

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-081349-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

No. 11-081349-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

11-81349

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS ORGANICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

INTRA-CELULAR THERAPIES, INC.

DOMICILIO

NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

21/07/2011
06-07-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 11-081349- -00000-0000
Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC.**
sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 3960 Broadway,
New York,
New York 10032,
Estados Unidos de América

Domicilio: New York,
New York,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Peng LI**
3960 Broadway,
New York,
New York 10032,
Estados Unidos de América

3. **Jun ZHAO**
3960 Broadway,
New York,
New York 10032,
Estados Unidos de América

2. **Lawrence P. WENNOGLE**
3960 Broadway,
New York,
New York 10032,
Estados Unidos de América

4. **Hailin ZENG**
3960 Broadway,
New York,
New York 10032,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2009/006442 Fecha: 07 de diciembre de 2009
Publicación Internacional No. WO 2010/065151 A1 Fecha: 10 de junio de 2010

6

Título (54)
COMPUESTOS ORGÁNICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 491/000

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
US

(32) Fecha
06 de diciembre de 2008

(31) Número de Solicitud
61/120,441

9

Comprobante de pago No.: 11-56725**Fecha:** 13 de junio de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-59888**Fecha:** 20 de junio de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-59814**Fecha:** 20 de junio de 2011**Comprobante de pago No.:** 11-60885**Fecha:** 23 de junio de 2011

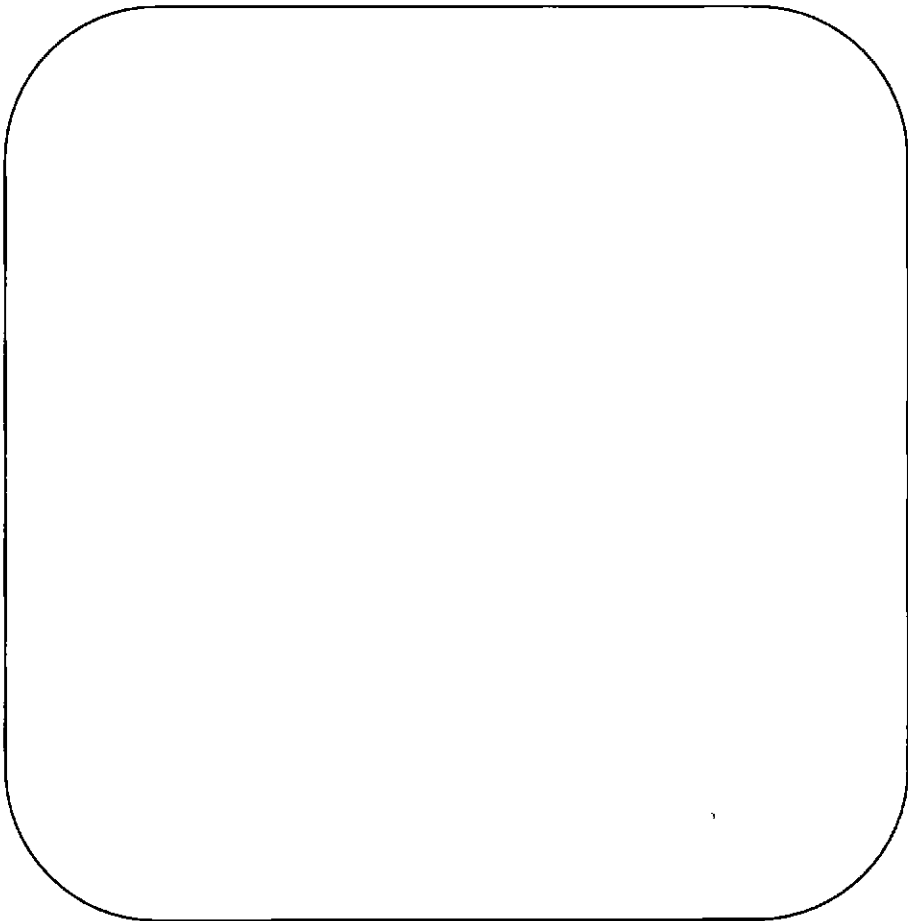
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$243.000.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 2010/065151 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 2010/065151 A1
Descripción:
Páginas en español 101
Reivindicaciones: Número (s) 19
Figuras: Número (s)
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

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

5

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/065151 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 491/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/006442

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/120,441 6 December 2008 (06.12.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **INTRACELLULAR 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).

