

QF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081343-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:17:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-81343

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-81343

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.,

Pod...
06-07-2011

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-081343- -00000-0000
Fecha: 2011-08-29 16:17:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

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

1 SOLICITUD DE:			
☒ 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 <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Peng LI 3960 Broadway, New York, New York 10032, Estados Unidos de América 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. Hallin ZENG 3960 Broadway, New York, New York 10032, Estados Unidos de América		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/006439</u> Fecha: <u>07 de diciembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/065149 A1</u> Fecha: <u>10 de junio de 2010</u>		
6 Título (54)	<u>COMPUESTOS ORGÁNICOS</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>A01N 043/090</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>06 de diciembre de 2008</u>	<u>61/120.442</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-56701**Fecha:** 13 de junio de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-56726**Fecha:** 13 de junio de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-59815**Fecha:** 20 de junio de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-59889**Fecha:** 20 de junio de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-59890**Fecha:** 20 de junio de 2011

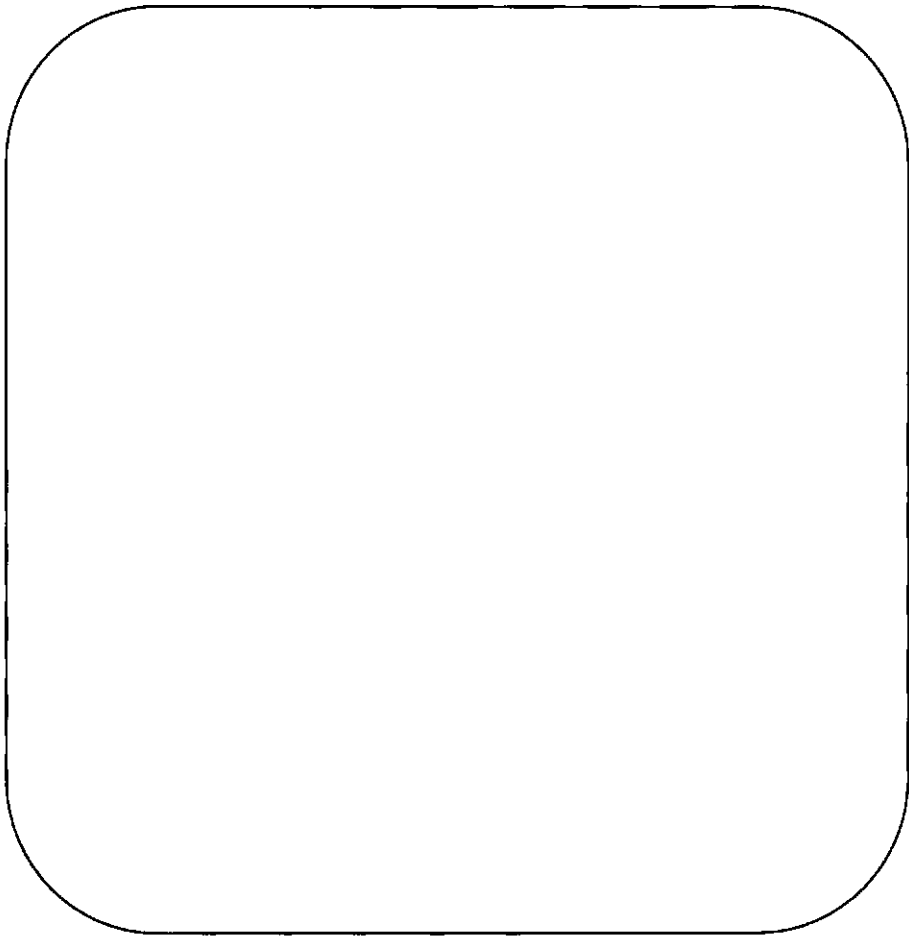
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$270.000.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 2010/065149 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/065149 A1

Descripción:

Páginas en español 82

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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



(10) International Publication Number
WO 2010/065149 A1

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

(21) International Application Number:
PCT/US2009/006439

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/120,442 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))

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Optionally substituted 3-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-7,8-dihydro-(1H or 2H)-imidazo[1,2-a]pyrazolo[4,3-c]pyrimidin-4(5H)-one or a substituted 3-(thio, sulfinyl or sulfonyl)-7,8,9-trihydro-(1H or 2H)-pyrimido[1,2-a]pyrazolo[4,3-c]pyrimidin-4(5H)-one compounds or Compounds of Formula (I), processes for their production, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions comprising them.

5



WO 2010/065149 A1

COMPUESTOS ORGANICOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reclama prioridad de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/120,442, presentada el 6 de Diciembre del 2008, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

CAMPO TECNICO

La presente invención se refiere a compuestos 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8-dihidro-(1*H* ó 2*H*)-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona o una 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-trihidro-(1*H* ó 2*H*)-
15 pirimido[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pyrimidin-4(5*H*)-ona substituida, por ejemplo, compuestos de la Fórmula I como se describe más adelante, procedimientos para su producción, su uso como farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que lo comprenden. De interés particular son compuestos novedosos útiles como inhibidores de
20 fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que involucran trastornos de la trayectoria intracelular del receptor de Dopamina D1, tales como la enfermedad de Parkinson, depresión, narcolepsia, daño a la función cognitiva, por ejemplo, esquizofrenia, o trastornos que pueden ser mejorados a
25 través de la mejora de la trayectoria de señalización de

247

progesterona, por ejemplo, disfunción sexual femenina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 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
10 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
15 PDE1B es predominantemente expresada en el cuerpo estriado,
circunvolución dentada, tracto olfativo y cerebelo, y su expresión se
correlaciona con regiones del cerebro teniendo altos niveles de
inervación dopaminérgica. Aunque PDE1B es principalmente
expresada en el sistema nervioso central, se puede detectar en el
20 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
25 señalización de cAMP y cGMP intracelular hidrolizando estos

nucleótidos cíclicos a sus 5'-monofosfatos inactivos respectivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDEs juegan un papel crítico en la mediación de la transducción de señal en células del cerebro, particularmente dentro de un área del cerebro conocida como los ganglios basales o cuerpo estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato de tipo NMDA y/o la activación del receptor de dopamina D2 da como resultado concentraciones incrementadas de calcio intracelular, conduciendo a la activación de efectores tales como cinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y calcineurina y a la activación de CaM-PDEs, dando como resultado niveles reducidos de cAMP y cGMP. La activación del receptor de dopamina D1, por otro lado, conduce a la activación de ciclasas de nucleótido, dando como resultado niveles incrementados de cAMP y cGMP. Estos nucleótidos cíclicos a su vez activan la proteína cinasa A (PKA; proteína cinasa dependiente de cAMP) y/o proteína cinasa G (PKG; proteína cinasa dependiente de cGMP) que fosforila corriente abajo los elementos de trayectoria de transducción de señal corriente abajo tales como DARPP-32 (dopamina y fosfoproteína regulada con cAMP) y proteína de unión de elemento responsable de cAMP (CREB). La DARPP-32 a su vez inhibe la actividad de proteína fosfatos-1 (PP-1), aumentando así el estado de fosforilación de proteínas de substrato tales como receptor de progesterona (PR), conduciendo a la inducción de respuestas fisiológicas. Estudios en roedores han sugerido que la inducción de la síntesis de cAMP y cGMP a través de la activación de receptor de dopamina D1 o

progesterona mejora la señalización de progesterona asociada con varias respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis asociada con receptividad en apareamiento en algunos roedores. Ver, Mani, et al., Science (2000) 287: 1053, los contenidos de la cual
5 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,
10 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
15 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
20 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
25 señalización intracelular de endorfina y trayectoria de señalización

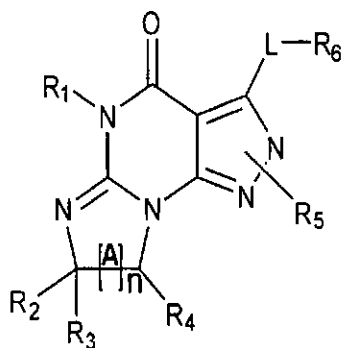
de progesterona. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debe actuar para potenciar el efecto de un agonista de dopamina D1 protegiendo cGMP y cAMP de la degradación, y debe similarmente inhibir las trayectorias de señalización del receptor de dopamina D2, inhibiendo la actividad de PDE1. La elevación de los niveles de calcio intracelular está enlazada a la muerte celular en numerosos trastornos, en particular, en enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, y de Huntington y en trastornos del sistema circulatorio que conducen a apoplejía e infarto al miocardio. Los inhibidores de PDE1, por lo tanto, son potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de la señalización de receptor de dopamina D1, tales como enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia y daño cognitivo. Los inhibidores de PDE1 también son útiles en enfermedades que 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 PDE1B.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención proporciona 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8-dihidro-(1H ó 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas

opcionalmente substituidas o una 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-trihidro-(1H ó 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona substituida, por ejemplo, (1 ó 2 y/ó 5)-substituida,, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

- (i) L es S, SO o SO₂;
- (ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) 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 (por ejemplo, metilo o 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, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi, (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R₂ y R₃ 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);

(iv) R_5 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, alquileno 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),

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),

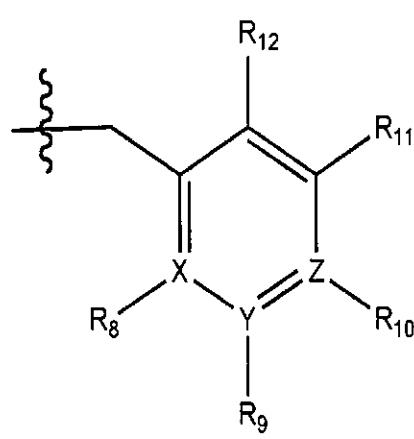
$-C(O)-R_{15}$,

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

$-S(O)_2R_{21}$ o

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
opcionalmente conteniendo por lo menos un
átomo seleccionado de un grupo que consiste
de N ó O (por ejemplo, ciclopentilo,
5 ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo,
pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2*H*-puran-4-ilo, o
morfolinilo);
en donde D, E y F son independientemente y
opcionalmente substituidos con uno o más
10 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),
15 por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo
substituido con uno o más 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-
dichloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos
20 de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-
ilo) o Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, 5-metilopirid-2-ilo), o F es arilo, por
ejemplo, fenilo, substituido con uno o más halo
(por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es un
25 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 a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo
de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula A



Fórmula A

en donde X, Y, y Z son independientemente, N o C,
y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o
halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R₁₀ es
halógeno,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
(por ejemplo pirrolidinilo o piperidinilo),
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,
tetrazolilo,

5 arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
heteroarilcarbonilo, o
alcoxicarbonilo,

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

preferiblemente R_{10} es fenilo, piridilo, piperidinilo o
pirrolidinilo opcionalmente substituido con los
substituyentes previamente definidos, por
ejemplo opcionalmente substituido con halo o
20 alquilo;

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

(v) R_6 es

H,

25 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,

metilo),
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo,
ciclopentilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
5 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-
ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
arilamino (por ejemplo, fenilamino),
10 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),
15 o
-N(R₁₈)(R₁₉);
en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente
substituido con uno o más halo (por ejemplo, F, Cl),
hidroxi o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, metoxi), por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo
20 o 4-fluorofenilo,

(vi) n = 0 ó 1;
(vii) cuando n=1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son
independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de
25 carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente

hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o R_{13} o R_{14} puede formar un puente con R_2 o R_4 ;

(viii) 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)

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

(x) R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxi (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo ó 2-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

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

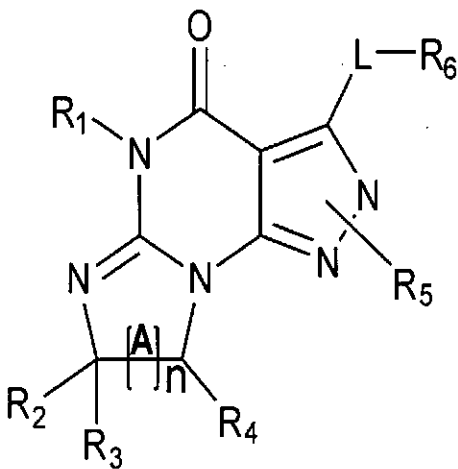
(xii) R_{21} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

en forma libre.

En otra modalidad, la invención proporciona un Compuesto de la

Fórmula I:

5



10

Fórmula I

en donde

- (i) L es S, SO ó SO₂;
- (ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- 15 (iii) 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 (por ejemplo, metilo o isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxí (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, o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 20 o
- 25 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);

5 (iv) R_5 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);

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

F es

15 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),

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

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

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

$-S(O)_2R_{21}$ o

25 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono

opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N ó O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, 5 pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o morfolinilo);

en donde D, E y F son independientemente y opcionalmente substituidos con uno o más

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

10 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

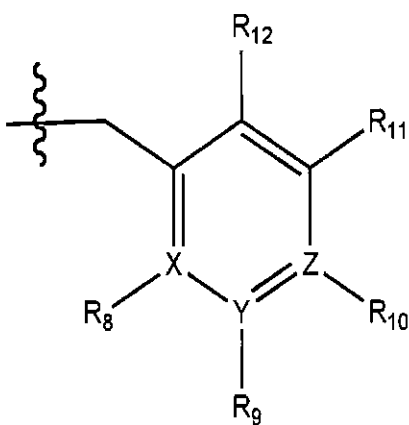
15 substituido con uno o más halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dichloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-

20 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 halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es un

25 heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente

- substituido con un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o
- b) un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo, substituido con haloalquilo;
- 5 c) unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I y es una porción de la Fórmula A

10



Fórmula A

15

20

25

en donde X, Y, y Z son independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R₁₀ es halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 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, tetrazolilo, arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo), alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo), heteroarilcarbonilo, o alcoxycarbonilo; siempre que

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

(v) R_6 es

H,

5 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
metilo),

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

arilo (por ejemplo, fenilo),

10 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-
ilo),

arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

15 heteroarilamino,

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

N,N-diarilamino,

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

20 ilmetil)amino), o

-N(R_{18})(R_{19});

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

hidroxi o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, metoxi), por ejemplo, R_6 es 4-hidroxifenilo

25

o 4-fluorofenilo,

- (vi) $n = 0$ ó 1 ;
- (vii) 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 o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (viii) 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, $-OCH_3$)
- (ix) R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (x) 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 está opcionalmente substituido con uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxí (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo ó 2-hidroxifenilo)
- (xi) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- (xii) R_{21} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

en forma libre o de sal.

