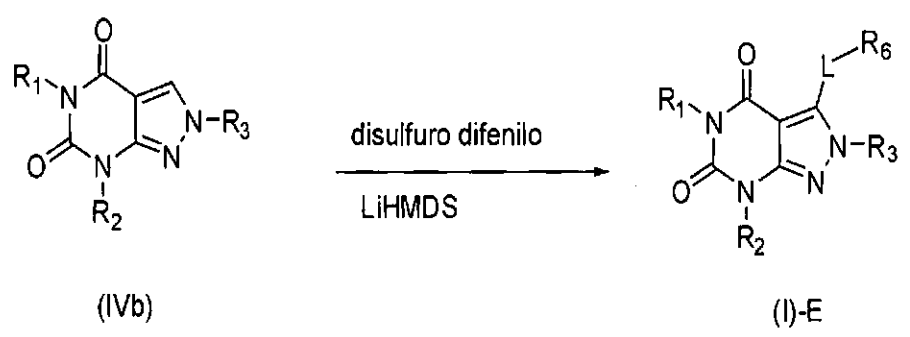
pueden ser preparados haciendo reaccionar los Compuestos de la Invención, en donde Q es C(=O) con P_4S_{10} en un frasco de microondas en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y calentando la mezcla a una temperatura elevada, por ejemplo, en un microondas, por ejemplo a aproximadamente 150°C. Los compuestos imina de la Invención, por ejemplo, Compuestos de la Fórmula I-A o I-B o II-A o II-B, en donde Q es C(=N(R₂₀)) a su vez pueden ser convertidos del derivado tiona (es decir, compuestos de la Fórmula I-A o I-B o II-A o II-B, en donde Q es C(=S) haciendo reaccionar el derivado tiona con NH₂(R₂₀) en presencia de HgCl₂, por ejemplo, en un solvente tal como THF, y calentando la mezcla de reacción a una temperatura elevada, por ejemplo, en microondas, por ejemplo a aproximadamente 110°C.

Los Compuestos de la Invención, por ejemplo, Compuestos de la Fórmula I-A o I-B o II-A o II-B, en donde Q es C(R₁₄)(R₁₅) también pueden ser preparados haciendo reaccionar el derivado cetona, por ejemplo, Fórmula I-A o I-B o II-A o II-B, en donde Q es C(=O), con un agente reductor, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de litio-aluminio, borohidruro de sodio, de preferencia, DIBAL-H.

Cuando L de los compuestos de la invención es -S- (tiol) o el Compuesto (I)-C, estos compuestos pueden ser preparados haciendo reaccionar el Compuesto (IVb), por ejemplo, con disulfuro de fenilo y bis(trimetilsilil)azanida de litio (LiHMDS).

84

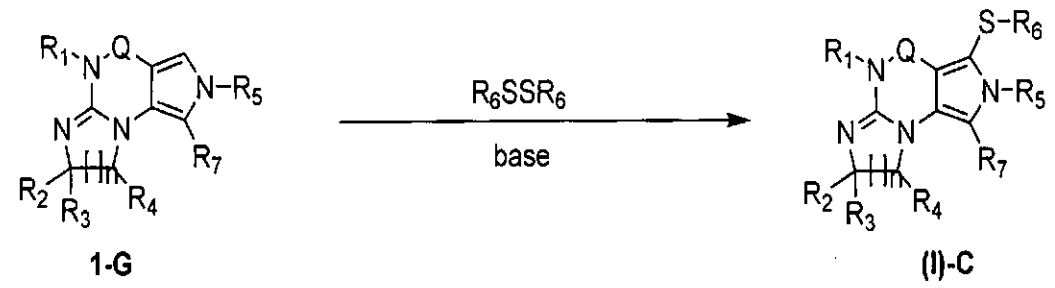
5



en donde R₆ es fenilo.

Alternativa y preferiblemente, cuando L de los compuestos de la invención es -S- (tiol) o Compuesto (I)-C, estos compuestos
 10 pueden ser preparados haciendo reaccionar el Compuesto 1-G, con un disulfuro en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)azanida de litio (LiHMDS).

15



20

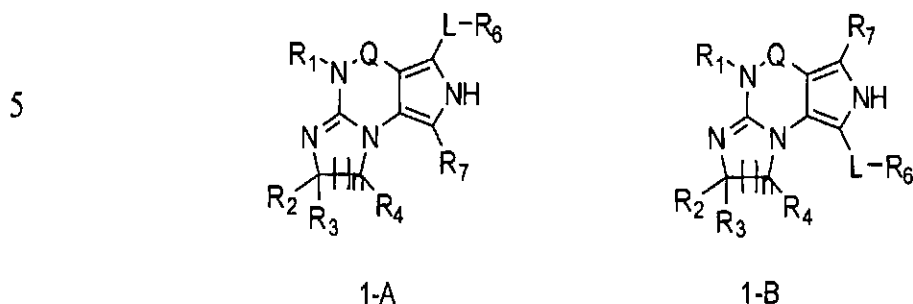
Los derivados de sulfinilo de la Invención, por ejemplo, Fórmula I, en donde L es SO o SO₂ pueden ser preparados mediante la oxidación de (I)-C utilizando un reactivo oxidante tal como oxona o
 20 peróxido en un solvente tal como acetonitrilo y metanol.

La invención de esta manera proporciona métodos para elaborar Compuesto de la Fórmula I-A o I-B o II-A o II-B, por ejemplo, que comprenden:

(i) hacer reaccionar el Intermediario 1-A o 1-B con un
 25 compuesto de la fórmula R₅-X, en donde X es un grupo saliente, por

85

ejemplo, halógeno, mesilato, o tosilato, R_5 es como se definió anteriormente en la Fórmula I, por ejemplo, bajo condiciones básicas, por ejemplo:



Métodos para Utilizar los Compuestos de la Invención

10 Los Compuestos de la Invención, cualquiera de los compuestos descritos aquí, por ejemplo, cualquiera de los Compuestos de la Fórmula I-A, I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal, son útiles en el tratamiento de enfermedades

15 caracterizadas por la disrupción o daño a trayectorias mediadas por cAMP y cGMP, por ejemplo, como resultado de la expresión incrementada de PDE1 o expresión reducida de cAMP y cGMP debido a la inhibición o niveles reducidos de inductores de síntesis de nucleótido cíclico, tal como dopamina y óxido nítrico (NO). Al

20 prevenir la degradación de cAMP y cGMP a través de PDE1B, incrementando así los niveles intracelulares de cAMP y cGMP, los Compuestos de la Invención potencian la actividad de inductores de síntesis de nucleótido cíclico.

25 La invención proporciona métodos para el tratamiento de cualquiera de una o más de las siguientes condiciones:

76

- 5 (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;
- 10 (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;
- 15 (iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, incluyendo enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y disfunción sexual;
- (iv) Trastornos respiratorios e inflamatorios, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias;
- 20 (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
- 25 (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 1.1-1.84, en forma libre, sal o profármaco 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-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición que los comprende, 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 ó 1.1-0; 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
 5 serotonina selectivos (incluyendo fluoxetina y sertralina); y/o (d) gama-hidroxibutirato (GHB),

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
 10 narcolepsia, como se describió aquí anteriormente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, o cualquiera de la Fórmula 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como un único agente terapéutico o usarse en combinación para la co-
 15 administración 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 administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención,
 20 por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.84, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad del mismo. La invención también proporciona métodos de tratamiento como se describe aquí, que comprenden administrar una
 25 cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula

II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la invención además proporciona métodos para el tratamiento o profilaxis de una condición que puede ser aliviada al mejorar la
5 señalización de progesterona, que comprende administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.84, en forma libre, de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad de esto. En
10 otro aspecto, la invención proporciona métodos de tratamiento como se describe aquí, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 2.1-2.13, en forma libre o de sal
15 farmacéuticamente aceptable. La enfermedad o condición que puede ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona incluye, pero no se limita a, disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo, amenorrea de ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas de menopausia, hipotiroidismo), síndrome pre-menstrual,
20 parto prematuro, infertilidad, por ejemplo, infertilidad debido a abortos repetidos, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, e hipotiroidismo. Por ejemplo, al mejorar la señalización de progesterona, los inhibidores
25 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 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 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-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.84, 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),

5 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-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también proporciona un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido, que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.84, suficiente para
15 inhibir la actividad de PDE1B. La invención además proporciona un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B o cualquiera de 2.1-2.13, en
20 forma libre o de sal.