(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))

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



WO 2010/065151 A1

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

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

6

COMPUESTOS ORGANICOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reclama prioridad de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/120,441, presentada el 6 de Diciembre del 2008, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

10

CAMPO TECNICO

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

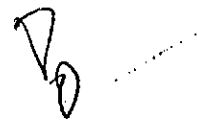
trayectoria de señalización de progesterona, por ejemplo, disfunción sexual femenina.

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 CaM-PDE, PDE1A, PDE1B, y PDE1C, todos son expresados en el tejido del sistema nervioso central. La PDE1A es expresada a través del cerebro, con niveles más altos de expresión en las capas Ca1 a Ca3 del hipocampo y cerebelo y a un nivel bajo en el cuerpo estriado. La PDE1A también es expresada en pulmones y corazón. La PDE1B es predominantemente expresada en el cuerpo estriado, circunvolución dentada, tracto olfativo y cerebelo, y su expresión se correlaciona con regiones del cerebro teniendo altos niveles de innervación dopaminérgica. Aunque PDE1B es principalmente expresada en el sistema nervioso central, se puede detectar en el corazón. La PDE1C es principalmente expresada en el epitelio olfativo, células granulares del cerebelo, y cuerpo estriado. La PCDE1C también es expresada en el corazón y músculo liso vascular.

25 Las fosfodiesterasas de nucleótido cíclico disminuyen la



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

cGMP a través de la activación de receptor de dopamina D1 o progesterona mejora la señalización de progesterona asociada con varias respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis asociada con receptividad en apareamiento en algunos roedores.

- 5 Ver, Mani, et al., Science (2000) 287: 1053, los contenidos de la cual se incorporan aquí para referencia.

Las CaM-PDEs, por lo tanto, pueden afectar señalizaciones intracelulares reguladas por dopamina u otras señalizaciones en los ganglios basales (cuerpo estriado), incluyendo, pero no limitándose a, óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor canabinoide, péptido natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), DAPP-32 y trayectorias de señalización intracelular de endorfina.

- 15 La actividad de fosfodiesterasa (PDE), en particular la actividad de fosfodiesterasa 1 (PDE1), funciona en el tejido de cerebro como un regulador de la actividad locomotora y aprendizaje y memoria. La PDE1 es un blanco terapéutico para la regulación de trayectorias de señalización intracelular, preferiblemente en el
- 20 sistema nervioso, incluyendo, pero no limitándose a, un receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor canabinoide, péptido
- 25 natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), trayectoria de

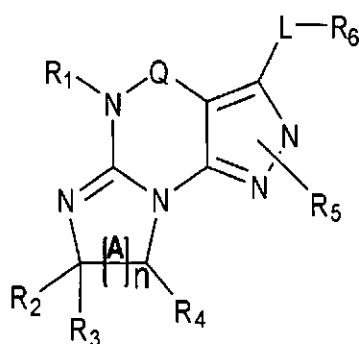
señalización intracelular de endorfina y trayectoria de señalización de progesterona. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debe actuar para potenciar el efecto de un agonista de dopamina D1 protegiendo cGMP y cAMP de la degradación, y debe similarmente inhibir las trayectorias de señalización del receptor de dopamina D2, inhibiendo la actividad de PDE1. La elevación de los niveles de calcio intracelular está enlazada a la muerte celular en numerosos trastornos, en particular, en enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, y de Huntington y en trastornos del sistema circulatorio que conducen a apoplejía e infarto al miocardio. Los inhibidores de PDE1, por lo tanto, son potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de la señalización de receptor de dopamina D1, tales como enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia y daño cognitivo. Los inhibidores de PDE1 también son útiles en enfermedades que 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 compuestos 4,5,7,8-tetrahidro-