La invención además proporciona compuestos de la Fórmula I

como sigue:

- 1.1 Fórmula I, en donde L es a S, SO o SO₂;
- 1.2 Fórmula I ó 1.1, en donde L es S;
- 1.3 Fórmula I ó 1.1, en donde L es -SO-;
- 5 1.4 Fórmula I ó 1.1, en donde L es -SO₂-;
- 1.5 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.4, en donde R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- 1.6 Fórmula 1.5, en donde R₁ es H;
- 1.7 Fórmula 1.5, en donde R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de
- 10 carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- 1.8 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.7, 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 (por ejemplo, metilo o
- 15 isopropilo) opcionalmente substituidos con halo o hidroxí (por ejemplo, R₂ y R₃ son ambos 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;
- 20 1.9 Fórmula 1.8, en donde R₂ o R₃ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo);
- 1.10 Fórmula 1.8, en donde R₂ o R₃ es H;
- 1.11 Fórmula 1.8, en donde R₂ o R₃ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo);
- 25 1.12 Fórmula 1.8, en donde R₂ o R₃ es metilo;

- 1.13 Fórmula 1.8, en donde R_2 o R_3 es isopropilo;
- 1.14 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.7, en donde 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,
5 por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R_3 y R_4
tienen las configuraciones R y S, respectivamente);
- 1.15 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.14, en donde R_5 es -D-E-
F;
- 1.16 Fórmula 1.15, en donde D es alquileno de 1 a 4 átomos
10 de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-
ileno);
- 1.17 Fórmula 1.16, en donde D es metileno;
- 1.18 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.17, en donde E es un
enlace individual, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono
15 (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o
heteroarileno (por ejemplo, piridileno);
- 1.19 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.17, en donde E es
arileno (por ejemplo, fenileno);
- 1.20 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.17, en donde E es
20 fenileno;
- 1.21 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.17, en donde E es
heteroarileno (por ejemplo, piridileno);
- 1.22 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.17, en donde E es
fenileno en donde F está para-substituido;
- 25 1.23 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.17, en donde E es

heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

1.24 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.17, en donde E es un enlace individual;

5 1.25 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.24, en donde F es 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), $-C(O)-R_{15}$, $-N(R_{16})(R_{17})$,
10 $-S(O)_2R_{21}$ o Cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N ó O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahidro-2H-piran-4-ilo, o
15 morfolinilo);

1.26 Fórmula 1.25, en donde F es haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo);

1.27 Fórmula 1.25, en donde F es trifluorometilo;

1.28 Fórmula 1.25, en donde F es halo (por ejemplo, F, Br, Cl);

20 1.29 Fórmula 1.25, en donde F es Cl;

1.30 Fórmula 1.25, en donde F es heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-2-ilo);

1.31 Fórmula 1.25, en donde F es piridilo;

1.32 Fórmula 1.25, en donde F es pirid-2-ilo;

25 1.33 Fórmula 1.25, en donde F es cicloalquilo de 3 a 7 átomos

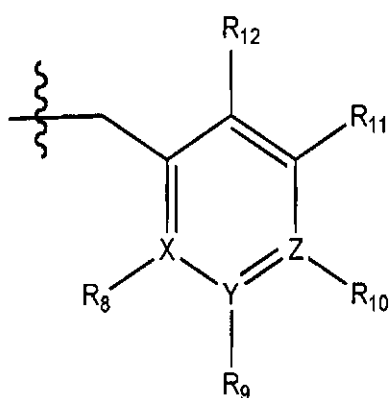
27

- de carbono opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N ó O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo, morfolinilo);
- 5
- 1.34 Fórmula 1.25, en donde F es ciclohexilo;
- 1.35 Fórmula 1.25, en donde F es pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo);
- 1.36 Fórmula 1.25, en donde F es ciclopentilo;
- 10
- 1.37 Fórmula 1.25, en donde F es tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo;
- 1.38 Fórmula 1.25, en donde F es arilo (por ejemplo, fenilo);
- 1.39 Fórmula 1.25, en donde F es fenilo;
- 1.40 Fórmula 1.25, en donde F es 4-clorofenilo;
- 1.41 Fórmula 1.25, en donde F es $-S(O)_2R_{21}$ en donde R_{21} es
- 15
- alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- 1.42 Fórmula 1.25, 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 -Oalquilo de 1 a 4 átomos de
- 20
- carbono (por ejemplo, $-OCH_3$);
- 1.43 Cualquiera de las fórmulas 1.15-1.42, en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más 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
- 25

- ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo sustituido con uno o más 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, sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), o F es a o F es a heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituidos con un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo);
- 1.44 Fórmula 1.43, en donde F es sustituido con uno o más 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);
- 1.45 Fórmula 1.43, en donde F es 6-fluoropirid-2-ilo;
- 1.46 Fórmula 1.43, en donde F es 3-fluoropirid-2-ilo;
- 1.47 Fórmula 1.43, en donde F es 4-fluoropirid-2-ilo;
- 1.48 Fórmula 1.43, en donde F es 5-fluoropirid-2-ilo;
- 1.49 Fórmula 1.43, en donde F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo, opcionalmente sustituidos con uno o más haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo);
- 1.50 Fórmula 1.43, en donde F es 5-trifluorometilpirid-2-ilo;

- 1.51 Fórmula 1.43, en donde F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo, opcionalmente substituidos con uno o más alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo);
- 5 1.52 Fórmula 1.43, en donde F es 5-metilpirid-2-ilo;
- 1.53 Fórmula 1.25, en donde F es $-C(O)-R_{15}$ y R_{15} es metilo;
- 1.54 Fórmula 1.25, en donde F es $-C(O)-R_{15}$ y R_{15} es trifluorometilo;
- 1.55 Fórmula 1.25, en donde F es $-C(O)-R_{15}$ y R_{15} es $-OH$;
- 10 1.56 Fórmula 1.25, en donde F es $-C(O)-R_{15}$ y R_{15} es $-O$ alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_3$);
- 1.57 Fórmula 1.25, en donde F es $-C(O)-R_{15}$ y R_{15} es $-OCH_3$;
- 1.58 Fórmula 1.25, en donde F es $-N(R_{16})(R_{17})$;
- 1.59 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.14, en donde R_5 es un
- 15 heteroarilalquilo substituido, por ejemplo, substituido con haloalquilo;
- 1.60 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.14, en donde R_5 está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I 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 independiente 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 carbono, 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, 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,
- 1.61 Fórmula 1.60, en donde R₅ es un heteroarilmetilo substituido, por ejemplo, para-substituido con haloalquilo;
- 1.62 Fórmula 1.60, en donde R₅ es una porción de Fórmula A en donde R₈, R₉, R₁₁, y R₁₂ son H y R₁₀ es fenilo;
- 1.63 Fórmula 1.60, en donde R₅ es una porción de Fórmula A en donde R₈, R₉, R₁₁, y R₁₂ son H y R₁₀ es piridilo o tiadiazolilo;
- 1.64 Fórmula 1.60, en donde R₅ es una porción de Fórmula A en donde R₈, R₉, R₁₁, y R₁₂ son independientemente, H o halógeno, y R₁₀ es haloalquilo;
- 1.65 Fórmula 1.60, en donde R₅ es una porción de Fórmula A en donde R₈, R₉, R₁₁, y R₁₂ son independientemente, H, y

R_{10} es alquilsulfonilo;

- 1.66 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.65, en donde R_6 es H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo,
5 ciclopentilo), arilo, heteroarilo, arilalquilo de 1 a 4
átomos de carbono (por ejemplo, bencilo), arilamino (por
ejemplo, 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
10 ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o
-N(R_{18})(R_{19}), en donde el arilo o heteroarilo está
opcionalmente substituido con uno o más halo (por
ejemplo, F, Cl), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, metoxi);
- 15 1.67 Fórmula 1.66, en donde R_6 es H;
- 1.68 Fórmula 1.66, en donde R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono (por ejemplo, metilo);
- 1.69 Fórmula 1.66, en donde R_6 es cicloalquilo de 3 a 7
átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo);
- 20 1.70 Fórmula 1.66, en donde R_6 es arilo (por ejemplo, fenilo)
opcionalmente substituido con uno o más halo (por
ejemplo, F, Cl), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, metoxi);
- 1.71 Fórmula 1.66, en donde R_6 es fluorofenilo (por ejemplo,
25 4-fluorofenilo) o hidroxifenilo (por ejemplo, 4-

hidroxifenilo);

1.72 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.71, en donde $n = 0$;

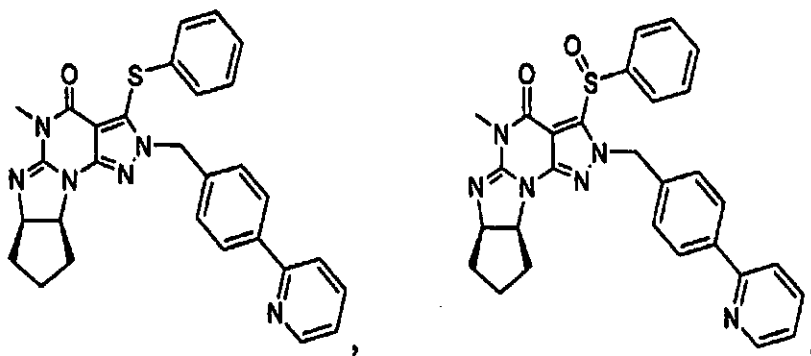
1.73 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.71, en donde $n = 1$;

1.74 Fórmula 1.73, en donde $n=1$, **A** es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde

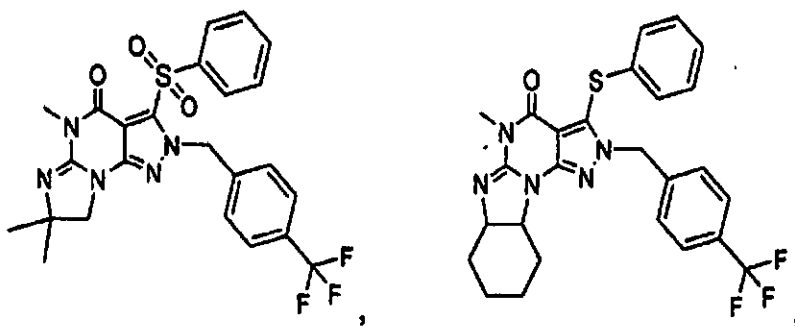
5 R_{13} y R_{14} , son independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 1.75 cualquiera de las fórmulas precedentes, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

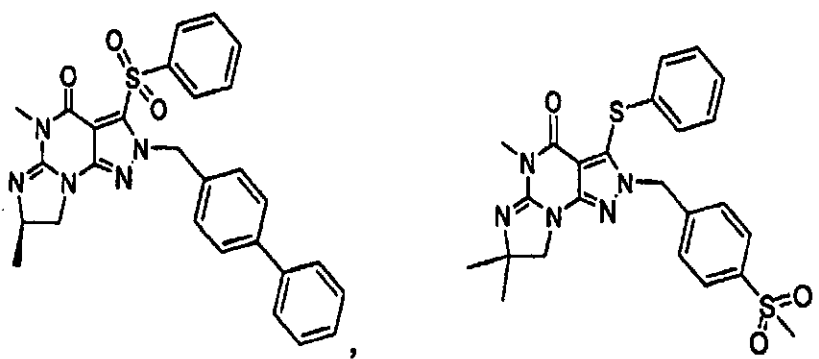
15



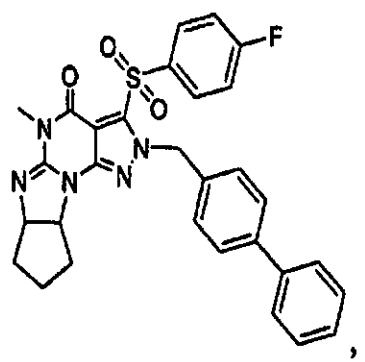
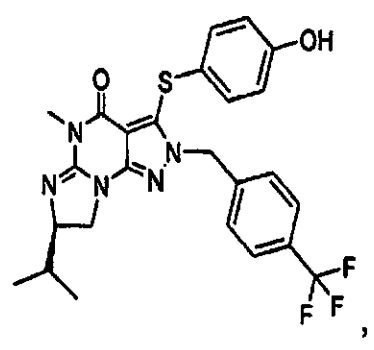
20



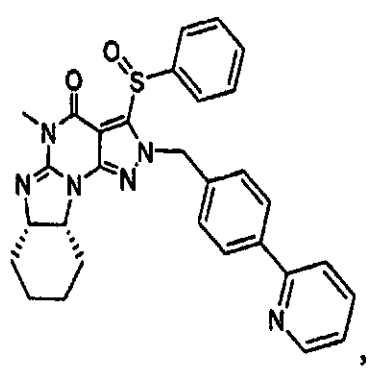
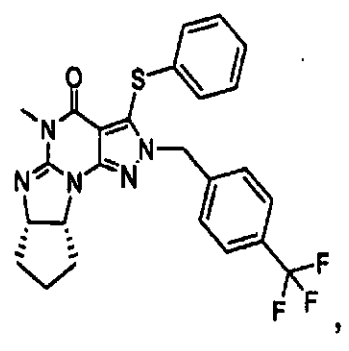
25