La invención también proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con PDE1, especialmente relacionado con PDE1B, un trastorno de la trayectoria de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, o trastornos que pueden ser aliviados al
25 mejorar la trayectoria de señalización de progesterona en un

92

paciente con la necesidad de esto, que comprende administrar al
paciente una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención, por
ejemplo, Fórmula I, por ejemplo, Fórmula I-A o I-B o cualquiera de
1.1-1.84, que inhibe PDE1B, en donde la actividad de PDE1B modula
5 la fosforilación de DARPP-32 y/o el receptor GluR1 AMPA.
Similarmente, la invención proporciona un método para tratar un
trastorno relacionada con PDE1, especialmente relacionado con
PDE1B, un trastorno de la trayectoria de señalización intracelular del
receptor de dopamina D1, o trastornos que pueden ser aliviados al
10 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 Fórmula II, por
ejemplo, II-A o II-B o cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal
farmacéuticamente aceptable.

15 "El Compuesto de la Invención" denominado anteriormente,
incluye un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo,
cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por
ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal
farmacéuticamente aceptable.

20 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
terapéuticamente efectiva de un Inhibidor de fosfodiesterasa de tipo I
(PDE1) de la Invención, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I-
25 A o I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la

Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, 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
5 terapia sistémica. La terapia 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
10 de PDE1; por ejemplo, una solución oftálmica, suspensión, crema o ungüento comprendiendo un inhibidor de PDE1 de la invención, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal
15 oftalmológicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable.

De manera opcional, el inhibidor de PDE1 puede ser administrado secuencial o simultáneamente con un segundo fármaco útil para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada.
20 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 consiguiente, una cantidad de sub-umbral (es decir, una cantidad por abajo del nivel necesario para eficacia como una monoterapia) puede
25 ser considerada terapéuticamente efectiva y también puede ser

denominada alternativamente como una cantidad efectiva. En realidad, una ventaja de administrar diferentes agentes con 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 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 cantidad efectiva, por ejemplo, una cantidad de sub-umbral, de un Inhibidor de PDE1 de la Invención, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, 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 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 agente conocido para reducir la presión intraocular concomitante,

95

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.

5 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
10 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,
15 por ejemplo:

1. Análogos de prostaglandina tales como lantanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan), los cuales incrementan el flujo de salida uveoescleral del humor acuoso. Bimatoprost también incrementa el flujo de salida trabecular.
- 20 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),
25 los cuales trabajan mediante un doble mecanismo,

disminuyendo la producción acuosa e incrementando el flujo de salida uveo-escleral.

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 la trayectoria de flujo de salida uveoescleral, probablemente a través de la acción de un β_2 -agonista.
5. Agentes mióticos (parasimpatomiméticos) como pilocarpina 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
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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 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 las 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 maniacos agudos

y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Inhibidor de fosfodiesterasa-1 (PDE1) de la Invención, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la
5 Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, 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 de tratamiento o profilaxis anteriores como un único agente
10 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,
15 que comprende administrar simultánea, secuencial o contemporáneamente administrar cantidades terapéuticamente efectivas de:

(i) un Inhibidor de PDE1 de la Invención, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo, cualquiera de
20 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y

(ii) un anti-psicótico, por ejemplo:

Anti-psicóticos típicos, por ejemplo,

25 Butirofenonas, por ejemplo, Haloperidol (Haldol, Serenace),

100

Droperidol (Droleptan);
Fenotiazinas, por ejemplo, Clorpromazina (Torazina, Largactil),
Flufenazina (Prolixin), Perfenazina (Trilafon), Proclorperazina
(Compazina), Tioridazina (Mellaril, Melleril), Trifluoperazina
5 (Stelazina), Mesoridazina, Periciazina, Promazina,
Triflupromazina (Vesprin), Levomepromazina (Nozinan),
Prometazina (Phenergan), Pimozide (Orap);
Tioxantenos, por ejemplo, Clorprotixeno, Flupentixol (Depixol,
Fluanxol), Tiotixeno (Navane), Zuclopentixol (Clopixol,
10 Acuphase);

Anti-psicóticos atípicos, por ejemplo:
Clozapina (Clozaril), Olanzapina (Zyprexa), Risperidona
(Risperdal), Quetiapina (Seroquel), Ziprasidona (Geodon),
Amisulprida (Solian), Paliperidona (Invega), Aripiprazol
15 (Abilify), Bifeprunox; norclozapina,

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
20 esquizofrenia.

Los Compuestos de la Invención, por ejemplo, un Compuesto de
la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o un
Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-
2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, son
25 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 alargar o mejorara el crecimiento de las pestañas al administrar una
5 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, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por
10 ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, al ojo de un paciente con la necesidad de esto.

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de daño cerebral traumático, que
15 comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B, por ejemplo, cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto. El daño cerebral
20 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
25 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, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para usarse como un fármaco, por ejemplo, para usarse en cualquier tratamiento o en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se estableció aquí anteriormente,

- (ii) el uso de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, 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, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (iv) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usarse en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición como se estableció aquí anteriormente.

Por lo tanto, la invención proporciona el uso de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o un Compuesto de la Invención en una forma de composición

104

farmacéutica, para la elaboración de un medicamento para el
tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes
enfermedades: enfermedad de Parkinson, piernas inquietas,
temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad de
5 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
de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psico-estimulantes,
10 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
autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual, amenorrea por
15 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 o carcinoma endometrial
20 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
de dopamina D1 reducida; y/o cualquier enfermedad o condición que
25 pueda ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona.

(0.5)

La invención también proporciona el uso de un Compuesto de la Invención, por ejemplo un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.84, o un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B, por ejemplo, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento 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 desorganizado, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manía, tal como episodios maniacos agudos y trastorno bipolar,
- c) daño cerebral traumático.

Las palabras "tratamiento" y "tratar" se entiende, por consiguiente, que abarcan la profilaxis y tratamiento o alivio de 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.

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 modalidad, la invención abarca no seres humanos. En otra modalidad, el término abarca un ser humano.

5 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.

Los Compuestos de la Invención son en particular útiles para el tratamiento de enfermedad de Parkinson, narcolepsia y disfunción
10 sexual femenina.

Los Compuestos de la Invención, por ejemplo, Fórmula I-A o I-B o cualquiera de 1.1-1.84 ó II-A o II-B, cualquiera de 2.1-2.13, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable pueden ser utilizados como un único agente terapéutico, pero también pueden
15 ser utilizados en 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,
20 tales como auxiliares 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
25 como se describe aquí, también pueden ser administrados en

107

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.

5 Las dosis empleadas para practicar la presente invención, por 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
10 de cualquier ruta adecuada, incluyendo oral, parenteral, 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
15 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
20 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
25 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
5 incluir tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, y similares.