(opcionalmente 4-tioxo ó 4-imino)-(1*H* ó 2*H*)-imidazo[1,2-
a]pirazolo[4,3-*e*]pirimidina opcionalmente substituida ó 4,5,7,8,9-
pentahidro-(1*H* ó 2*H*)-pirimido[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidina, en
forma libre o de sal, por ejemplo, 4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,2-
5 a]pirazolo[4,3-*e*]pirimidina (1 ó 2 y/ó 3 y/ó 5)-substituida, 4,5,7,8-
tetrahidro-2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidina, 4,5,7,8-
tetrahydro-(1*H* ó 2*H*)-pirimido[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-
imina, 7,8-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-
tiona ó 7,8-dihidro-2*H*-imidazo[1,2-*a*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-
10 tiona, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

en donde

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

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

arilo,

heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

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

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

o

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

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

(v) R_5 es

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

20 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, alquínileo de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

25

F es

H,

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino,

5 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),

10 -C(O)-R₁₅,

-N(R₁₆)(R₁₇),

-S(O)₂R₂₁ o

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono

opcionalmente conteniendo por lo menos un

15 átomo seleccionado de un grupo que consiste

de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo,

ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo,

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

morfolinilo);

20 en donde D, E y F están independiente y

opcionalmente substituidos con uno o más de:

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

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

25 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por

ejemplo, trifluorometilo),

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono) o

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por

ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo),

5 por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo

substituido con uno o más de halo (por ejemplo,

6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-

fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-

2-ilo, 4,6-dichloropirid-2-ilo),

10 o F es arilo, por ejemplo, fenilo, substituido con

uno o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo)

o F es a heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de

carbono (por ejemplo, pirrolidinilo)

opcionalmente substituido con a alquilo de 1 a 6

15 átomos de carbono (por ejemplo, 1-

metilpirrolidin-3-ilo);

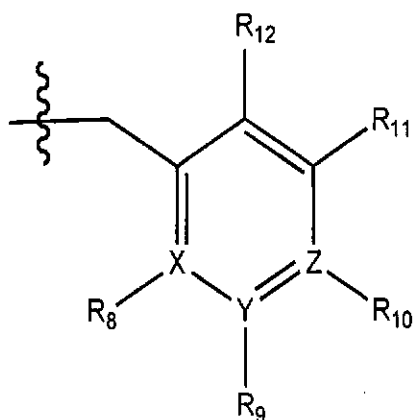
o

b) un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo,

substituido con haloalquilo;

20 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

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,

5

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

het-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por
ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),

10

cicloalquilo 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,

15

tetrazolilo,

arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),

alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo;

20

en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo es independientemente y
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,
25 cicloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por

ejemplo, trifluorometilo), -SH;

preferiblemente R₁₀ es fenilo, piridilo, piperidinilo o
 pirrolidinilo opcionalmente substituido con los
 substituyentes previamente definidos, por
 ejemplo opcionalmente substituido con halo o
 alquilo

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

(vi) R₆ es

- H,
- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- 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),
- 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 ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifhen-4-ilmetil)amino),
- o

17

-N(R₁₈)(R₁₉);

en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente
substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F,
Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
5 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3
a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R₆ es 4-
hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

(vii) n = 0 ó 1;

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

(ix) 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)

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

(xi) R₁₈ y R₁₉ son independientemente

H,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

25 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 de

5 halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-
fluorofenilo),

hidroxi (por ejemplo, hidroxifenilo, por
ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

10 haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

arilo,

heteroarilo, o

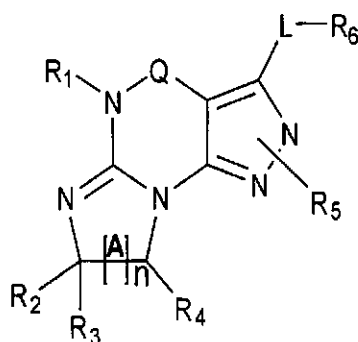
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

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

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

en forma libre o de sal.