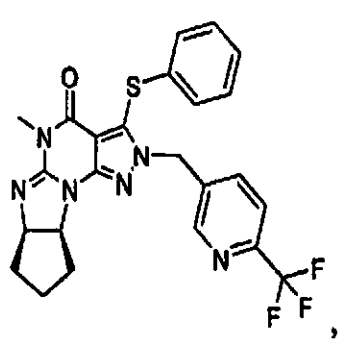
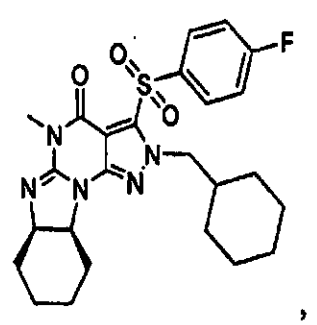
5



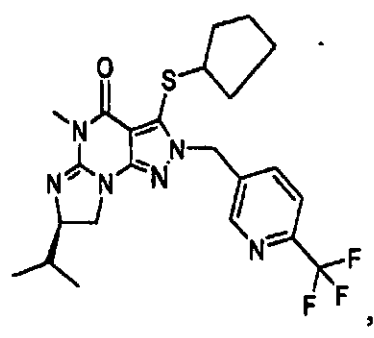
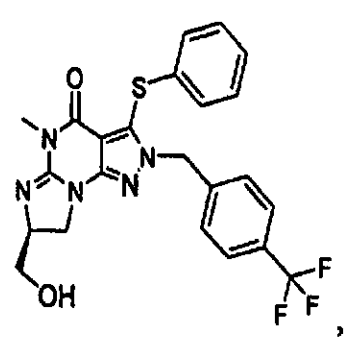
10



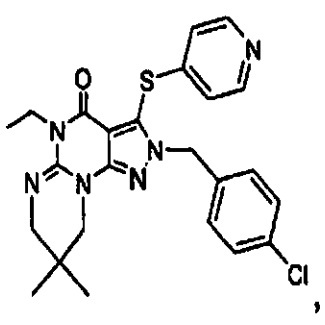
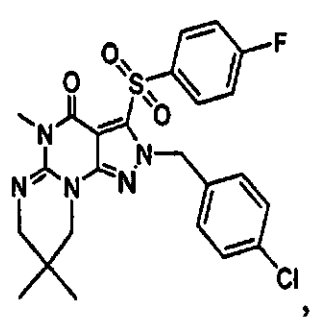
15



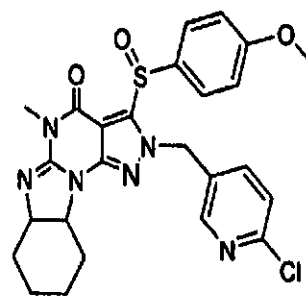
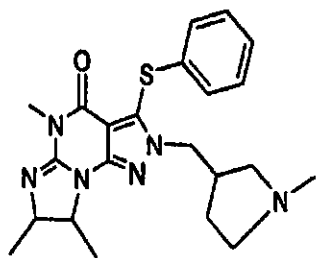
20



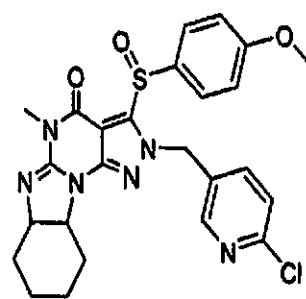
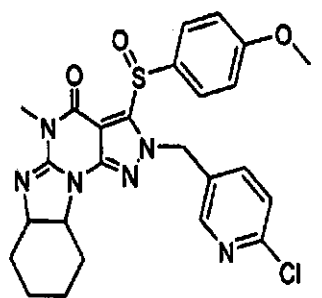
25



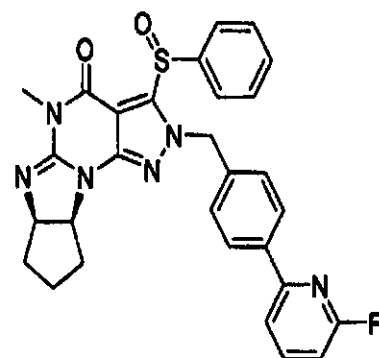
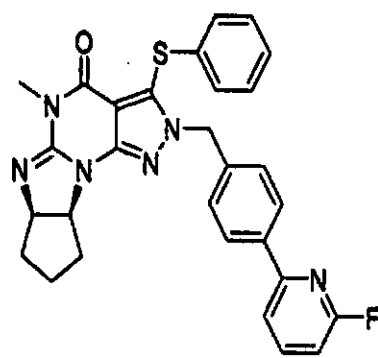
5



10

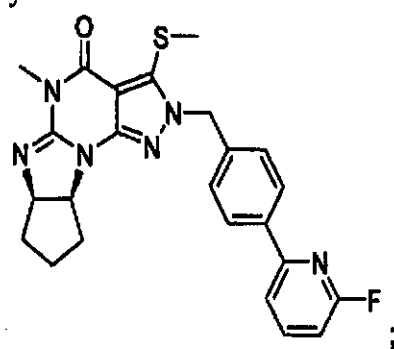


15



y

20



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

25

PDE1B) de cGMP, por ejemplo, con una IC₅₀ de menos de 1 μM. de preferencia de menos de 50 nM, muy preferiblemente menos de 50 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partícula de afinidad de inmovilizado con metal, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 9, en forma libre o de sal.

En otra modalidad, la invención proporciona un Compuesto de la Fórmula I o II, en donde R₆ es:

- H,
- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo),
- arilo (por ejemplo, fenilo),
- heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),
- arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),

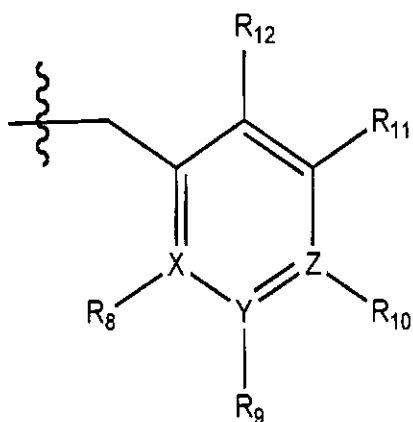
en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno o más de halógeno (por ejemplo, F, Cl), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los substituyentes son como previamente se definió en la Fórmula I o II o cualquiera de 1.1-1.76, en forma libre o de sal.

En otra modalidad, la invención proporciona un Compuesto de la Fórmula I o II, en donde:

R_5 está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I o II y es una porción de la Fórmula A

5



Fórmula A

10

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,

15

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),

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

20

arilo (por ejemplo, fenilo),

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

25

arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo,

5 en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), y/o -SH,
10 siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉, o R₁₀, respectivamente, no está presente;

R₆ es:

H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
15 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pyrid-4-ilo),
20 arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),

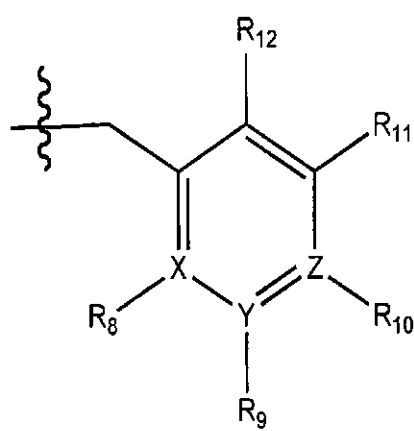
en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), por ejemplo, R₆ es 4-
25 hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los substituyentes son como previamente se definió en la Fórmula I o II o cualquiera de 1.1-1.76, en forma libre o de sal.

En otra modalidad más. La invención proporciona un
5 Compuesto de la Fórmula I o II, en donde:

R₅ está unido a uno de la los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I o II y es una porción de la Fórmula A

10



Fórmula A

15

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,

20

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

25

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-
tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo,
tetrazolilo,
5 arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
heteroarilcarbonilo, o
alcoxicarbonilo,
en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
10 heterocicloalquilo está opcionalmente substituido
con uno o más de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono
(por ejemplo, trifluorometilo), y/o -SH,
15 siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
o R₁₀, respectivamente, no está presente;

R₆ es:

H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
20 arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-
ilo),

en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido
con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxilo o alcoxi de 1 a 6
25 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), por ejemplo, R₆ es 4-

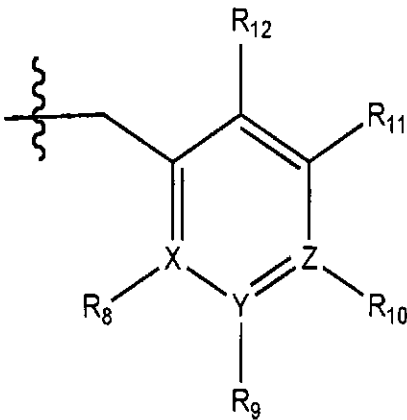
hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los sustituyentes son como previamente se definió en la Fórmula I o II o cualquiera de 1.1-1.76, en forma libre o de sal.

5 En otra modalidad, la invención proporciona un Compuesto de la Fórmula I o II, en donde:

R₅ está unido a uno de la los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I o II 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

20

heterocicloalquilo (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),

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,

25

tetrazolilo,

en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), y/o -SH, siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉, o R₁₀, respectivamente, no está presente;

R₆ es:

H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),

en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi), por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los substituyentes son como previamente se definió en la Fórmula I o II o cualquiera de 1.1-1.76, 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 ser lineal o ramificado, y opcionalmente puede ser mono-, di-, o tri-substituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxí, o carboxi.

5 (b) "Cicloalquilo", como se utiliza aquí, es una porción 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), hidroxí, o carboxi. Cuando el cicloalquilo contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de N y O y/o S, dicho cicloalquilo también puede ser un heterocicloalquilo.

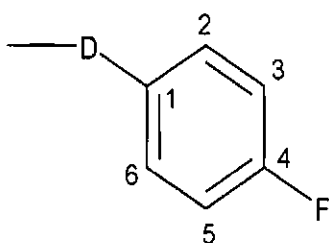
15 (c) "Heterocicloalquilo" es, a menos que se indique otra cosa, una porción hidrocarburo saturado o insaturado, preferiblemente saturado, de preferencia comprendiendo de tres a nueve átomos de carbono, por lo menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática, mono- o bicíclica, o cíclica en puente, en donde al
20 menos un átomo de carbono es reemplazado con N, O u S, dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente substituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxí, o carboxi.

 (d) "Ariilo", como se utiliza aquí, es un hidrocarburo
25 aromático, mono- o bicíclico, preferiblemente fenilo, opcionalmente

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).

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

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



15 (g) Se pretende que cuando los substituyentes terminen en "eno", por ejemplo, alquileno, fenileno o arilalquileno, dichos substituyentes pretenden formar un puente o ser conectados a otros dos substituyentes. Por lo tanto, metileno pretende ser $-CH_2-$ y fenileno pretende ser $-C_6H_4-$, y arilalquileno pretenden ser $-C_6H_4-$
 20 CH_2- o $-CH_2-C_6H_4-$.

Los Compuestos de la Invención, por ejemplo, compuestos 4,5,7,8-tetrahidro-(1H ó 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina substituida o una 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-trihidro-(1H ó 2H)-
 25 pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona substituida, por ejemplo, Compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, cualquiera de las

fórmula 1.1-1.76, 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
5 forma, por ejemplo, en forma libre o de sal de adición de ácido, o cuando los compuestos contengan sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición básica. Los Compuestos de la Invención pretenden ser utilizados como farmacéuticos, por lo tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. También se incluyen, por lo
10 tanto, sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los Compuestos libres de la Invención o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los Compuestos de la Invención, en algunos casos, también
15 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 sustituyentes hidroxí o carboxi, estos sustituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables.
20 Como se utiliza aquí, "éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable" representa ésteres de los Compuestos de la Invención, los cuales son hidrolizables bajo condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el caso de Compuestos de la Invención, los cuales tienen sustituyentes hidroxí) o alcoholes (en el caso de
25 Compuestos de la Invención, los cuales tienen sustituyentes

45

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 hidroxilo, por ejemplo, Compuesto-OH, el profármaco acil éster de dicho compuesto, es
5 decir, Compuesto-O-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, puede hidrolizarse en el cuerpo para formar un alcohol fisiológicamente hidrolizable (Compuesto-OH), por un lado, y un ácido, por el otro, (por ejemplo, HOC(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). Alternativamente, el Compuesto de la Invención contiene un ácido
10 carboxílico, por ejemplo, Compuesto-C(O)OH, el profármaco de éster ácido de dicho compuesto, Compuesto-C(O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede hidrolizarse para formar el Compuesto-C(O)OH y HO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Como se apreciará, el término de esta manera abarca formar de profármaco farmacéuticas
15 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
20 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
25 al mejorar la señalización de progesterona, tal como disfunción

fb

sexual femenina), o una enfermedad o trastorno tal como psicosis o glaucoma). Esta lista no pretender ser exhaustiva y puede incluir otras enfermedades y trastornos, tales como los que se establecen más adelante.

5 En otra modalidad, la invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable o forma de profármaco, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Métodos para Elaborar los Compuestos de la Invención

Los Compuestos de la Invención y sus sales farmacéuticamente
15 aceptables pueden elaborarse utilizando los métodos como se describe e ilustra aquí y a través de métodos similares a éstos y a través de métodos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Si no están comercialmente disponibles, los materiales de partida para estos
20 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 a través de métodos como se describe en WO
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
5 de imágenes y/o estudios farmacocinéticos de los compuestos de la invención.