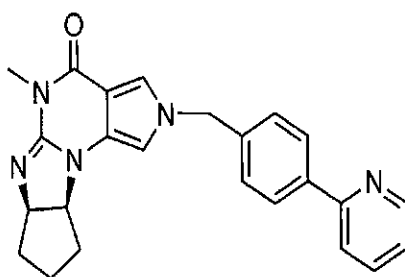
EJEMPLOS

Los métodos sintéticos para varios Compuestos de la Presente Invención se ilustran más adelante. Se pueden hacer otros
10 compuestos de la Invención y sus sales utilizando los métodos como los similarmente descritos a continuación y/o a través de métodos similares a aquellos generalmente descritos en la descripción detallada y a través de métodos conocidos en la técnica química.

15 EJEMPLO 1

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

20



**1) 2-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentilamino)-3-metilpirimidin-
4(3H)-ona**

25

Se disolvió 3-Metiluracil (12.6 mg, 0.1 mmoles) en 0.5 ml de

DMF, y después se agregó BOP (71 mg, 0.16 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos minutos, después se agregó sal de clorhidrato de (1R, 2R)-(-)-2-hidrox ciclopentilamina (22 mg, 0.16 mmoles), seguido por DBU (51 μ L, 3.4 mmoles). La
5 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar el producto puro (16 mg, rendimiento 76%). MS (ESI) m/z 210.1 $[M+H]^+$.

10 **2) (3aS,8aR)-7-Metil-1,2,3,3a,7,8a-hexahidro-3b,7,8-triaza-ciclopenta[a]inden-6-ona**

A una solución de 2-((1R,2R)-2-hidrox ciclopentilamino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona (130 mg, 0.62 mmol) en THF anhidro (2 ml) se agregó trifenilfosfina (163 mg, 0.62 mmoles). Después de cinco
15 minutos, se agregó azodicarboxilato de dietilo (DEAD, 0.45 ml, 0.93 mmoles) en tolueno, gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió bajo vacío, el residuo se trató con 0.02 N HCl (40 ml). El precipitado se filtró, y el filtrado se lavó con CH_2Cl_2 . La fase acuosa se evaporó a sequedad
20 bajo alto vacío para dar el producto como sólidos (108 mg, rendimiento 92%), el cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 192.1 $[M+H]^+$.

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

25 Se suspendió hidruro de sodio (95%, 112 mg, 4.44 mmoles) en

10

3 ml de THF anhidro, y después se agregó gota a gota una mezcla de (3aS,8aR)-7-metil-1,2,3,3a,7,8a-hexahidro-3b,7,8-triaza-ciclopenta-
[a]inden-6-ona (283 mg, 1.48 mmoles) y isocianuro de p-
toluensulfonilmetilo (97%, 347 mg, 1.77 mmoles) en 5 ml de THF
5 anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una
hora, y después se extinguió con agua. La mezcla se extrajo con
CH₂Cl₂ (5 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con
salmuera, y después se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de la
filtración, el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida
10 para dar el producto crudo (320 mg, rendimiento 94%) como sólidos
de color café, el cual se utilizó para la siguiente reacción sin
purificación adicional. MS (ESI) m/z 231.1 [M+H]⁺.

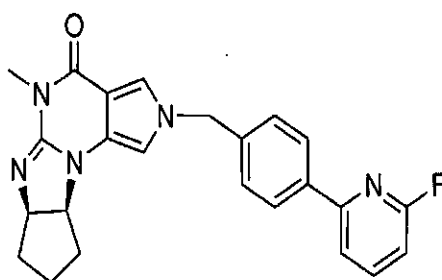
4) (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-((4-Piridin-
15 2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-
4(2H)-ona

Una suspensión de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-
ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (140 mg,
0.61 mmoles), 2-(4-(clorometil)fenil)piridina (0.12 g, 0.61 mmoles) y
20 carbonato de cesio (400 mg, 1.22 mmoles) en DMF anhidra se agitó a
temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través
de un microfiltro de 0.2 µL. El filtrado se purificó a través de una
HPLC de semi-preparación para dar 41 mg del producto crudo como
sólidos blanquecinos. MS (ESI) m/z 398.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2:

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

5

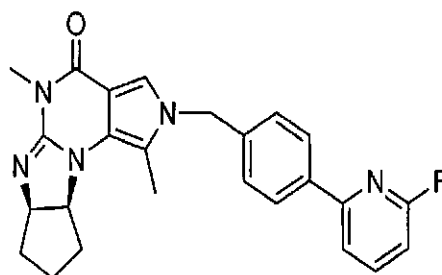


El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al
 10 **EJEMPLO 1** en donde 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina se
 utilizó en el paso 4 en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS
 (ESI) m/z 416.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3:

15 (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-1,5-dimetil-2-(4-(6-
 fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-
 e]pirimidin-4(2H)-ona

20



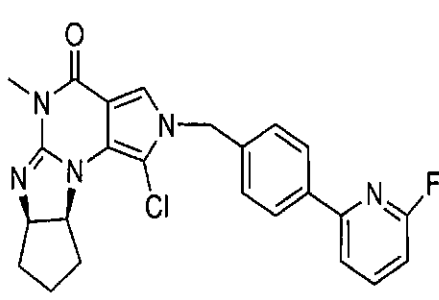
El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al
EJEMPLO 1 en donde 1-(1-isocianoetilsulfonil)-4-metilbenceno se
 25 utilizó en el paso 3 en lugar de isocianuro de p-toluensulfonilmetilo,

y 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina se utilizó en el paso 4 en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS (ESI) m/z 416.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4:

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

10

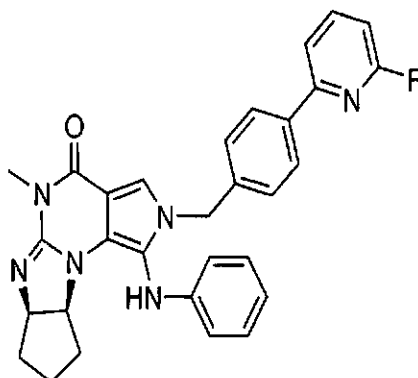


Se disolvió (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]-
 15 pirimidin-4(2H)-ona (38 mg, 0.082 mmoles) en una mezcla de CCl₄ y DMF (8/1, v/v). La solución se enfrió a 0°C, y después se agregó gota a gota una solución de N-clorosuccinimida (10.9 mg, 0.082 mmoles) en CCl₄ y DMF (8/1, v/v). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Los solventes se
 20 removieron bajo vacío, y el residuo se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar el producto puro como sólidos blanquecinos (16.5 mg, rendimiento 45%). MS (ESI) m/z 450.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5:

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

5



10

Se disolvió (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-1-cloro-5-metil-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona cruda (aprox. 0.03 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro, y después se agregó ácido tricloroacético (5.2 mg, 15 0.03 mmoles), seguido por anilina (5.8 uL, 0.06 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un instrumento de microondas Biotage a 100°C durante 2 horas. La mezcla se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar 2.2 mg del producto como sólidos. MS (ESI) m/z 507.2 [M+H]⁺.

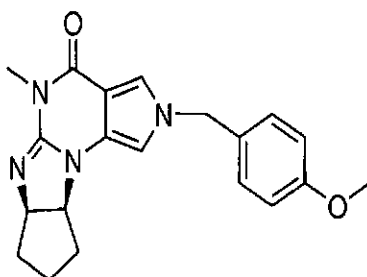
20

25

Ejemplo 6:

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

5

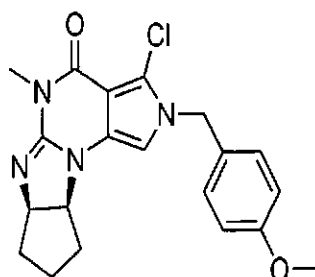


El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al
EJEMPLO 1 en donde se utilizó 1-(clorometil)-4-metoxibenceno en el
10 paso 4 en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS (ESI) m/z 351.2
[M+H]⁺.