20 En otra modalidad, la invención proporciona un Compuesto de
Fórmula I:



25

Fórmula I

en donde

- (i) Q es C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-;
- (iii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
5 ejemplo, metilo o etilo);
- (iv) 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
10 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, o (opcionalmente
hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15 o
- R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un di-, tri- o tetrametileno
puente
- (pref. en donde R₃ y R₄ juntos tienen la configuración *cis*,
por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R₃ y R₄
20 tienen las configuraciones R y S, respectivamente);
- (v) R₅ es
- a) -D-E-F, en donde:
- D es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);
- 25 E es un enlace individual, alquilileno de 2 a 4

átomos de carbono (por ejemplo, $-C\equiv C-$), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por ejemplo, piridileno);

5 F es H, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino, triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo), halo (por ejemplo, F, Br, Cl), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), $-C(O)-R_{15}$, $-N(R_{16})(R_{17})$,
 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 o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo),
 15 tetrahidro-2*H*-piran-4-il, o morfolinilo);

en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más de :

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

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

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

por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo substituido con uno o más de halo (por ejemplo,
 25 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, substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo)

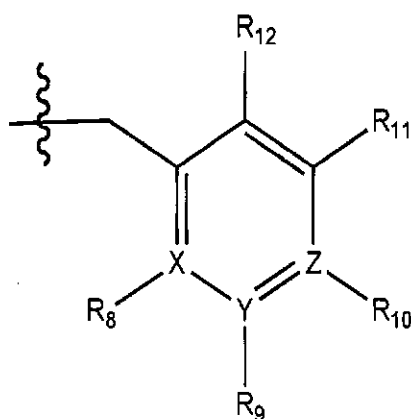
o F es a heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo)

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

o

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

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



Fórmula A

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

22

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

- halógeno,
 - alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 - 5 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
 - cicloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo),
 - arilo (por ejemplo, fenilo),
 - heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
 - 10 pirid-2-ilo), o
 - tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)),
 - diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
 - arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
 - alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
 - 15 heteroarilcarbonilo, o
 - alcoxicarbonilo;
- siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R_8 , R_9 , o R_{10} , respectivamente, no esté presente;

(vi) R_6 es

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

ilo),

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

arilamino (por ejemplo, fenilamino),

5 heteroarilamino,

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

N,N-diarilamino,

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

10 o

-N(R₁₈)(R₁₉);

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 átomos de carbono,

15 por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

(vii) n = 0 o 1;

(viii) 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
20 hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o
(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de
carbono;

(ix) 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
25 átomos de carbono (por ejemplo, -OCH₃)

24

- (x) R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- (xi) R_{18} y R_{19} son independientemente H, C_{1-4} alki o arilo (por ejemplo, fenilo) en donde dicho arilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxí (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo)
- (xii) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- (xiii) R_{21} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- en forma libre o de sal.
- 1.1 Fórmula I, en donde Q es $C(=S)$, $C(=N(R_{20}))$ o CH_2 ;
- 1.2 Fórmula I ó 1.1, en donde Q es $C(=S)$;
- 1.3 Fórmula I ó 1.1, en donde Q es $C(=N(R_{20}))$;
- 1.4 Fórmula I ó 1.1, en donde Q es CH_2 ;
- 1.5 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.4, en donde L es un enlace individual, $-N(H)-$, ó $-CH_2-$;
- 1.6 Fórmula 1.5, en donde L es un enlace individual;
- 1.7 Fórmula 1.5, en donde L es $-N(H)-$;
- 1.8 Fórmula 1.5, en donde L es $-CH_2-$;
- 1.9 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.8, en donde R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);
- 1.10 Fórmula 1.9, en donde R_1 es H;

25

- 1.11 Fórmula 1.9, en donde R_1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- 1.12 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.11, en donde R_4 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, isopropilo) y R_2 y R_3 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, R_2 y R_3 ambos son metilo, o R_2 es H y R_3 es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi, o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 1.13 Fórmula 1.12, en donde R_2 o R_3 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo);
- 1.14 Fórmula 1.12, en donde R_2 o R_3 es H;
- 1.15 Fórmula 1.12, en donde R_2 o R_3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o isopropilo);
- 1.16 Fórmula 1.12, en donde R_2 o R_3 es metilo;
- 1.17 Fórmula 1.12, en donde R_2 o R_3 es isopropilo;
- 1.18 Fórmula I, o cualquiera de 1.1-1.11, en donde R_2 es H y R_3 y R_4 juntos forman un puente de 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);
- 1.19 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.18, en donde R_5 es -D-E-