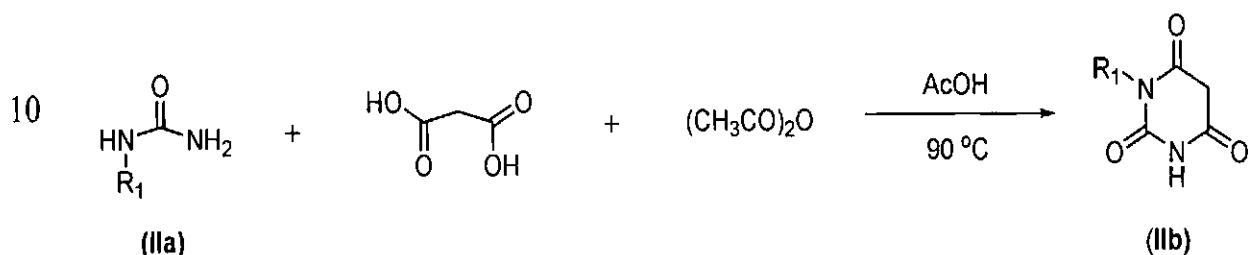
Los puntos de fusión están no corregidos y (desc.) indica descomposición. Las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); a menos que se indique otra cosa, las operaciones se realizan a
10 temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en la escala de $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$. 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
15 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
20 resultado múltiples picos espectrales masivos. Las composiciones de mezcla de solvente se dan como porcentajes de volumen o relaciones de volumen. En casos en donde los espectros de NMR sean complejos, solo se reportan señales de diagnóstico.

Términos y abreviaturas:

- BuLi = litio n-butílico
- Bu^tOH = alcohol ter-butílico,
- CAN = nitrato de amonio cerio (IV),
- 5 DIPEA = diisopropiletilamina,
- DMF = N,N-dimetilforamida,
- DMSO = sulfóxido de dimetilo,
- Et₂O = éter dietílico,
- EtOAc = acetato de etilo,
- 10 equiv. = equivalente(s),
- h = hora(s),
- HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,
- LDA = diisopropilamida de litio,
- MeOH = metanol,
- 15 NBS = N-bromosuccinimida
- NCS = N-clorosuccinimida
- NaHCO₃ = bicarbonato de sodio,
- NH₄OH = hidróxido de amonio,
- Pd₂(dba)₃ = tris[dibenzilidenacetona]dipaladio(0)
- 20 PMB = p-metoxibencilo,
- POCl₃ = oxiclорuro de fósforo,
- SOCl₂ = cloruro de tionilo,
- TFA = ácido trifluoroacético,
- THF = tetrahidrofurano.
- 25 A continuación se ilustran los métodos sintéticos en esta

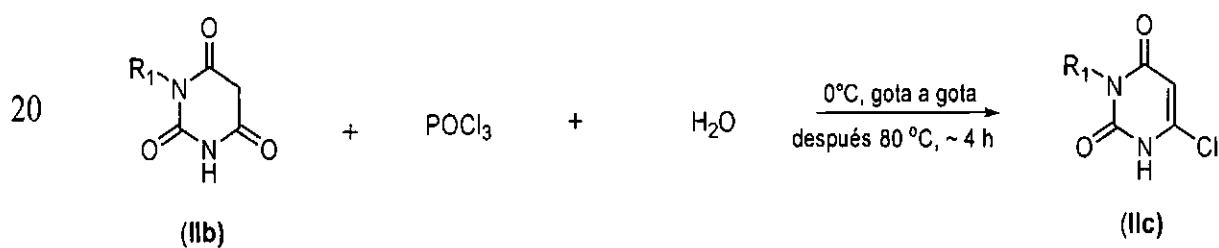
invención. Los significados para los grupos R son como se estableció anteriormente para la fórmula I o II a menos que se indique otra cosa.

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



en donde R^1 es metilo.

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

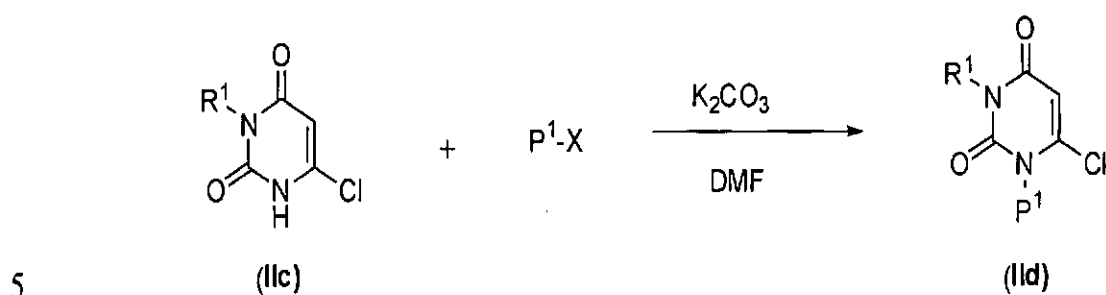


El intermediario **IId** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, un $\text{P}^1\text{-X}$ en un solvente tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con

25

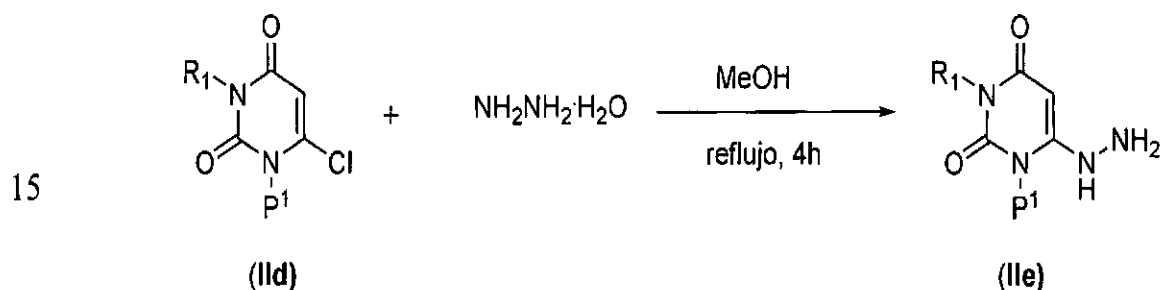
JP

calentamiento:

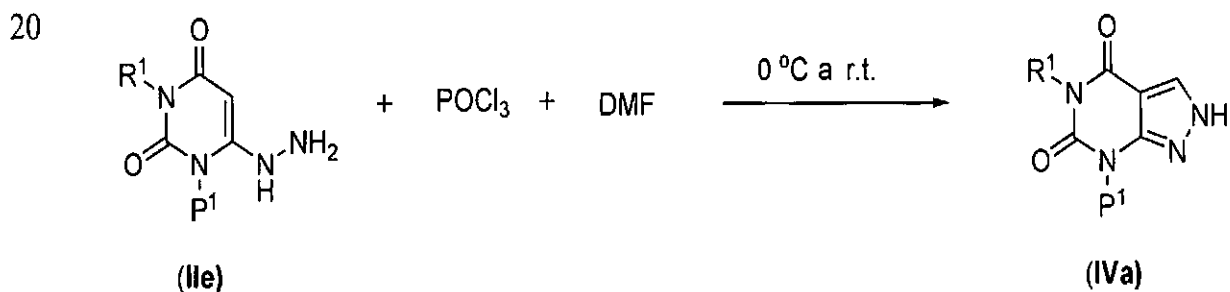


en donde P¹ es un grupo protector [por ejemplo, un grupo p-metoxibencilo (PMB)]; X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, o tosilato.

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

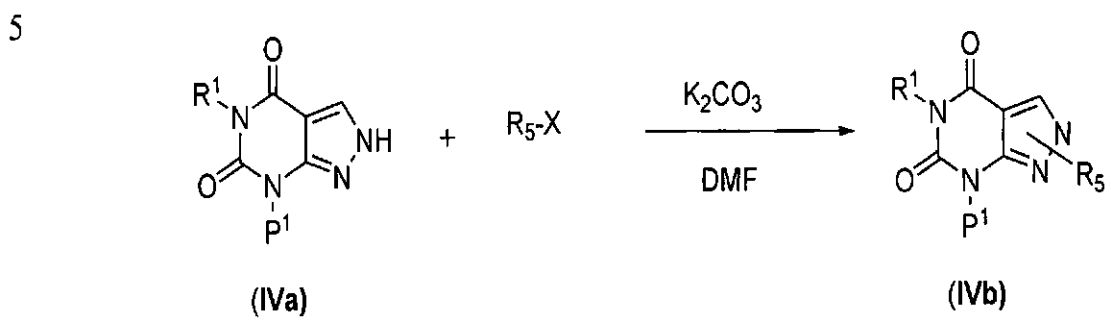


El intermediario **IVa** puede ser formado, por ejemplo, haciendo
 reaccionar un compuesto de **Ile** con POCl₃ y DMF:

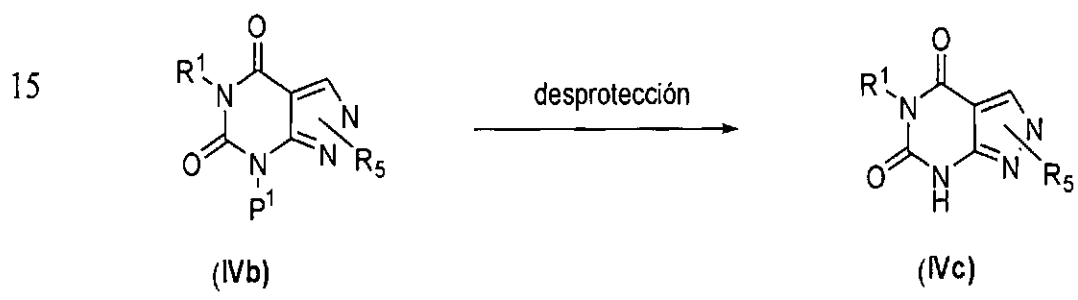


en donde R¹ es como se definió previamente en la Fórmula I o II, tal
 25 como un grupo metilo.

El intermediario **IVb** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVa** con, por ejemplo, R_5-X en un solvente tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento:



10 El intermediario **IVc** puede ser sintetizado a partir de un compuesto de **IVb** removiendo el grupo protector P^1 con un método apropiado. Por ejemplo, si P^1 es un grupo PMB, después puede ser removido con CAN o TFA/TFMSA a temperatura ambiente:

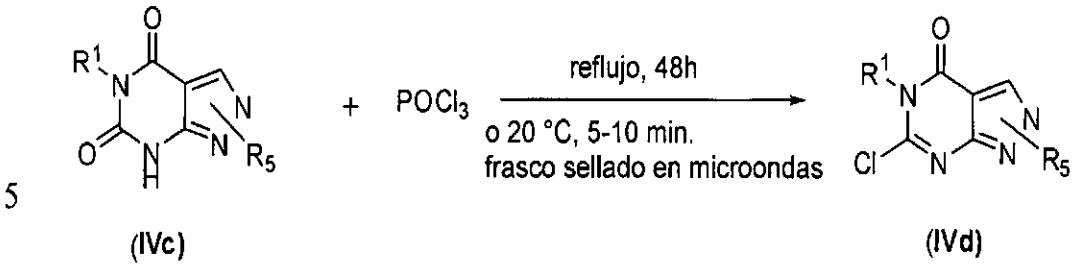


El intermediario **IVd** puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de **IVc** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como $POCl_3$ y se llevó a reflujo durante aproximadamente 2 días, o se calentó a $150\sim 200^\circ C$ durante aproximadamente 10 minutos en un

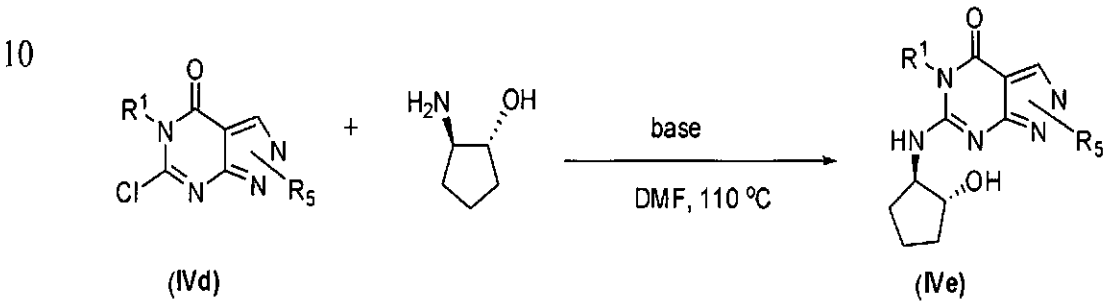
20

53

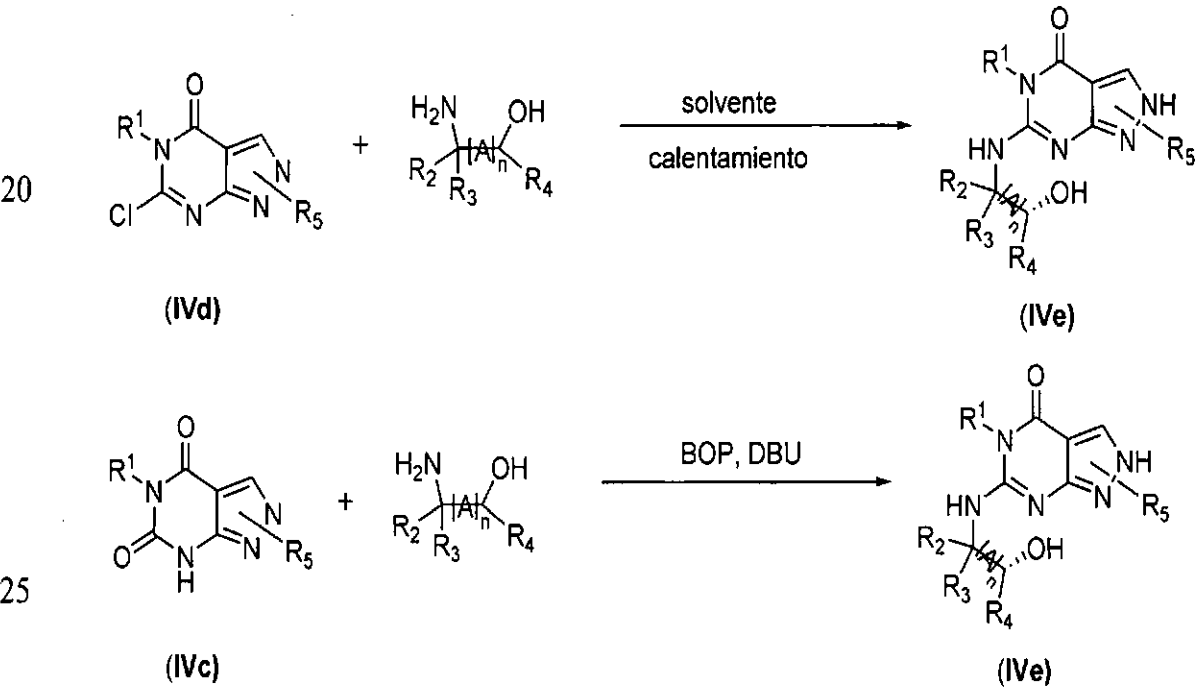
frasco sellado con un instrumento de microondas y después se enfrió:



El intermediario **IVe** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVd** con un amino alcohol bajo condiciones básicas en un solvente tal como DMF y se calentó durante la noche y se enfrió:

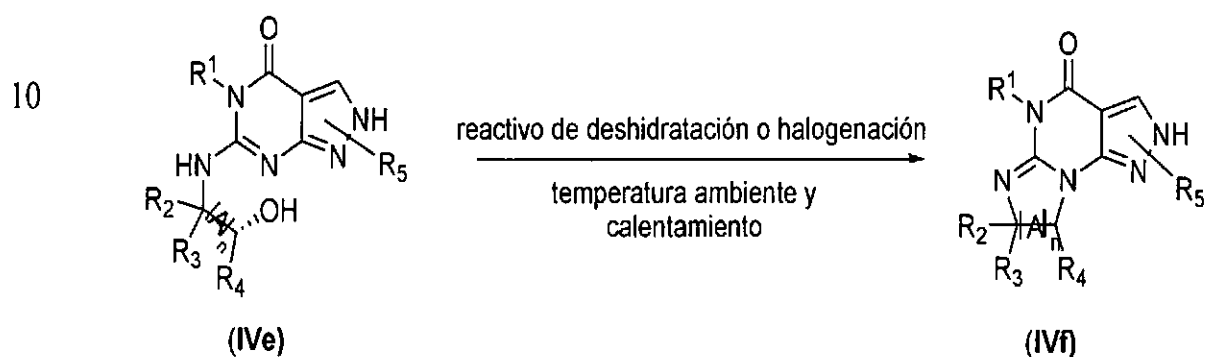


Alternativamente, el intermediario **IVe** puede ser sintetizado directamente a partir de un compuesto de **IVc** haciendo reaccionar con un amino alcohol y un reactivo de acoplamiento tal como BOP en presencia de una base tal como DBU:

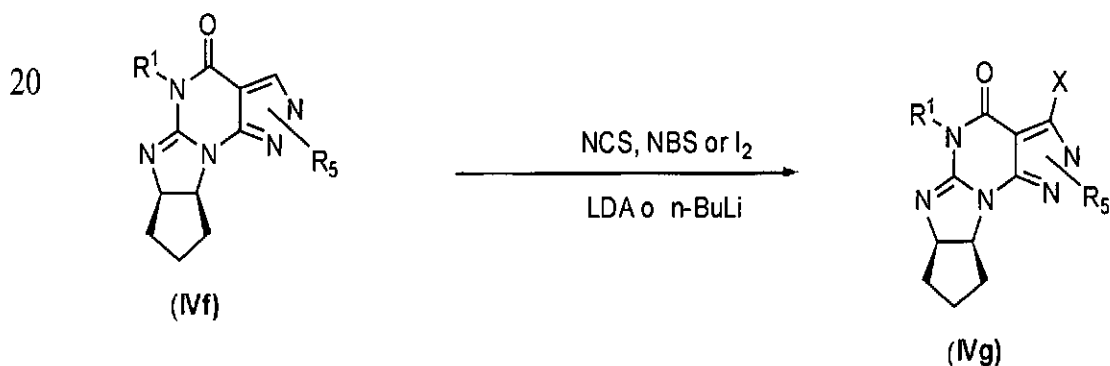


en donde todos los sustituyentes son como se definió anteriormente.

EL compuesto **IVf** puede ser formado haciendo reaccionar un
 5 compuesto de **IVe** con, por ejemplo, un agente de
 deshidratación/halogenación tal como SOCl_2 en un solvente tal como
 CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante la noche o se calentó a 35°C
 durante varias horas, y después se enfrió.

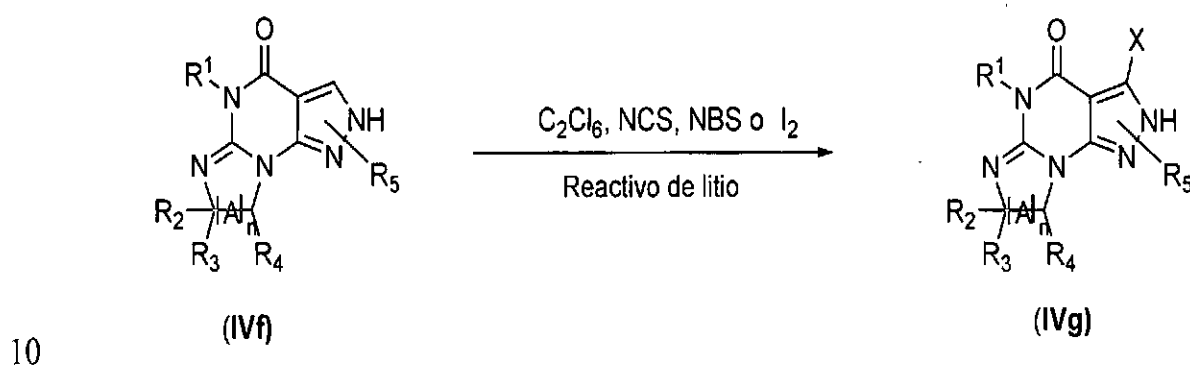


15 El compuesto **IVg** puede ser formado haciendo reaccionar un
 compuesto de **IVf** con, por ejemplo, un agente de halogenación tal
 como NCS y una base tal como LDA en un solvente tal como THF a
 baja temperatura durante varias horas.

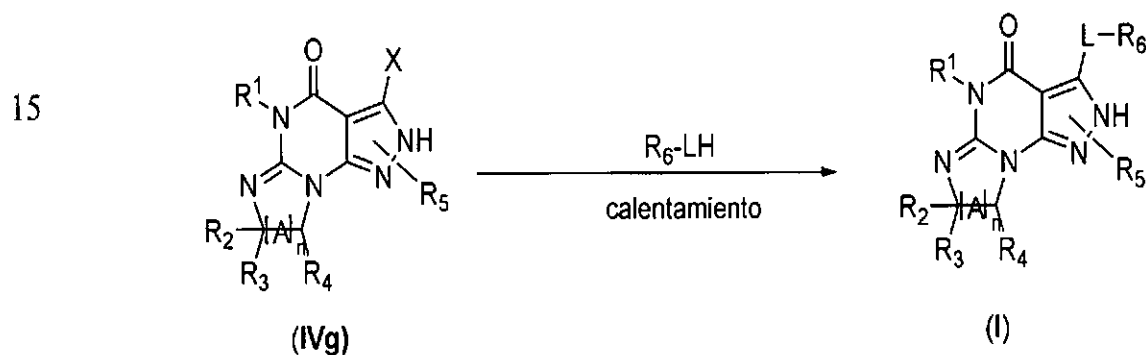


55

Alternativamente, el compuesto **IVg** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVf** con, por ejemplo, un agente de halogenación tal como hexacloroetano y una base tal como LiHMDS en un solvente tal como THF a baja temperatura durante
5 varias horas:



El compuesto **I** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVg** con $\text{R}_6\text{-LH}$, por ejemplo, un tior después de calentamiento.

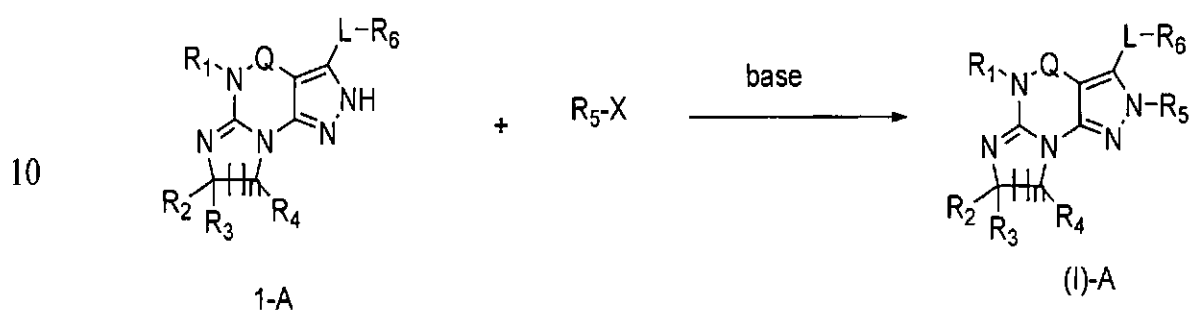


Alternativamente, el compuesto **I** puede ser formado haciendo
20 reaccionar un compuesto de **IVf** con un tior $\text{R}_6\text{-LH}$ o disulfuro $\text{R}_6\text{-L-L-R}_6$ en presencia de una base fuerte, tal como un reactivo de litio (por ejemplo, LiHMDS) en un solvente tal como THF.

El derivado sulfinilo o sulfonilo correspondiente puede ser formado haciendo reaccionar el compuesto 3-tio (por ejemplo, en
25 donde L es -S-) con un oxidante tal como un peróxido (por ejemplo,

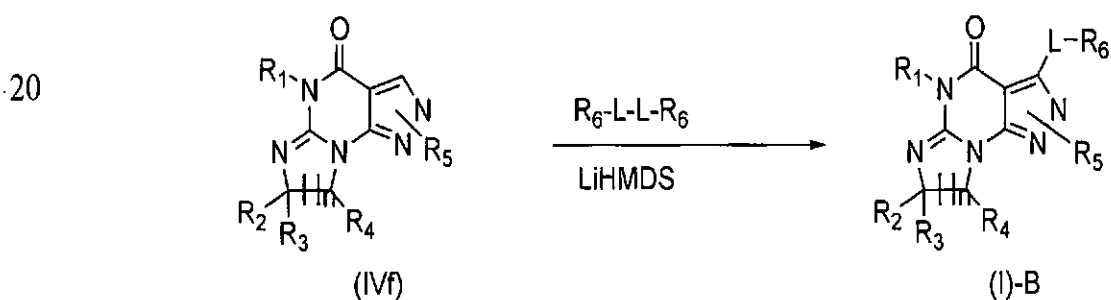
oxona o peróxido de hidrógeno) a temperatura ambiente en un solvente tal como acetonitrilo.

En otro aspecto de la invención, la invención de esta manera proporciona métodos para hacer Compuestos de la Fórmula I o II, por ejemplo, que comprenden hacer reaccionar Compuestos **1-A** con, por ejemplo, R_5-X , en un solvente tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento:



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

15 Los compuestos tio de la invención, por ejemplo, Fórmula I o II, en donde L es S o el Compuesto **(I)-B** pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto **(IVf)**, por ejemplo, con un disulfuro y bis(trimetilsilil)azanida de litio (LiHMDS).



25 Los derivados sulfinilo o sulfonilo de la invención, por ejemplo, Fórmula I o II, en donde L es SO o SO_2 pueden ser preparados

mediante oxidación de (I)-B utilizando, por ejemplo, oxona, en un solvente tal como acetonitrilo y metanol.

Métodos para Utilizar los Compuestos de la Invención

5 Los Compuestos de la Invención son útiles en el tratamiento de enfermedades 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
10 síntesis de nucleótido cíclico, tal como dopamina y óxido nítrico (NO). Al 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.

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

(i) Enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad
20 de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos;

(ii) Trastornos mentales, incluyendo depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño,
25 por ejemplo, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome

de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psicoestimulantes, y adicción a fármacos;

(iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, incluyendo enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardiaca 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;

(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

(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 cualquiera de 1.1-1.76, en forma de 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, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o

59

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 cualquiera de 1.1-1.76, y
- (ii) un compuesto para promover el insomnio o regular el sueño, por ejemplo, seleccionado de (a) anfetaminas estimulantes del sistema nervioso central y compuestos de tipo anfetaminas, por ejemplo, metilfenidato, dextroanfetamina, metanfetamina, y pemolina; (b) modafinil, (c) antidepresivos, por ejemplo, tricíclicos (incluyendo imipramina, desipramina, clomipramina, y protriptilina) e inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (incluyendo fluoxetina y sertralina); y/o (d) gama-hidroxibutirato (GHB),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad de esto. En otra modalidad más, los métodos para el tratamiento o profilaxis de narcolepsia, como se

describió aquí anteriormente, comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula II, como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como un único agente terapéutico o
5 uso en combinación para co-administrarse con otro agente activo.