Ejemplo 7:

**(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-(4-metoxi-
15 bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-
ona**

20



Se agregó gota a gota 1.0M LiHMDS en THF (4.2 ml, 4.2
mmoles) a una solución de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-
metil-2-(4-metoxi-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-
e]pirimidin-4(2H)-ona (500 mg, 1.4 mmoles) y hexacloroetano (1.69
25 g, 7.13 mmoles) a temperatura ambiente bajo argón. Después de 30

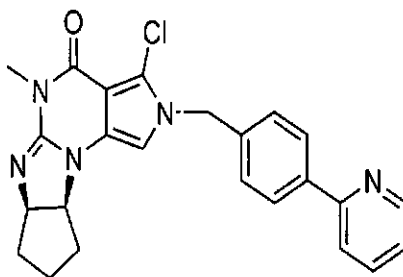
minutos, la mezcla se extinguió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C, y después se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracciones con cloruro de metileno. La fase orgánica recogida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea de gel de sílice para dar 165 mg del producto crudo como un sólido de color blanco (rendimiento: 30%). MS (ESI) m/z 385.2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 8:

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

15



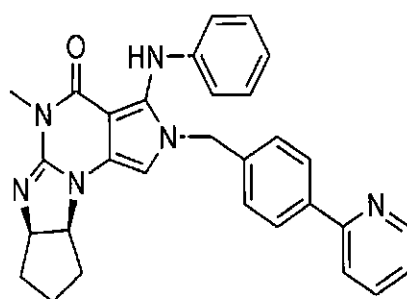
A una solución de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-(4-metoxi-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (95 mg, 0.25 mmoles) en CH₂Cl₂ se agregó lentamente TFA y ácido trifluorometansulfónico (TFMSA). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes y TFA se removieron bajo presión reducida. El residuo se neutralizó y se disolvió en DMF, y después se purificó a través de una HPLC de

25

semi-preparación para dar 77 mg de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. Una suspensión de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (79 mg, 0.3 mmoles), 2-(4-(clorometil)fenil)piridina (61 mg, 0.3 mmoles) y carbonato de cesio (192 mg, 0.6 mmoles) en DMF anhidra se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de un microfiltro de 0.2 μ L. El filtrado se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar el producto puro. MS (ESI) m/z 432.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 9:

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



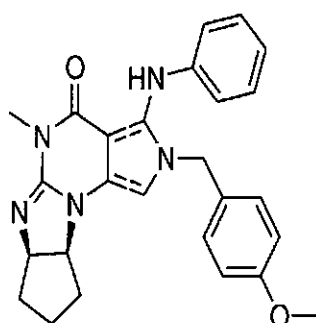
Se colocó (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (5.6 mg, 0.013 mmoles) en un tubo de microondas Biotage, y después se agregó anilina (0.2 ml). La mezcla

se calentó a 150 °C durante una hora. La mezcla se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar el producto. MS (ESI) m/z 489.3 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 10:**

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-metoxi-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona

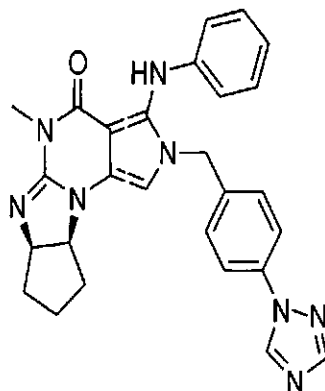
10



El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al
15 **EJEMPLO 9** en donde se utilizó (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-(4-metoxi-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS
20 (ESI) m/z 442.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11:

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona
25



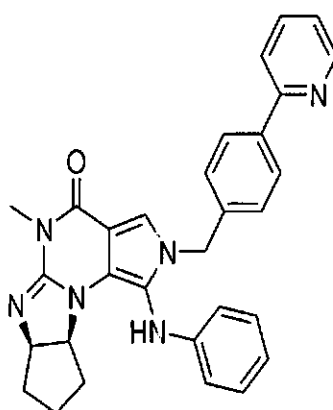
5

El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 9** en donde se utilizó (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-bencil)-ciclopent[4,5]-imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS (ESI) m/z 479.3 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 12:**

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

20



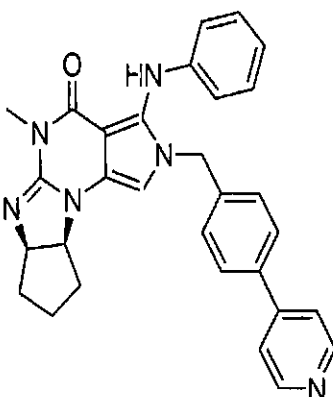
25

El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al

EJEMPLO 9 en donde se utilizó (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-1-cloro-2-(4-(piridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS (ESI) m/z 489.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 13:

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

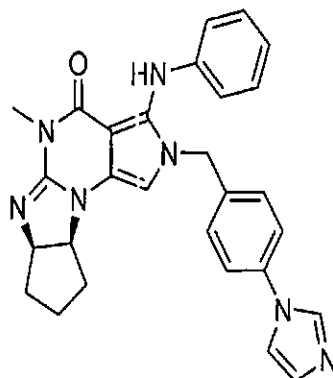


El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 9** en donde se utilizó (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-cloro-2-(4-(piridin-4-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS (ESI) m/z 489.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14:

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

5



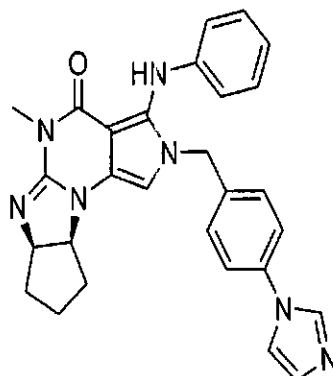
10 El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 9** en donde se utilizó (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-cloro-2-(4-(1H-imidazol-1-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-3-cloro-5-metil-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS
15 (ESI) m/z 478.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 15:

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

20

25



Se disolvieron (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirrolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (20 mg, 0.05 mmoles) y disulfuro de fenilo (22 mg, 0.10 mmoles) en 400 μ L de THF anhidro, y después se agregó gota a gota
5 1.0 M LiHMDS en THF (150 μ L, 0.15 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se extinguió con una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con DMF, y después se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar el producto puro como un sólido de color
10 amarillo pálido. MS (ESI) m/z 506.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

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

15 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
20 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'-
25 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
5 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
10 une a IMAP, produce un gran incremento en la polarización de

fluorescencia (Δmp). La inhibición de fosfodiesterasa, por lo tanto,

se detecta como una disminución en Δmp .

Ensayo de Enzima

15 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 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. St. Louis, MO) con glicerol al 50% a 2.5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 5 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 10 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.

15 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 20 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 25 lector de microplaca de multimodo Envision (PerkinElmer, Shelton,

CT) para medir la polarización de fluorescencia (Δmp).

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

Se determinaron los valores de IC_{50} midiendo la actividad de la
5 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 Δmp , lo cual permite que los valores

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

10 Los Compuestos de la Invención se seleccionan y se prueban
en este ensayo para mostrar la actividad inhibidora de PDE1. Los
compuestos ejemplificados de la invención en general tienen valores
de IC_{50} de 100 μM , algunos menos de 10 μM , algunos menos de
500 nM, algunos menos de 10 nM, algunos contra PDE1A. Los

Ejemplos 1, 3, y 5 generalmente tienen valores de IC_{50} de aproximadamente o menos de 10 μM , algunos menos de 500 nM, algunos menos de 10 nM, en particular contra PDE1A.