F;

- 1.20 Fórmula 1.19, en donde D es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);
- 5 1.21 Fórmula 1.20, en donde D es metileno;
- 1.22 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en donde 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);
- 10 1.23 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en donde E es arileno (por ejemplo, fenileno);
- 1.24 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en donde E es fenileno;
- 1.25 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en donde E es heteroarileno (por ejemplo, piridileno);
- 15 1.26 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en donde E es fenileno en donde F es para-sustituido;
- 1.27 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en donde E es heteroarileno (por ejemplo, piridileno);
- 20 1.28 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.21, en donde E es un enlace individual;
- 1.29 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.28, 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,
- 25

25

5 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 o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o morfolinilo);

10 1.30 Fórmula 1.29, en donde F es haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo);

1.31 Fórmula 1.29, en donde F es trifluorometilo;

1.32 Fórmula 1.29, en donde F es halo (por ejemplo, F, Br, Cl);

1.33 Fórmula 1.29, en donde F es Cl;

15 1.34 Fórmula 1.29, en donde F es heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-2-ilo);

1.35 Fórmula 1.29, en donde F es piridilo;

1.36 Fórmula 1.29, en donde F es pirid-2-ilo;

20 1.37 Fórmula 1.29, en donde F es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente conteniendo por lo menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, morfolinilo);

1.38 Fórmula 1.29, en donde F es ciclohexilo;

25 1.39 Fórmula 1.29, en donde F es pirrolidinilo (por ejemplo,

28

pirrolidin-3-ilo);

1.40 Fórmula 1.29, en donde F es ciclopentilo;

1.41 Fórmula 1.29, en donde F es tetrahydro-2H-piran-4-ilo;

1.42 Fórmula 1.29, en donde F es arilo (por ejemplo, fenilo);

5 1.43 Fórmula 1.29, en donde F es fenilo;

1.44 Fórmula 1.29, en donde F es 4-clorofenilo;

1.45 Fórmula 1.29, en donde F es $-S(O)_2R_{21}$ en donde R_{21} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo);

10 1.46 Fórmula 1.29, 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), $-OH$ ó $-O$ alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, $-OCH_3$);

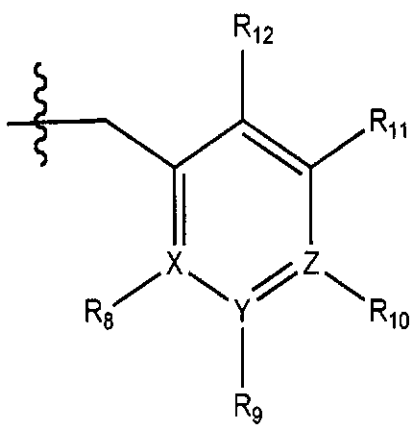
15 1.47 Cualquiera de las fórmulas 1.19-1.46, en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo substituido
20 con uno o más de halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo, fenilo,
25

- 5 substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), o F es a o F es un 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);
- 1.48 Fórmula 1.47, en donde F es substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo), haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, trifluorometilo);
- 10 1.49 Fórmula 1.47, en donde F es 6-fluoropirid-2-ilo;
- 1.50 Fórmula 1.47, en donde F es 3-fluoropirid-2-ilo;
- 1.51 Fórmula 1.47, en donde F es 4-fluoropirid-2-ilo;
- 1.52 Fórmula 1.47, en donde F es 5-fluoropirid-2-ilo;
- 1.53 Fórmula 1.47, en donde F es heteroarilo, por ejemplo,
- 15 piridilo, opcionalmente substituido con uno o más de haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo);
- 1.54 Fórmula 1.47, en donde F es 5-trifluorometilpirid-2-ilo;
- 1.55 Fórmula 1.47, en donde F es heteroarilo, por ejemplo,
- 20 piridilo, opcionalmente substituido con uno o más de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo);
- 1.56 Fórmula 1.47, en donde F es 5-metilpirid-2-ilo;
- 1.57 Fórmula 1.29, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es metilo;
- 25 1.58 Fórmula 1.29, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es

trifluorometilo;