En otra modalidad, la invención además proporciona métodos para el tratamiento o profilaxis de una condición que puede ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona, que comprenden administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención,
10 por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.76, 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 cantidad
15 terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable. La enfermedad o condición que puede ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona incluye, pero no se limita a, disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo, amenorrea de
20 ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas de menopausia, hipotiroidismo), síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, por ejemplo, infertilidad debido a abortos repetidos, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, enfermedad autoinmune, esclerosis múltiple,
25 agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, e hipotiroidismo. Por

ejemplo, al mejorar la señalización de progesterona, los inhibidores de PDE1 pueden ser utilizados para fomentar el implante de huevo a través de efectos en la cubierta del útero, y ayudar a sostener el embarazo en mujeres quienes son propensas a abortos debido a una
5 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
10 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.

15 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
20 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
25 acuerdo con cualquiera de la Fórmula I o cualquiera de 1.1-

1.76, 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, en forma libre o
10 de sal farmacéuticamente aceptable.

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
15 ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.76, suficiente para 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
20 la Fórmula II, en forma libre o de sal, suficiente para inhibir la actividad de PDE1, por ejemplo, PDE1A o PDE1B.

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
25 receptor de dopamina D1, o trastornos que pueden ser aliviados al

mejorar la trayectoria de señalización de progesterona en un paciente con la necesidad de esto, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.76, que inhibe PDE1B, en
5 donde la actividad de PDE1B modula 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
10 trastornos que pueden ser aliviados al mejorar la trayectoria de señalización de progesterona en un paciente con la necesidad de esto, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un Compuesto de la Fórmula II como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

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

25 La invención además proporciona una composición

farmacéutica para uso oftálmico tópico, que comprende un inhibidor de PDE1; por ejemplo, una solución oftálmica, suspensión, crema o ungüento comprendiendo un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o de sal oftalmológicamente aceptable, en combinación o
5 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.
10 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
15 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
20 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
25 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, 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, 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.

El agente o agentes adicionales opcionales para usarse en combinación con un inhibidor de PDE1 pueden, por ejemplo, ser seleccionados de fármacos existentes que comprenden típicamente la instilación de una prostaglandina, pilocarpina, epinefrina, o tratamiento de beta-bloqueador tópico, por ejemplo, con, timolol, así como inhibidores sistémicamente administrados de anhidrasa carbónica, por ejemplo, acetazolamida. También se pueden emplear inhibidores de de colinesterasa tales como fisostigmina y ecotiopato

y tienen un efecto similar a aquel de pilocarpina. Los fármacos actualmente utilizados para tratar glaucoma de esta forma incluyen, por ejemplo:

1. Análogos de prostaglandina tales como lantanoprost (Xalatan),
5 bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan), los cuales incrementan el flujo de salida uveoescleral del humor acuoso. Bimatoprost también incrementa el flujo de salida trabecular.
2. Antagonistas del receptor beta-adrenérgico tópico tal como timolol, levobunolol (Betagan), y betaxolol, los cuales
10 disminuyen la producción de humor acuoso mediante el cuerpo ciliar.
3. Agonistas alfa₂-adrenérgico tales como brimonidina (Alphagan), los cuales trabajan mediante un doble mecanismo, disminuyendo la producción acuosa e incrementando el flujo de
15 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
20 través de la acción de un beta₂-agonista.
5. Agentes mióticos (parasimpatomiméticos) como trabajo de pilocarpina a través de la contracción del músculo ciliar, apretando la red trabecular y permitiendo el flujo de salida incrementado del humor acuoso.
- 25 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
5 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-
10 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,
15 en forma libre o de sal oftalmológicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable. Además de seleccionar una combinación, sin embargo, un experto en la técnica puede seleccionar un agonista o antagonista de receptor selectivo
20 apropiado. Por ejemplo, para un agonista alfa adrenérgico, se puede seleccionar un agonista selectivo para un receptor alfa 1 adrenérgico, o un agonista selectivo para un receptor alfa₂ adrenérgico, tal como brimonidina, por ejemplo. Para un antagonista de receptor beta-adrenérgico, se puede seleccionar un antagonista
25 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 M_1 - M_5 .

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

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

Además de los métodos descritos aquí anteriormente, también se ha descubierto sorprendentemente que los inhibidores de PDE1 son útiles para tratar psicosis, por ejemplo, cualquier condición caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios paranoides o bizarros, o lenguaje y pensamiento desorganizado, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, 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
5 núcleo accumbens y en la corteza pre-frontal. Esta mejora de la función puede ser vista en, por ejemplo, receptores de NMDA que contienen la subunidad NR2B, y pueden ocurrir, por ejemplo, a través de la activación de la familias Src y proteína cinasa A de cinasas.

10 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 maníacos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad
15 terapéuticamente efectiva de un Inhibidor de fosfodiesterasa-1 (PDE1) de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto.

Los inhibidores de PDE1 pueden ser utilizados en los métodos de tratamiento o profilaxis anteriores como un único agente
20 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,
25 que comprende administrar simultánea, secuencial o

contemporáneamente administrar cantidades terapéuticamente efectivas de:

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

5 (ii) un anti-psicótico, por ejemplo:

Anti-psicóticos típicos, por ejemplo,

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

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

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

Anti-psicóticos atípicos, por ejemplo:

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

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

25 En una modalidad particular, los Compuestos de la Invención

son particularmente útiles para el tratamiento o profilaxis de esquizofrenia.

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

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

En otro aspecto más, la invención proporciona un método para
15 el tratamiento o profilaxis de daño cerebral traumático, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto. El daño cerebral traumático (TBI) abarca daño primario así
20 como daño secundario, incluyendo daños cerebrales tanto focales como difusos. Los daños secundarios son múltiples cascadas paralelas, de interacción e independientes de reacciones biológicas que surgen de procesos sub-celulares discretos (por ejemplo, toxicidad debido a especies de oxígeno reactivo, sobre-estimulación
25 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 1.1-1.76, o Fórmula II como se describió aquí anteriormente en forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, 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,

83

- (ii) el uso de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.76, o Fórmula II como se describió aquí anteriormente en forma de sal o profármaco 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 1.1-1.76, o Fórmula II como se describió aquí anteriormente en forma de sal o profármaco 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 1.1-1.76, o Fórmula II como se describió aquí anteriormente en forma de sal o profármaco 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 1.1-1.76, o Fórmula II como se describió aquí anteriormente en forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, o un Compuesto de la Invención en una forma de composición 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 Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, 5 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, 10 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 ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto 15 prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia o carcinoma endometrial inducida por estrógeno; y/o cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o 20 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 pueda ser aliviada al mejorar la señalización de progesterona.

25 La invención también proporciona el uso de un Compuesto de la

25

Invención, 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,
- 5 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,
- 10 trastorno de delirio, y manía, tal como episodios maníacos agudos y trastorno bipolar,
- c) daño cerebral traumático.

La frase "Compuestos de la Invención" o "inhibidores de PDE 1 de la Invención" abarca cualquiera y todos los compuestos descritos aquí, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.76, o Fórmula II como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal.

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.

25 El término "hipertensión pulmonar" pretende abarcar

76

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

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

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

Los Compuestos de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.76, o Fórmula II como se describió aquí
15 anteriormente en forma de sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, pueden ser utilizados como un único agente terapéutico, pero también pueden 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
20 D1, tales como dopamina, éstos pueden ser simultánea, secuencial o contemporáneamente administrados con medicamentos dopaminérgicos convencionales, 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
25 paciente que tiene la enfermedad de Parkinson. Además, los

77

inhibidores novedosos de PDE1 de la invención, por ejemplo, los Compuestos de la Invención como se describe aquí, también pueden ser administrados en combinación con estrógeno/estradiol y/o progesterona/progestinas para mejorar la efectividad de la terapia de
5 reemplazo de hormona o tratamiento de hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma.

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.
10 Los Compuestos de la Invención pueden ser administrados a través 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
15 resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades como se estableció aquí anteriormente, en la administración a dosis del orden de aproximadamente 0.01 a 2.0 mg/kg. En mamíferos superiores, por ejemplo, seres humanos, una dosis diaria indicada para administración oral por consiguiente
20 estará en la escala de aproximadamente 0.75 a 150 mg, convenientemente administrada una vez, o en dosis divididas de 2 a 4 veces, diariamente o en una forma de liberación sostenida. Las formas de dosis unitarias para administración oral de esta manera, por ejemplo, pueden comprender de aproximadamente 0.2 a 75 ó
25 150 mg, por ejemplo de aproximadamente 0.2 a 50, 75 ó 100 mg de

un Compuesto de la Invención, junto con un diluyente o vehículo para el mismo farmacéuticamente aceptable.

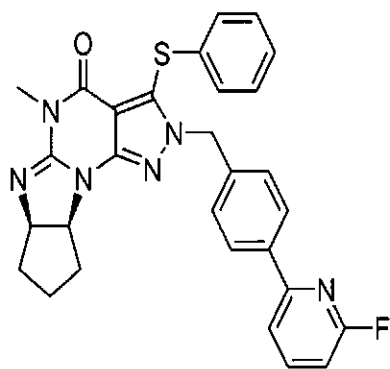
Las composiciones farmacéuticas que comprenden los Compuestos de la Invención pueden ser preparados utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. De esta manera, las formas de dosis orales pueden incluir tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, y similares.

EJEMPLOS

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

Ejemplo 1:

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



89

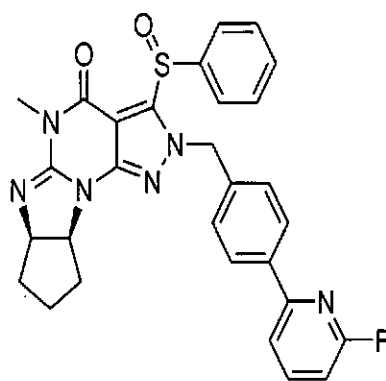
Se disolvieron (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (56.8 mg, 0.136 mmoles) y disulfuro de fenilo (59.6 mg, 0.273 mmoles) en 1 ml de THF anhidro, y después se
 5 agregaron 273 uL de 1.0 M LiHMDS en THF gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se extinguió con salina. La mezcla se separó con una HPLC de semi-preparación para dar 27 mg de producto puro como sólidos de color amarillo. MS (ESI) m/z 525.2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 2:

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

15



20

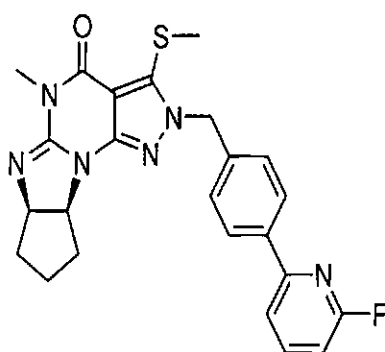
Se disolvió (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(feniltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (12 mg, 0.023 mmoles) en CH₃CN (2 ml) y CH₃OH (2 ml), y después se agregó una solución acuosa de oxona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 25 ambiente durante una semana, y después se purificó a través de una

HPLC de semi-preparación para dar producto puro como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 541.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3:

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

10



15

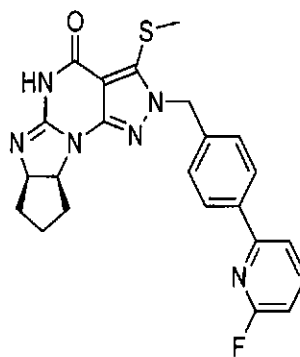
20

Se disolvieron (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (50 mg, 0.12 mmoles) y disulfuro de metilo (21.3 μ L, 0.24 mmoles) en 1 ml de THF anhidro, y después se agregaron 360 μ L de 1.0 M LDA en THF gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se extinguió con salina. La mezcla se separó con una HPLC de semi-preparación para dar 6.8 mg de producto puro como sólidos de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z 463.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4:

25

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



5

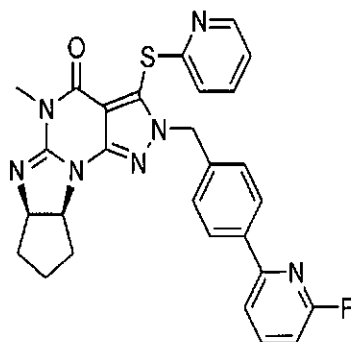
Se colocaron (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (25 mg, 0.054 mmoles) y P_4S_{10} (48.1 mg, 0.108 mmoles) en un frasco de microondas Biotage, y después se agregaron 1.0 ml de 7N amoniaco en MeOH. El frasco sellado se calentó en un microondas Biotage a 150°C durante 6 horas. Después de que el solvente se removi6, el residuo se suspendi6 en DMF, y despu6s se filtr6. El filtrado obtenido se purific6 a trav6s de una HPLC de semi-preparaci6n para dar 10.6 mg de producto puro como s6lidos de color amarillo p6lido (rendimiento: 44%). MS (ESI) m/z 449.2 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 5:

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro -3-(piridin-2-iltio)-2-(4-(6-

20 fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



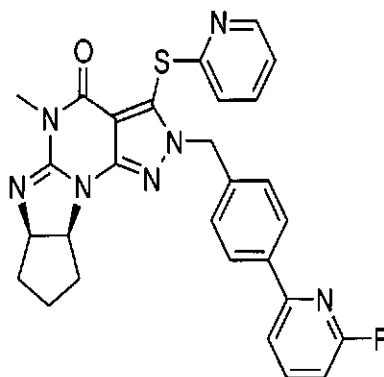
25

El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al Ejemplo 1 en donde se utilizó disulfuro de 2-piridilo en lugar de disulfuro de fenilo. MS (ESI) m/z 526.2 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 6:**

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

10



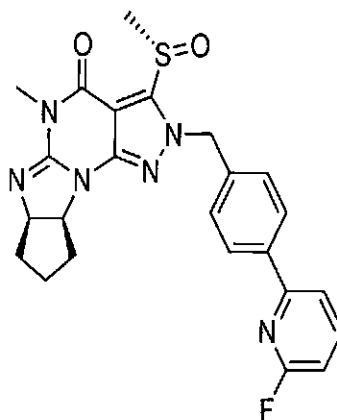
15 Se disolvió (6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2H)-ona (35.2 mg, 0.076 mmoles) en CH_3CN (0.5 ml) y CH_3OH (2 ml), y después se agregó una solución acuosa de oxona (93.7 mg, 0.152 mmoles). La mezcla de reacción se
20 agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y después se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar producto puro como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 479.2 $[M+H]^+$.