5 Ejemplo 17

Efecto inhibidor de PDE1 en la respuesta sexual en ratas hembra

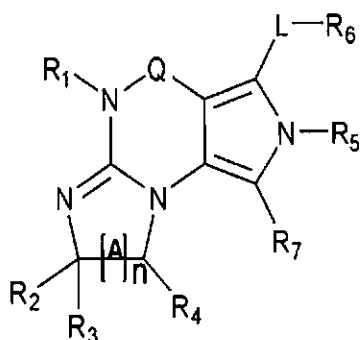
El efecto de los inhibidores de PDE1 en la Respuesta de Lordosis en ratas hembra se midió como se describe por Mani, et al., Science (2000) 287: 1053. Las ratas ovariectomizadas y con cánula, de tipo silvestre, se iniciaron con 2 μg de estrógeno, seguido, 24 horas después, por inyección intracerebroventricular (icv) de progesterona (2 μg), 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 ($LQ = \text{número de lordosis}/10 \text{ montas} \times 100$).

REIVINDICACIONES

1. Una 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina opcionalmente
 5 substituida ó 4,5,7,8,9-pentahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-pirimido[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina, en forma libre o de sal.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B:

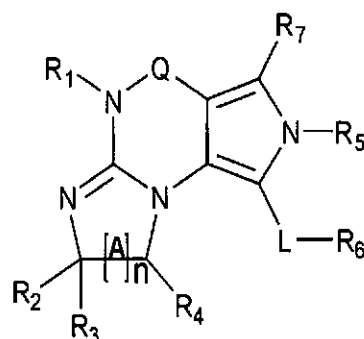
10



15

Fórmula II-A

O



Fórmula II-B

en donde

- (i) Q es C(=O); C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-, -S-, -S(O)- o -S(O₂)-;
- (iii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- (iv) R₄ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo) y R₂ y R₃ son independientemente,

25

H

123

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxí (por ejemplo, R_2 y R_3 ambos son metilo, o R_2 es H y R_3 es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

arilo,

heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;

o

R_2 es H y R_3 y R_4 juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno

(pref. en donde R_3 y R_4 juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R_3 y R_4 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

o

(v) R_5 es

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

D es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace individual, alquilileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por

ejemplo, piridileno);

F es

H,

arilo (por ejemplo, fenilo),

5 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino, triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),

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

10 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),

-C(O)-R₁₅,

-N(R₁₆)(R₁₇), o

15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o morfolinilo);

20 en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
25 ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de 1 a 4 átomos

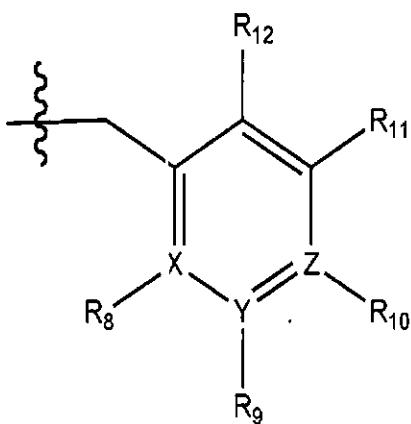
de carbono (por ejemplo, metoxi), hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo),

5 por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo sustituido con uno o más de halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4
10 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo, fenilo, sustituido con uno o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es
15 un heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o

b) un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono;

c) unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la Fórmula II-A o II-B y es una porción de la Fórmula A

5



Fórmula A

10

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,

15

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo)
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo
metoxi),

20

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno,
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno
(por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),

25

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo o pirid-4-ilo), o tiadiazolilo (por
ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo (por

13)

ejemplo, imidazol-1-ilo), triazolilo (por
ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo,
arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
5 heteroarilcarbonilo, o
alcoxicarbonilo;
en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo está independiente,
opcionalmente substituido con uno o más de
10 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono, -SH o un arilo o heteroarilo
15 adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo),
siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
o R₁₀, respectivamente, no esté presente;

(vi) R₆ es

H,
20 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,
ciclopentilo o ciclohexilo),
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por
25 ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),

arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
5 cuando L es un enlace individual, -CH₂-, -N(H)-, -S-,
-S(o)-, O S(O₂)-, en donde el arilo o heteroarilo están
opcionalmente substituidos con uno o más de alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1
10 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
hidroxi, carboxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un
arilo, heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o
piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;
o R₆ es
15 H,
arilamino (por ejemplo, fenilamino),
heteroarilamino,
N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,
N,N-diarilamino,
20 N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino
(por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),
o
-N(R₁₈)(R₁₉),
Cuando L es un doble enlace o -CH₂-,
25 (vii) en donde el arilo y heteroarilo son opcionalmente

5 substituido con uno o más de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

10 (viii) R_7 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo), halógeno (por ejemplo, Cl), $-N(R_{18})(R_{19})$, hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

(ix) $n = 0$ o 1 ;

15 (x) cuando $n=1$, **A** es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde R_{13} y R_{14} , son independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o R_{14} puede formar un puente con R_2 o R_4 ;

20 (xi) R_{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-OH$ o $-O$ alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_3$)

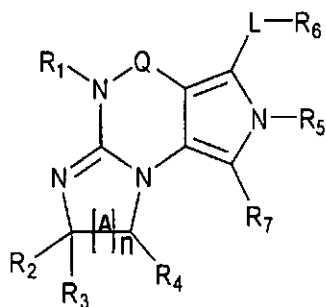
(xii) R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

25 (xiii) R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo,

- isobutilo), cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, ciclohexilo o ciclopentilo), heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo), arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, piridilo), en donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), carboxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo adicional, heteroarilo (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (xiv) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno;

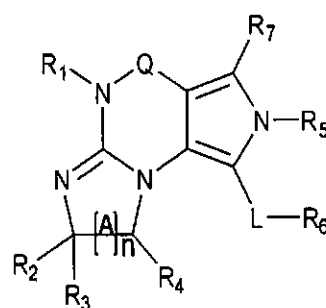
en forma libre o de sal.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un Compuesto de la Fórmula I-A o I-B:



Fórmula I-A

O



Fórmula I-B

en donde

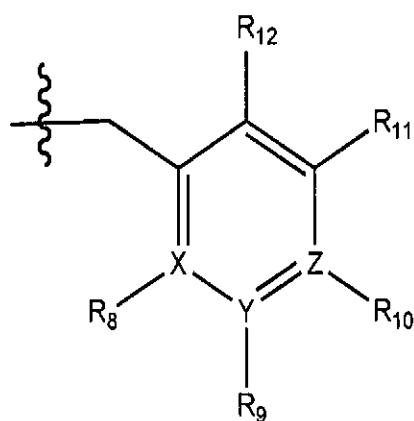
- (i) Q es C(=O), C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-, -S-, -S(O)- o -S(O₂)-;
- 5 (iii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- (iv) R₄ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R₂ y R₃ son independientemente, H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente substituido con halo o hidroxí (por
- 10 ejemplo, R₂ y R₃ ambos son metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi, o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- o
- 15 R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno (pref. en donde R₃ y R₄ juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R₃ y R₄ tienen las configuraciones R y S, respectivamente);
- 20 (v) R₅ es
- d) -D-E-F, en donde:
- D es alquilenó de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);
- E es un enlace individual, alquínileno de 2 a 4
- 25 átomos de carbono (por ejemplo, -C≡C-), arileno