- 1.59 Fórmula 1.29, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -OH;
- 1.60 Fórmula 1.29, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -Oalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, -OCH₃);
- 5 1.61 Fórmula 1.29, en donde F es -C(O)-R₁₅ y R₁₅ es -OCH₃;
- 1.62 Fórmula 1.29, en donde F es -N(R₁₆)(R₁₇);
- 1.63 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.18, en donde R₅ es un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo, substituido con haloalquilo;
- 10 1.64 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.18, en donde R₅ está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula I y es una porción de la Fórmula A

15



Fórmula A

- 20 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
- 25 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),
5 heteroarilcarbonilo, o alcoxycarbonilo; siempre que
cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R_8 , R_9 , o R_{10} ,
respectivamente, no esté presente;
- 1.65 Fórmula 1.64, en donde R_5 es un heteroarilmetilo
substituido, por ejemplo, para-substituido con haloalquilo;
- 10 1.66 Fórmula 1.64, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son H y R_{10} es fenilo;
- 1.67 Fórmula 1.64, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son H y R_{10} es piridilo o
tiadiazolilo;
- 15 1.68 Fórmula 1.64, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son, independientemente, H
o halógeno, y R_{10} es haloalquilo;
- 1.69 Fórmula 1.64, en donde R_5 es una porción de la Fórmula
A en donde R_8 , R_9 , R_{11} , y R_{12} son, independientemente,
20 H, y R_{10} es alquilsulfonilo;
- 1.70 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.69, en donde R_6 es H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7
átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo), arilo,
heteroarilo, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, bencilo, arilamino (por ejemplo, fenilamino),
25

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

1.71 Fórmula 1.70, en donde R_6 es H;

1.72 Fórmula 1.70, en donde R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

1.73 Fórmula 1.70, en donde R_6 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo);

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

1.75 Fórmula 1.70, en donde R_6 es fluorofenilo (por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxifenilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo);

1.76 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.75, en donde $n = 0$;

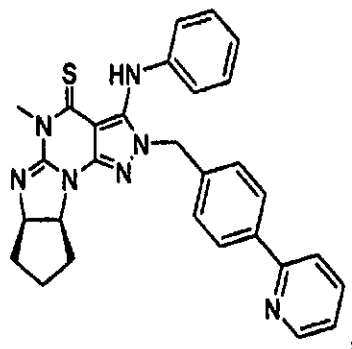
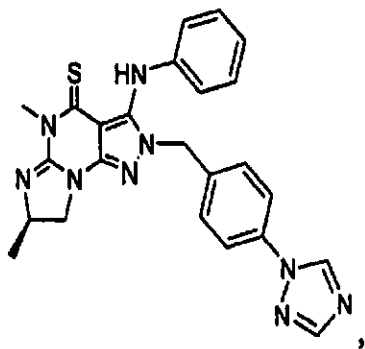
1.77 Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.75, en donde $n = 1$;

1.78 Fórmula 1.77, en donde $n=1$, A es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde R_{13} y R_{14} , son, independientemente, H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o

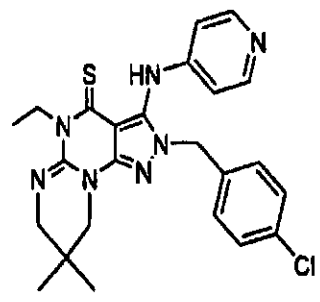
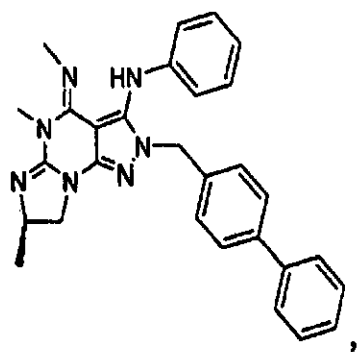
(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

1.79 cualquiera de las fórmulas precedentes en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste de:

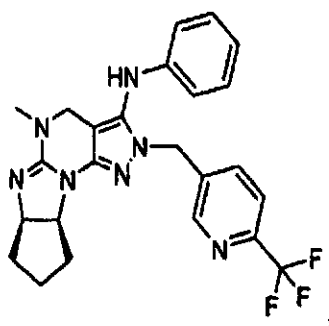
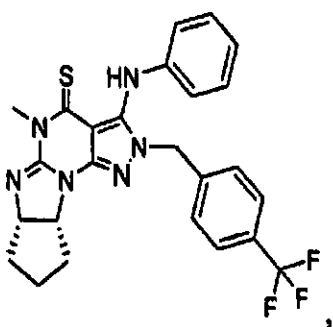
5



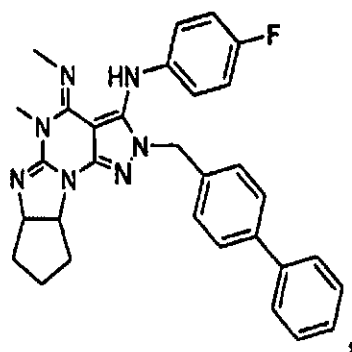
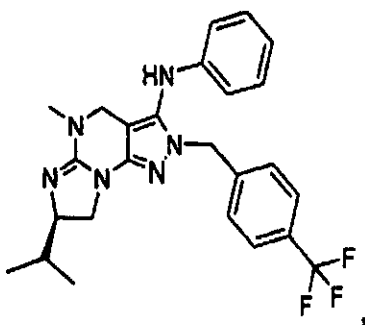
10