83

Ejemplo 7:

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

5



10

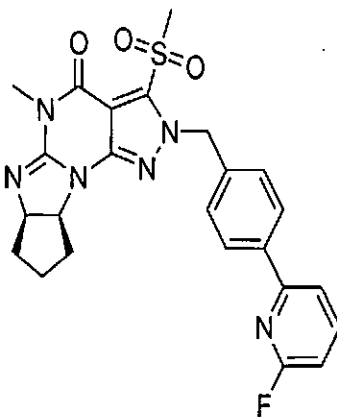
El procedimiento sintético de este compuesto es igual al Ejemplo 6. Se obtuvo un par de diaestereoisómeros durante la síntesis. Ambos diaestereoisómeros pueden ser separados utilizando una columna de HPLC de fase inversa quiral. El producto se obtuvo como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 479.2 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 8:

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

20



25

84

Se disolvió (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(metiltio)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (35.2 mg, 0.076 mmoles) en CH₃CN (0.5 ml) y CH₃OH (2 ml), y después se agregó una solución
5 acuosa de oxona (139 mg, 0.226 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y después se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar producto puro como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 495.2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 9

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

La fosfodiesterasa 1B (PDE1B) es una enzima de fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que convierte
15 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 GMP-fluoresceína correspondiente. La generación de GMP-fluoresceína de la cGMP-fluoresceína puede ser cuantificada
20 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'-fosfato libre que se encuentra en GMP-fluoresceína y no en cGMP-fluoresceína. El complejo de GMP-fluoresceína - IMAP es grande con
25 relación a cGMP-fluoresceína. Los pequeños fluoróforos que se unen

85

en un complejo grande, lentamente tambaleante, pueden ser distinguidos de los fluoróforos no unidos, ya que los protones emitidos a medida que florecen retienen la misma polaridad como los protones utilizados para excitar la fluorescencia.

5 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 une a IMAP, produce un gran incremento en la polarización de fluorescencia (Δmp). La inhibición de fosfodiesterasa, por lo tanto,
10 se detecta como una disminución en Δmp .

Ensayo de Enzima

Materiales: todos los productos químicos están disponibles de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) excepto para los reactivos de IMAP
15 (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. Louis,
20 MO) con glicerol al 50% a 2.5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 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
25 concentración final de 1.25 mU/ml. Se agregaron 99 μ l de la solución

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
5 enzima durante 10 minutos a temperatura ambiente.

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
10 ambiente durante 15 minutos. La reacción se detuvo a través de la 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
15 que la unión de IMAP llegue a término, y después se colocó en un lector de microplaca de multimodo Envison (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de fluorescencia (Δ mp).

Una disminución de la concentración de GMP, medida como Δ mo reducido, es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE.
20 Se determinaron los valores de IC_{50} midiendo la actividad de la enzima en presencia de 8 a 16 concentraciones del compuesto variando de 0.0037 nM a 80,000 nM y después graficando la concentración de fármaco contra Δ mp, lo cual permite que los valores de IC_{50} sean estimados utilizando software de regresión no lineal
25 (XLFit; IDBS, Cambridge, MA).

Los Compuestos de la Invención se seleccionan y se prueban en este ensayo, como se describió o similarmente descrito aquí, para mostrar la actividad inhibidora de PDE1. Los compuestos ejemplificados de la invención en general tienen valores de IC_{50} de 1 μ M, por ejemplo, algunos menos de 250 μ M, algunos menos de 10 nM, algunos menos de 5 nM, por ejemplo, los Ejemplos 1, 2 y 3 se muestra que tienen valores de IC_{50} de menos de 250 nM.

Ejemplo 10

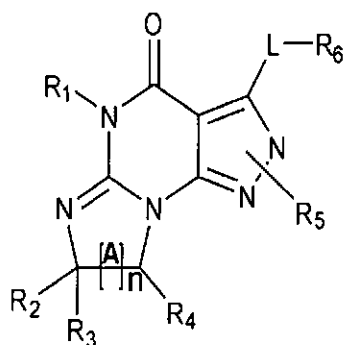
10 Efecto inhibidor de PDE1 en la respuesta sexual en ratas hembra

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

REIVINDICACIONES

1. 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8-dihidro-(1H ó 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas opcionalmente
 5 substituidas o una 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-trihidro-(1H ó 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-ona substituida, 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:



Fórmula II

- (i) L es S, SO o SO₂;
- (ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) 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 (por ejemplo, metilo o isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxí (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,

79

(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

5 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);

(iv) R_5 es

10 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);

15 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);

F es

20 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
25 ejemplo, trifluorometilo),

-C(O)-R₁₅,

-N(R₁₆)(R₁₇),

-S(O)₂R₂₁ o

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono

5 opcionalmente conteniendo por lo menos un
 átomo seleccionado de un grupo que consiste
 de N ó O (por ejemplo, ciclopentilo,
 ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo,
 pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-puran-4-ilo, o
10 morfolinilo);

en donde D, E y F son independientemente y
opcionalmente substituidos con uno o más

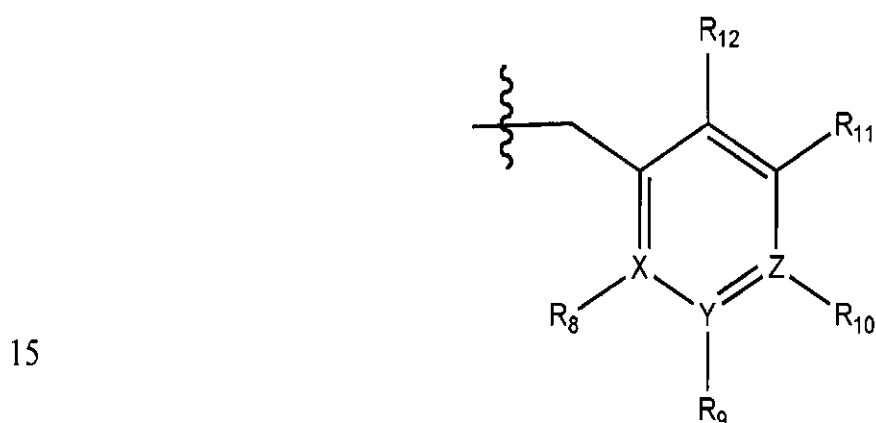
halo (por ejemplo, F, Cl o Br),

 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
15 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 halo (por ejemplo, 6-
20 fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-
 2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-
 dichloropirid-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
25 ejemplo, 5-metilopirid-2-ilo), o F es arilo, por

- ejemplo, fenilo, sustituido con uno o más halo
(por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es un
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
(por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente
5 sustituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o
e) un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo,
sustituido con haloalquilo;
f) unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo
10 de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula A



Fórmula A

en donde X, Y, y Z son independientemente, N o C,
y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o
20 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 carbono,
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
25 (por ejemplo pirrolidinilo o piperidinilo),

- haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
- arilo (por ejemplo, fenilo),
- heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
- 5 pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
- arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
- alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
- 10 heteroarilcarbonilo, o
- alcoxicarbonilo,
- en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente substituido con uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), Alquilo
- 15 de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), y/o -SH,
- siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
- 20 o R₁₀, respectivamente, no está presente;
- (v) R₆ es
- H,
- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo),
- 25 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo,

- ciclopentilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo),
 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),
 5 arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),
 arilamino (por ejemplo, fenilamino),
 heteroarilamino,
 N,N-dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono,
 10 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(R₁₈)(R₁₉);
 15 en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente
 substituido con uno o más halo (por ejemplo, F, Cl),
 hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por
 ejemplo, metoxi), por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo
 o 4-fluorofenilo,
 20 (vi) $n = 0$ ó 1 ;
 (vii) 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 o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4
 25 átomos de carbono o R₁₃ o R₁₄ puede formar un puente con R₂

o R₄;

(viii) R₁₅ 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)

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

(x) R₁₈ y R₁₉ son independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno o más halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxí (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo ó 2-hidroxifenilo), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

10

15

(xi) R₂₀ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

20

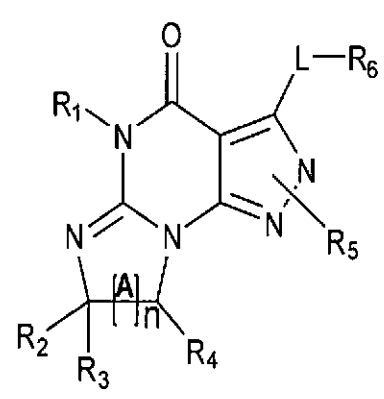
(xii) R₂₁ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

en forma libre, de sal o profármaco.

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

95

5



Fórmula I

en donde

- (i) L es un enlace individual, S, SO ó SO₂;
- 10 (ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) 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 (por ejemplo, metilo o isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxilo (por
- 15 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;
- 20 o
- 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
- 25 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

(iv) R_5 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);

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

10 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), $-C(O)-R_{15}$, $-N(R_{16})(R_{17})$,
15 $-S(O)_2R_{21}$ o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N ó O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo),
20 tetrahidro-2H-piran-4-ilo, o morfolinilo);

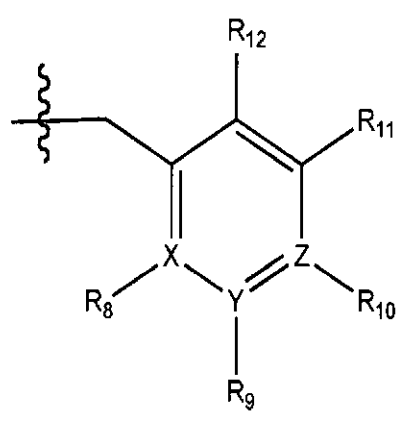
en donde D, E y F son independientemente y opcionalmente substituidos con uno o más halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de
25 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,

97

trifluorometilo), por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo sustituido con uno o más 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-dichloropirid-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, sustituido con uno o más halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o F es un heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo); o

b) un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo;

c) unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I y es una porción de la Fórmula A



Fórmula A

98

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
5 3 a 7 átomos de carbono, 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,
10 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 está presente;

15 (v) R₆ es

H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo,
ciclopentilo),
20 arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-
ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo,
bencilo),
25 arilamino (por ejemplo, fenilamino),

heteroarilamino,

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

N,N-diarilamino,

5 N-arilo-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);

en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente
substituido con uno o más halo (por ejemplo, F, Cl),
10 hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo, metoxi), por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo
o 4-fluorofenilo,

(vi) n = 0 ó 1;

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

20 (viii) R₁₅ 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)

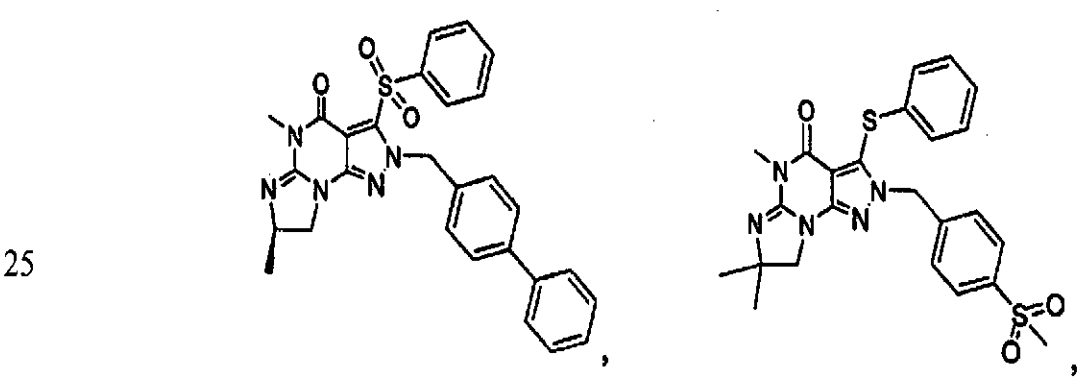
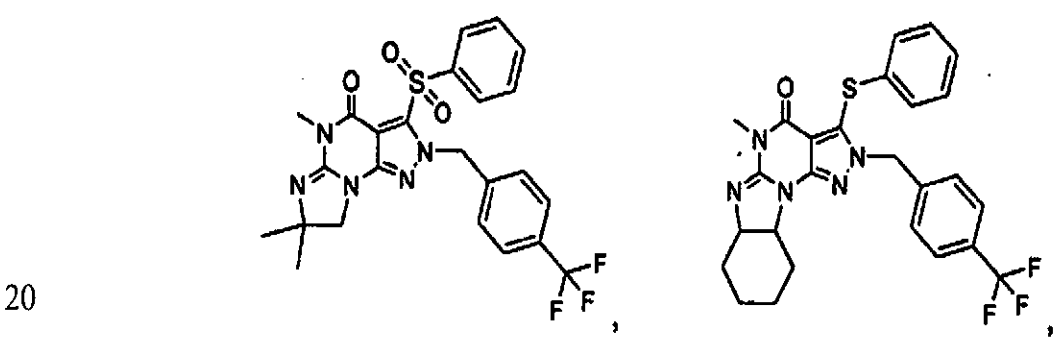
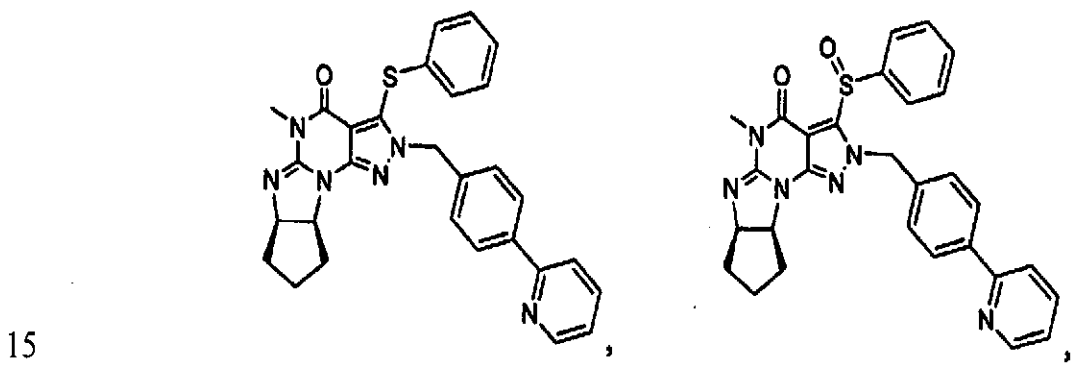
(ix) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo de 1 a 4
átomos de carbono;