(por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

5 F es H, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino, triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo), halo (por ejemplo, F, Br, Cl), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), $-C(O)-R_{16}$, $-N(R_{16})(R_{17})$, o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno
10 opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o morfolinilo);

15 en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
20 ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-
25 dicloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de

carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
 5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo,
 fenilo, substituido con uno o más de halo (por
 ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es a
 heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
 (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente
 substituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o
 b) un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo,
 substituido con haloalquilo;
 c) unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la
 Fórmula I-A p I-B y es una porción de la Fórmula A



Fórmula A

en donde X, Y, y Z son independientemente, N o C,
 y R_8 , R_9 , R_{11} y R_{12} son independientemente H o
 halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R_{10} es halógeno,
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de
 3 a 7 átomos de nitrógeno, haloalquilo de 1 a 4

átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo,
piridilo (por ejemplo pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (por
ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo,
5 tetrazolilo, arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
heteroarilcarbonilo, o alcoxycarbonilo; siempre que
cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉, o R₁₀,
respectivamente, no esté presente;

10 (vi) R₆ es
H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno (por ejemplo,
ciclopentilo),
15 arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
arilamino (por ejemplo, fenilamino),
20 heteroarilamino,
N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,
N,N-diarilamino,
N-aril-N-(arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)amino
(por ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),
25 o

-N(R₁₈)(R₁₉);

en donde el arilo o heteroarilo es opcionalmente
substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F,
Cl), hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

5 (vii) R₇ es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno
(por ejemplo, Cl), -N(R₁₈)(R₁₉);

(viii) n = 0 ó 1;

(ix) cuando n=1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son
independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de
10 carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente
hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o
(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de
carbono;

(x) R₁₅ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de
15 1 a 4 átomos de carbono, -OH o -Oalquilo de 1 a 4
átomos de carbono (por ejemplo, -OCH₃)

(xi) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo de 1 a 4
átomos de carbono;

(xii) R₁₈ y R₁₉ son independientemente H, alquilo de 1 a 4
20 átomos de carbono o arilo (por ejemplo, fenilo) en donde
dicho arilo es opcionalmente substituido con uno o más de
halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-
fluorofenilo) o hidroxilo (por ejemplo, hidroxifenilo, por
ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo)

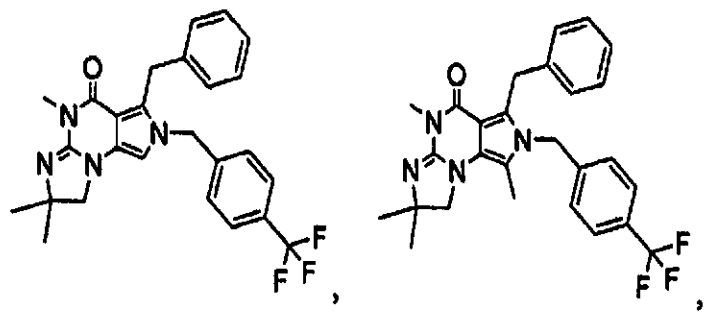
25 (xiii) R₂₀ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o

1140

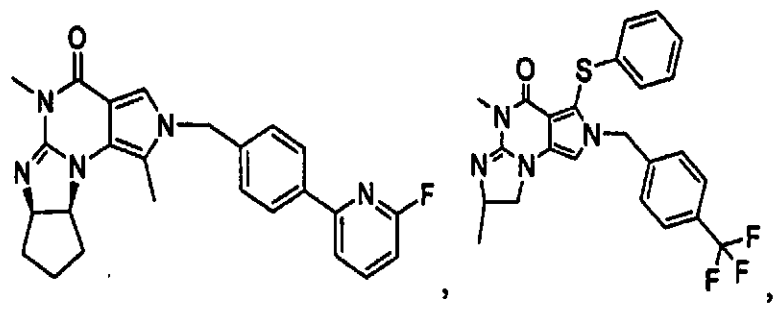
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno;
en forma libre o de sal.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 3,
seleccionado de cualquiera de lo siguiente:

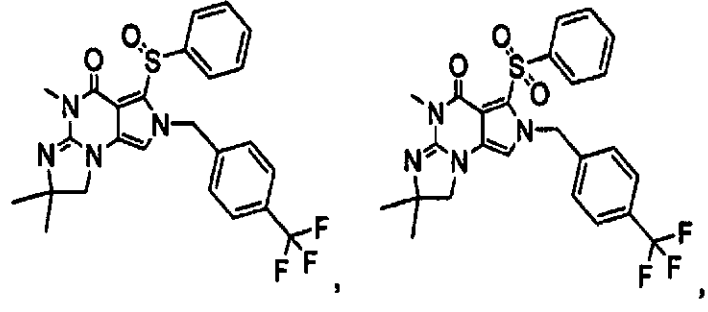
5



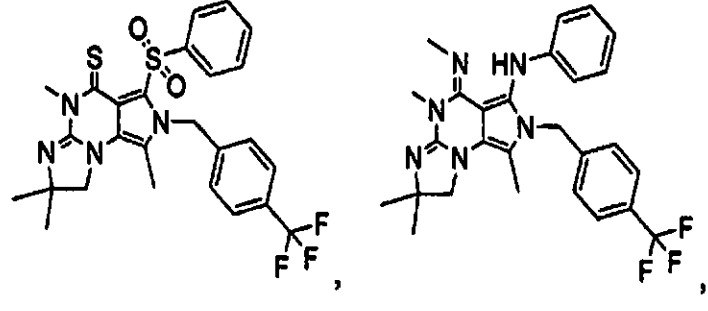
10



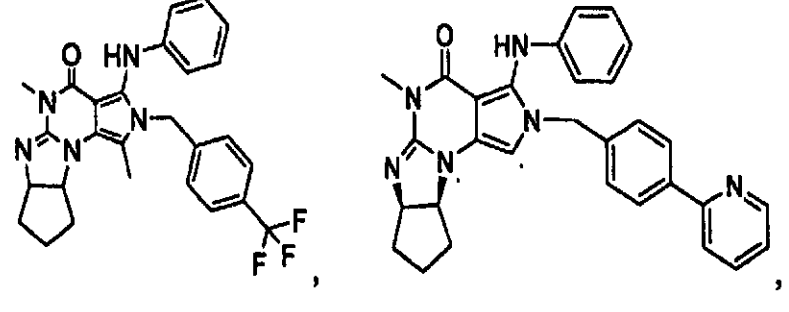
15



20

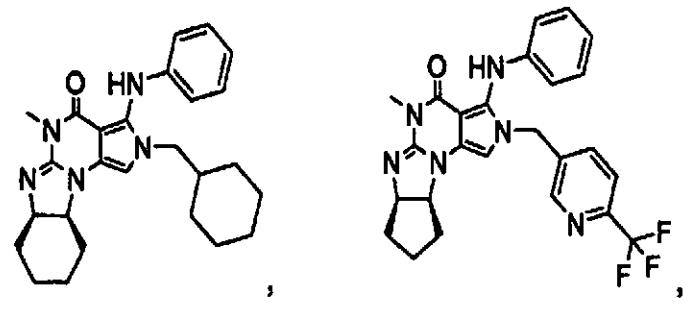


25

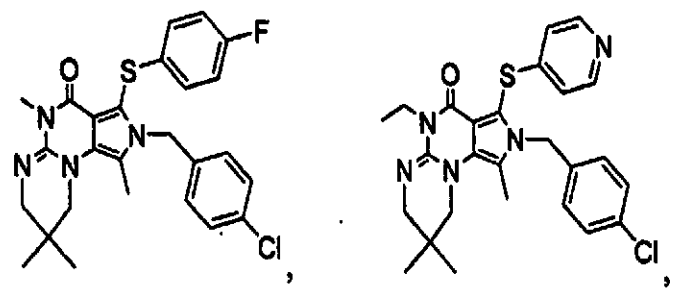


141

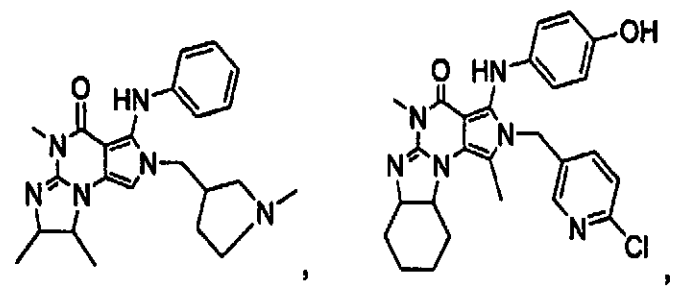
5



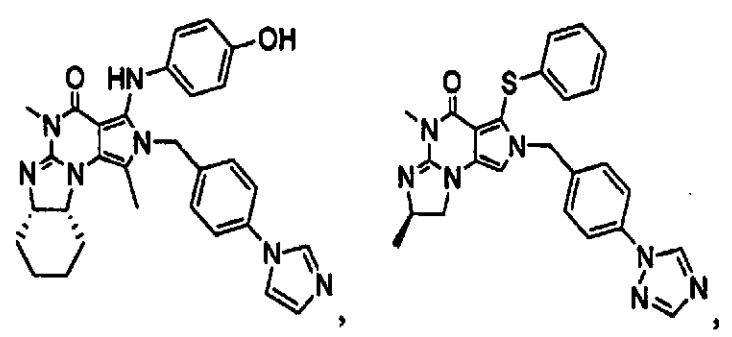
10



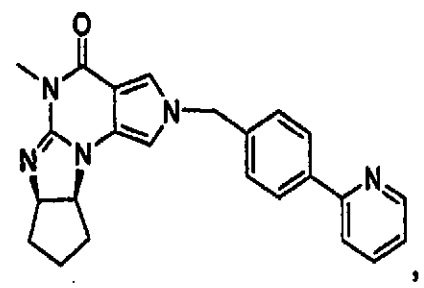
15



20

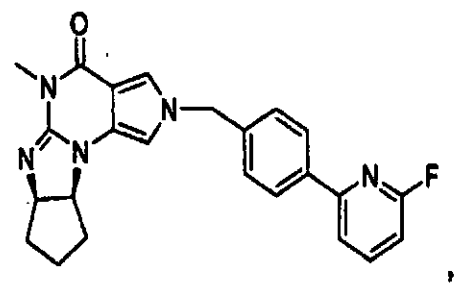


25

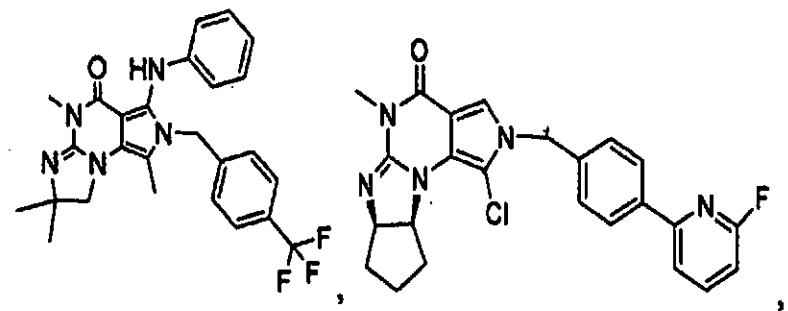


142

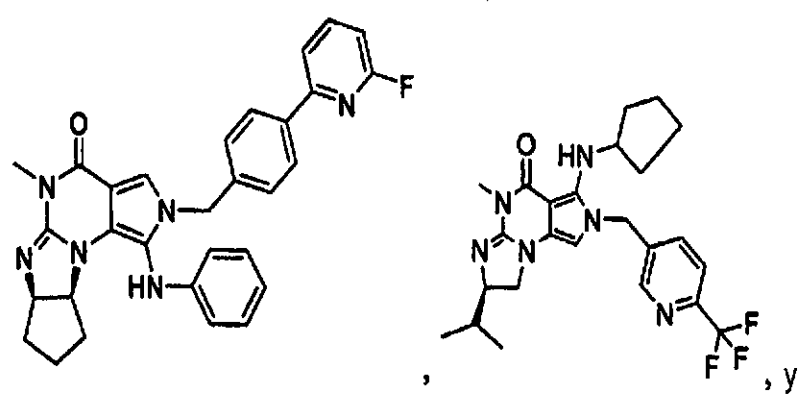
5



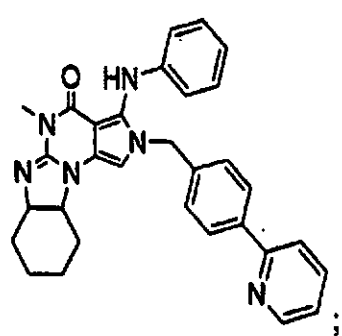
10



15



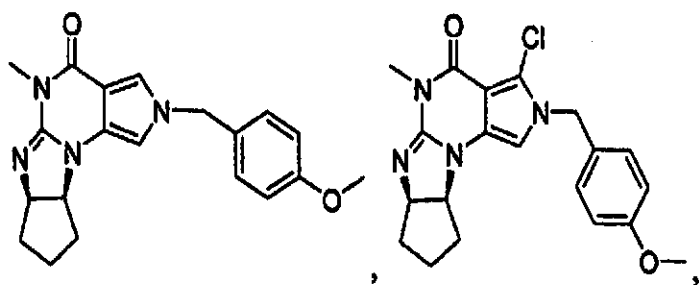
20



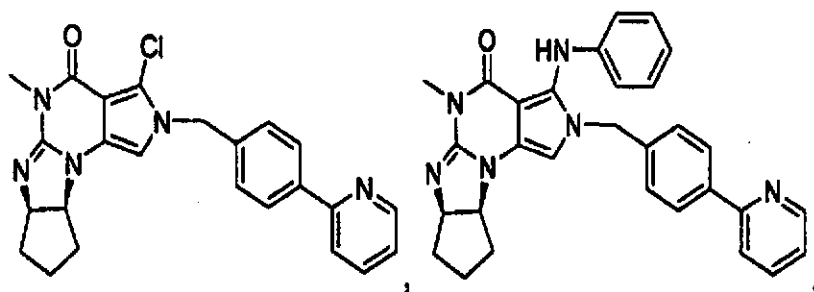
en forma libre o de sal.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 3, seleccionado de cualquiera de lo siguiente:

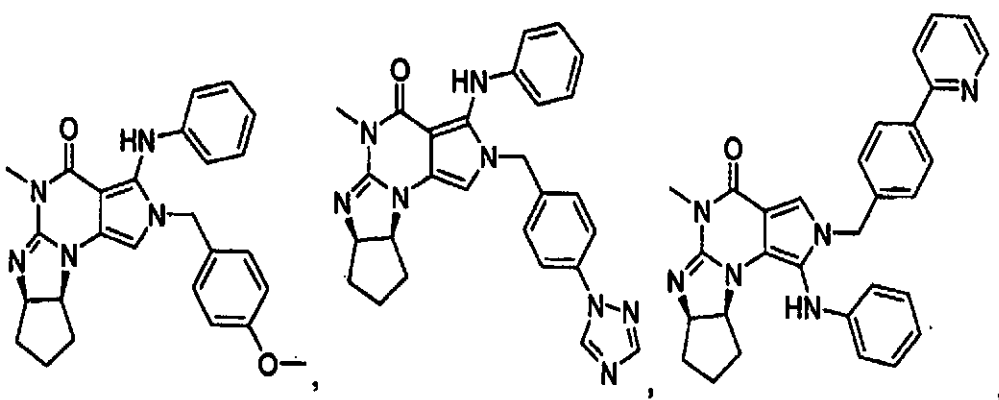
25



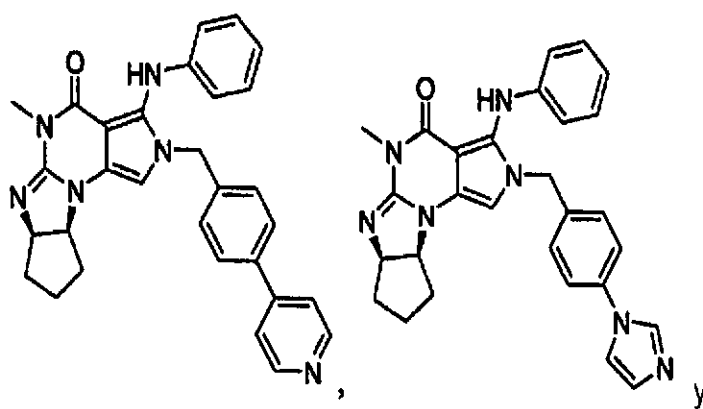
5



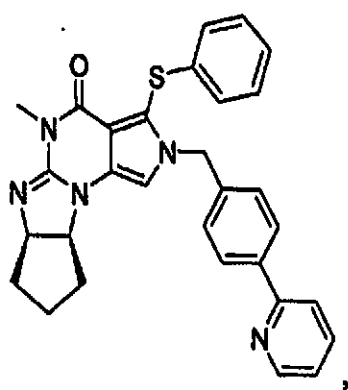
10



15



20



25

en forma libre o de sal.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la sal y los diluyentes o vehículo son oftálmicamente aceptables.

8. Un método para tratar cualquiera de las siguientes condiciones: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas
10 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
15 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
20 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
25 de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por

1245

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
5 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 1-4, o una composición
10 farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, a un paciente con la
necesidad de dicho tratamiento.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la
condición es la enfermedad de Parkinson.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la
15 condición es daño cognitivo.

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

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que
además comprende administrar un compuesto o compuestos
20 seleccionados de estimulantes del sistema nervioso central,
modafinil, antidepresivos, y gama hidroxibutirato, a un paciente con
la necesidad de esto.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde
dicha condición es disfunción sexual femenina.

25 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, que

146

además comprende administrar un compuesto o compuestos 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.

5 **15.** Un método para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada, que comprende la administración tópica de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente
10 compatible al ojo de un paciente con la necesidad de esto.

16. Un método para el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, 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
15 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto.

17. Un método para el tratamiento de daño cerebral
20 traumático, que comprende administrar, a un paciente con la necesidad de esto, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

18. Un método para alargar o mejorar el crecimiento de las
25 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 1-5, en forma libre o de sal.

- 5 **19.** El uso del Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes
- 10 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,
- 15 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
- 20 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,
- 25 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
5 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.

20. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de una enfermedad o condición seleccionada de:

15 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;

 daño traumático cerebral.

20 **21.** Una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usarse en el tratamiento de cualquier enfermedad o
25 condición seleccionada de:

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;

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
5 bipolar; y
daño cerebral traumático.

10

15

20

25

151

RESUMEN

Se describen compuestos 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina
5 opcionalmente substituida ó 4,5,7,8,9-pentahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-pirimido[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina o
Compuestos de la Fórmula (I), procedimientos para su producción, su
uso como farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los
comprenden.

10

15

20

152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/90 (2010.01)

USPC - 514/259.1

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: 514/259.1

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWest, USPTO database, Google, Google Patents
Search Terms Used: PDE1, PDE1A, PDE1B, Inhibitor, pyrrolo, pyrazolo pyrimidine, pyrimidinone, bicyclic, tricyclic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/133261 A2 (LI, et al.) 14 DECEMBER 2006 (14.12.2006); paras [0001]; [0008]; Examples 12, 20, 21	1-5
Y	US 2005/0113379 A1 (GE et al.) 26 MAY 2005 (26.05.2005); Compound XX; paras [0146] ? [0179]	1-5
A	US 5,202,328 A (DE LASZLO et al.) 13 April 1993 (13.04.1993); Abstract; col 2, lns 48-58; compound (b)	1-5
A	US 2003/0092908 A1 (PITTS et al.) 15 MAY 2003 (15.05.2003); paras [0012]; [0030];	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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

26 January 2010 (26.01.2010)

Date of mailing of the international search report

24 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

153

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US 09/06438
--

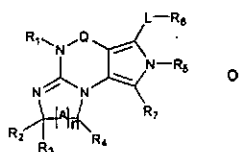
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐	Claims Nos.: because they relate to subject matter 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.: 6-21 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.

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/120,440 06/12/2008 US	(51) Int Cl: A01N 043/090 (71) Solicitante(s) INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (72) Inventor(es) PENG LI Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/07/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/12/2009 No. de solicitud PCT/US2009/006438	(87) Publicación internacional Fecha: 10/06/2010 N° publicación: WO 2010/065148 A1
(54) Título: COMPUESTOS ORGÁNICOS	

Reivindicación(es):

1. Una 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina opcionalmente substituída ó 4,5,7,8,9-pentahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo ó 4-imino)-2H-pirímido[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina, en forma libre o de sal.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un Compuesto de la Fórmula II-A o II-B;



Fórmula II-A

en donde

(i) Q es C(=O), C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
(ii) L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;
(iii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
(iv) R₄ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo) y R₂ y R₃ son independientemente, H

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo (por ejemplo, R₂ y R₃ ambos son metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo), arilo, heteroarilo.

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,
(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6
átomos de carbono; o

R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros:

Q

R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un puente di-, tri-, o tetrametileno

(pref. en donde R_3 y R_4 juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R_3 y R_4 tienen las configuraciones *R* y *S*, respectivamente);

Q

(v) R₅ es

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

D es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace individual, alquínico de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

Fes

H.

arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolilo,
triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-
1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),
halo (por ejemplo, F, Br, Cl).

haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),

$$-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{15},$$
$$-N(R_{16})(R_{17}), 0$$

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de nitrógeno opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-pirán-4-ilo, o morfolinilo);

en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), hidroxi, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o un arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo),

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059868

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. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			819.000.00	819.000.00
				\$819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081335-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:15:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

COW: 18419 - 841 - 002 - 1

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) 0513240

Junio 20 de 2011 - 18:48:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059918

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	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081335-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:15:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

COLO: 18419-841-002-1

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

158



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059919

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	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081335-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:15:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

COCO: 18419-441-002-1

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0061529

Bogotá D.C., Junio 24 de 2011 - 12:30:11

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	411768512	24/06/2011	23.720.000.00

*** 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. 11-081335-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:15:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

COLO: 18419-841-002-1

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 24 de 2011 - 12:30:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0061530

Bogotá D.C., Junio 24 de 2011 - 12:30:11

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	411768512	24/06/2011	23.720.000.00

*** 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. 11-081335- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:15:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

COLO: 18419-841-002-J

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 24 de 2011 - 12:30:24



No. 11-081335- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:15:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

- ☐ 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 081335
	Solicitud internacional	PCT/US2009/006438
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11 2074

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. 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.
2. 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) 

05 AGO. 2011.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11