25 (x) R₁₈ y R₁₉ son independientemente H, alquilo de 1 a 4

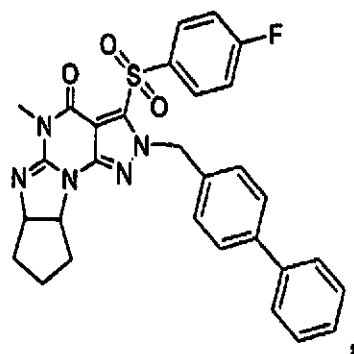
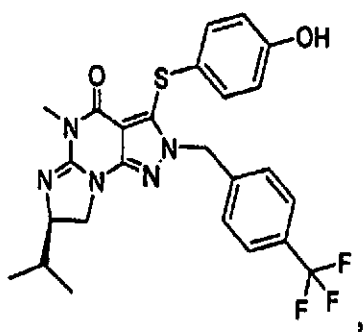
átomos de carbono o arilo (por ejemplo, fenilo) en donde
dicho arilo está opcionalmente substituido con uno o más
halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-
fluorofenilo) o hidroxí (por ejemplo, hidroxifenilo, por
ejemplo, 4-hidroxifenilo ó 2-hidroxifenilo)

- (xi) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- (xii) R_{21} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

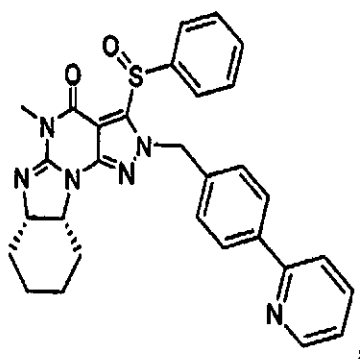
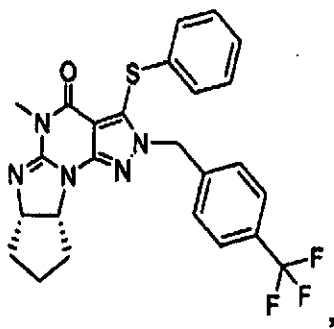
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 3,
seleccionado del cualquiera de lo siguiente:



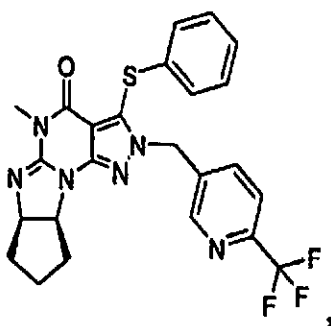
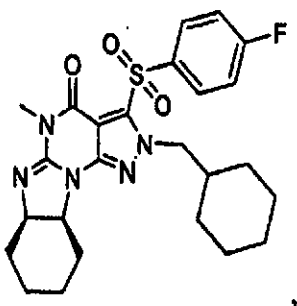
5



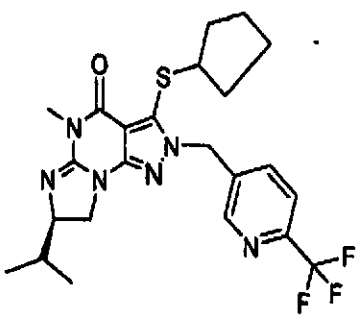
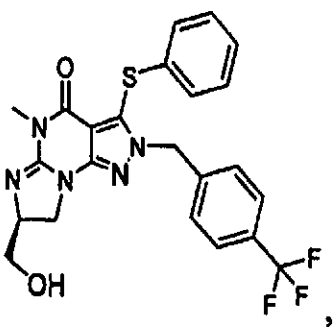
10



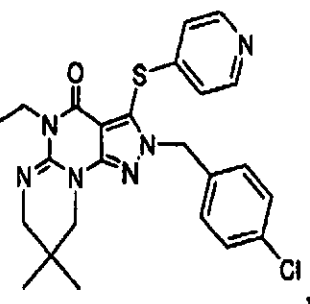
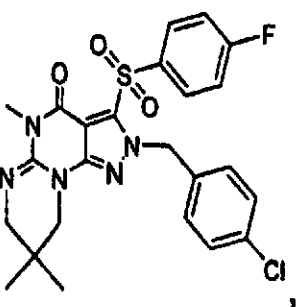
15

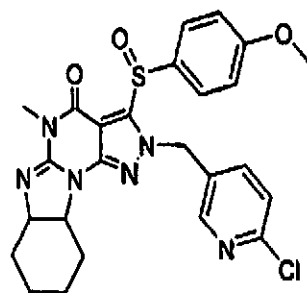
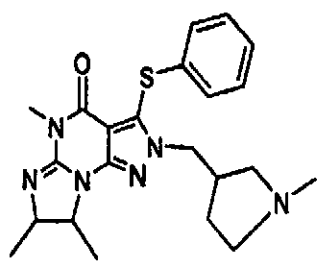


20

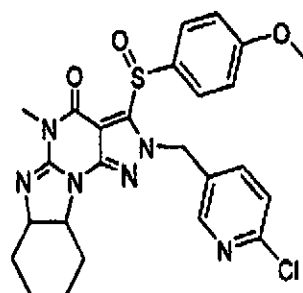
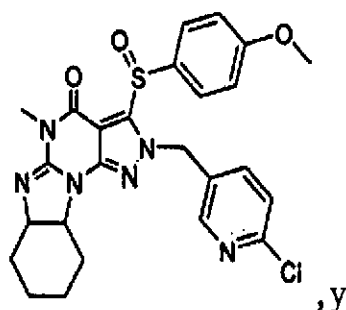


25





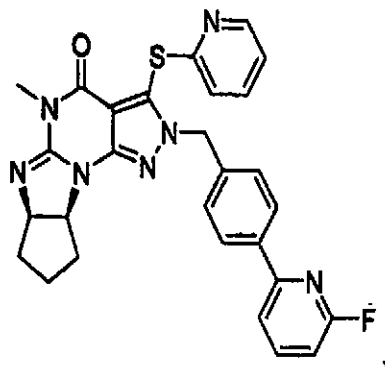
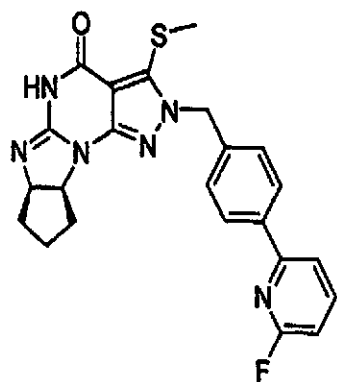
5



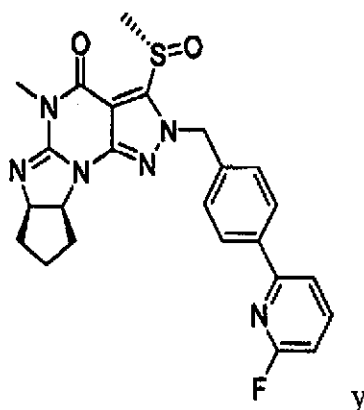
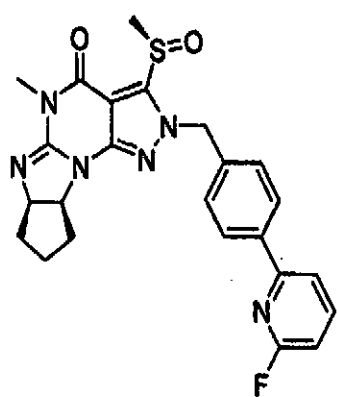
10

en forma libre o de sal.

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

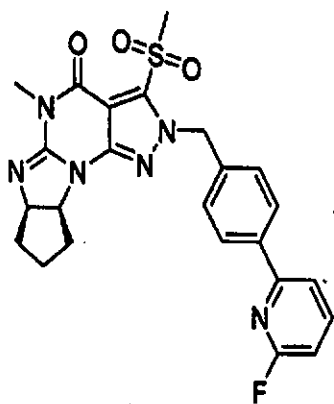


15



20

25



5

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.

7. Un método para tratar cualquiera de las siguientes condiciones: 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
5 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
10 progesterona; que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, a un paciente con la necesidad de dicho tratamiento.

15 8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la condición es la enfermedad de Parkinson.

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

 10. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la
20 condición es narcolepsia.

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

12. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha condición es disfunción sexual femenina.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, que además comprende administrar un compuesto o compuestos
5 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.

14. Un método para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada, que comprende la administración tópica de una
10 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 compatible al ojo de un paciente con la necesidad de esto.

15. Un método para el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manías, tales como en episodios
maníacos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal
20 farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto.

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

106

aceptable.

17. Un método para alargar o mejorar el crecimiento de las pestañas al administrar una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina, por ejemplo, bimatoprost, concomitante, simultánea o
5 secuencialmente con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal.

18. El uso del Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en forma libre o de sal farmacéuticamente
10 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 enfermedades: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington,
15 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,
20 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
25 ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos,

(07)

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
5 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
10 o condición que pueda ser aliviada por la mejora de señalización de progesterona.

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
15 reivindicación 6 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de una enfermedad o condición seleccionada de:

glaucoma o presión intraocular elevada;

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

daño traumático cerebral.

20. Una composición farmacéutica que comprende un
Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5,
25 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 seleccionada de:

5 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, 10 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 15 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 20 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 25 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;

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

10

15

20

25

RESUMEN

Se describen compuestos 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8-dihidro-
(1*H* ó 2*H*)-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona
5 opcionalmente substituida o una 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-
trihidro-(1*H* ó 2*H*)-pirimido[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona
substituida o Compuestos de la Fórmula (I), procedimientos para su
producción, su uso como farmacéuticos y composiciones
farmacéuticas que los comprenden.

10

15

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06439

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 USPC: 514/259.1, 267, 269; 544/250, 280 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar Search terms: thio, sulfinyl, sulfonyl, imidazo, pyrazolo, pyrimidin, ones, trihydro, pyrrolido, Parkinson's, depression, narcolepsy, PDE1, PDE1A, PDEAB		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/01888492 A1 (LIE et al) 07 August 2008 (07.08.2008); entire document, especially para [0009]	1-5
Y	US 2003/0092908 A1 (PITTS et al) 15 May 2003 (15.05.2003); entire document, especially para [0012]	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 15 January 2010 (15.01.2010)		Date of mailing of the international search report 02 FEB 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 09/06439

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.: 6-20
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.:

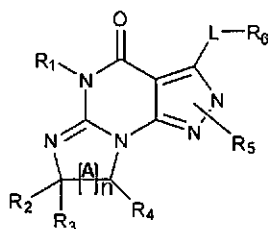
- Remark on Protest
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in 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 61/120,442 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/US2009/006439	(87) Publicación internacional Fecha: 10/06/2010 N° publicación: WO 2010/065149 A1
(54) Título: COMPUESTOS ORGÁNICOS	

Reivindicación(es):

1. 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8-dihidro-(1H ó 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-onas opcionalmente substituidas o una 3-(tio, sulfinil o sulfonil)-7,8,9-trihidro-(1H ó 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pyrimidin-4(5H)-ona substituida, 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:



Fórmula II

- (i) L es S, SO o SO₂;
(ii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
(iii) 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 (por ejemplo, metilo o isopropilo) opcionalmente substituido con halo o hidroxi (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 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
(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);

(iv) R_5 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, alquiniло 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),

$$-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{15},$$
$$-N(R_{16})(R_{17}),$$
$$-S(O)_2R_{21} \quad 0$$

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

en donde D, E y F son independientemente y opcionalmente substituidos con uno o más 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 sustituido con uno o más 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-dichloropirid-2-ilo) haloalquilo de 1 a 4

álquil de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-il) o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

114

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056701

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

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

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

=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081343- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:17:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

COCO 18419-841-003-9

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

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

Junio 13 de 2011 - 16:47:33

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

115

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056726

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

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

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

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
				\$361.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081343- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:17:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

C010 18419-841-003-9

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

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

, Junio 13 de 2011 - 16:47:34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

118

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059815

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	1612 TASA ANUAL A#OS 9 a 12 CUATRENIO PARA MANTENIMINETO DE	451.000.00	451.000.00
				\$451.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081343-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:17:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

Cero 18419-84/-0039

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 - 18:48:45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

113

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059889

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	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081343- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:17:42

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 118

COLO 18419-841-003-9

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 - 18:48:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

118

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059890

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	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00
			=====	

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081343- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:17:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 118

0060 18419-841-003-9

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

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Junio 20 de 2011 - 18:48:47



No. 11-081343- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:17:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

- ☐ 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 081343
	Solicitud internacional	PCT/US2009/006439
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12075

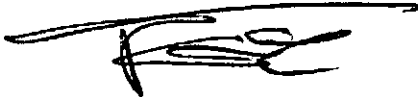
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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