15

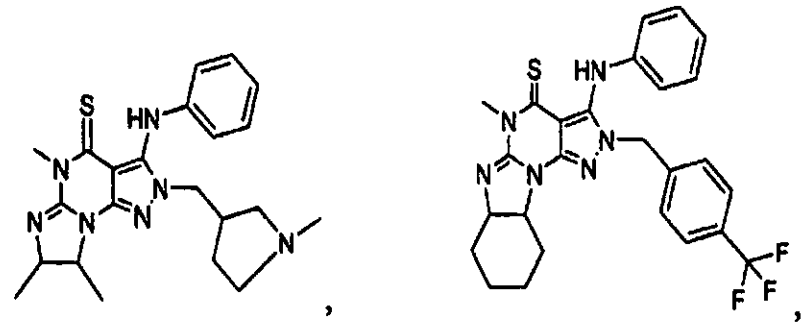


20

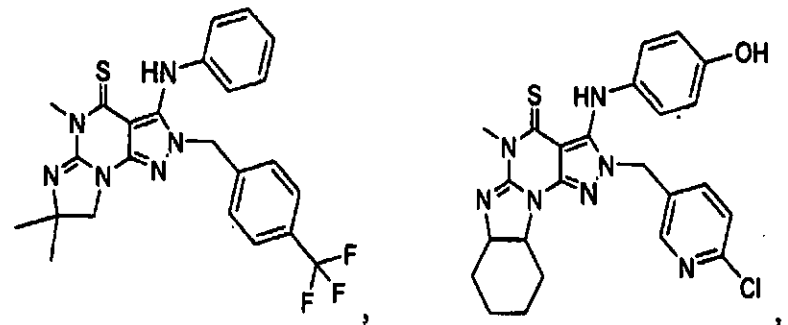


25

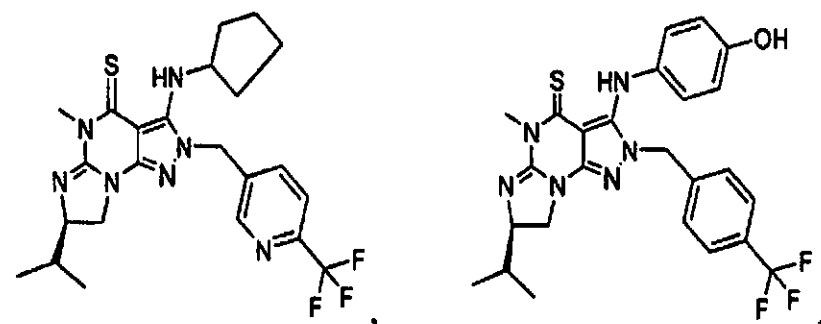
5



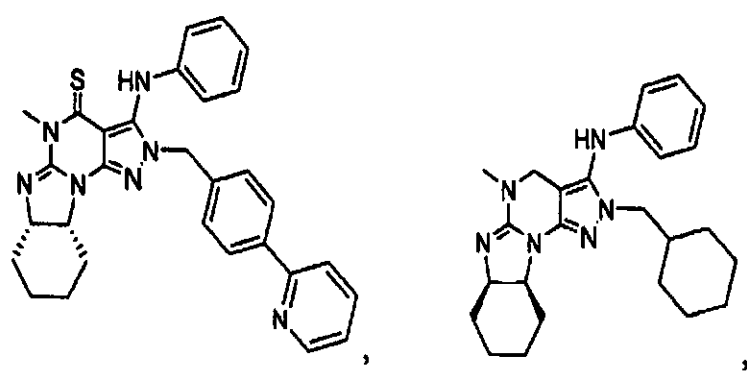
10



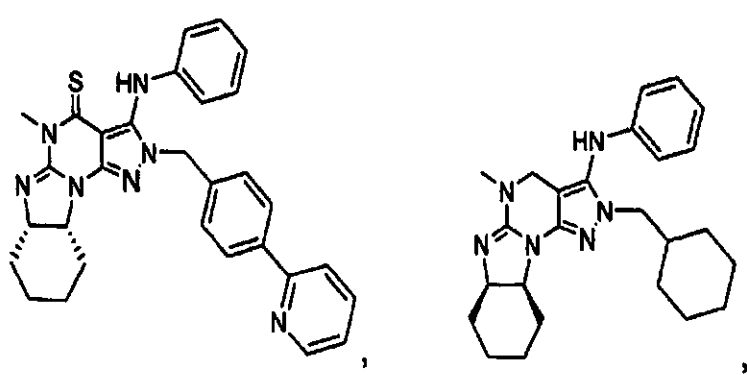
15



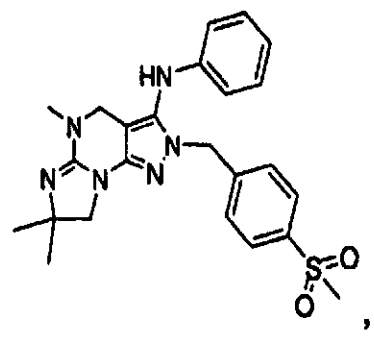
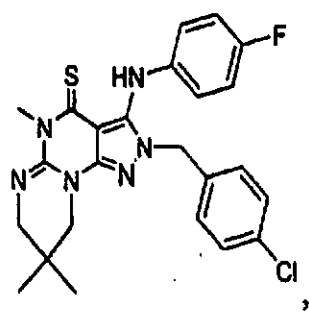
20



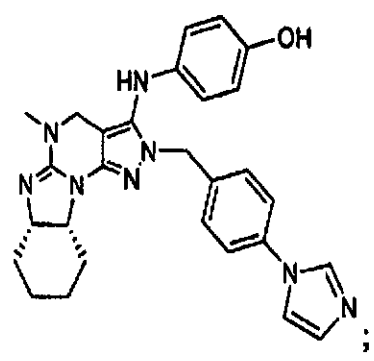
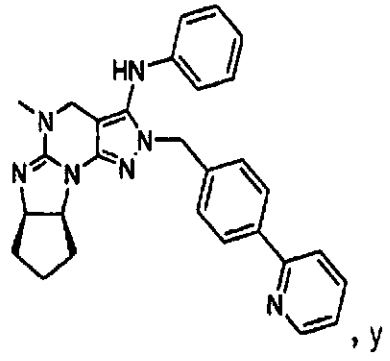
25



5



10



15

20

1.80 cualquiera de las fórmulas precedentes en donde los compuestos inhiben hidrólisis mediada por fosfodiesterasa (por ejemplo, mediada por PDE1, en especial mediada por PDE1B) de cGMP, por ejemplo, con un valor de IC_{50} de menos de 1 μM , de preferencia de menos de 500 nM, muy preferiblemente de menos de 50 nM en un ensayo de PDE de reactivo de partícula de afinidad inmovilizado por metal, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 12, en forma libre o de sal.

25

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I o II como se definió anteriormente, en donde:

- (i) R_6 es
 - H,
 - alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

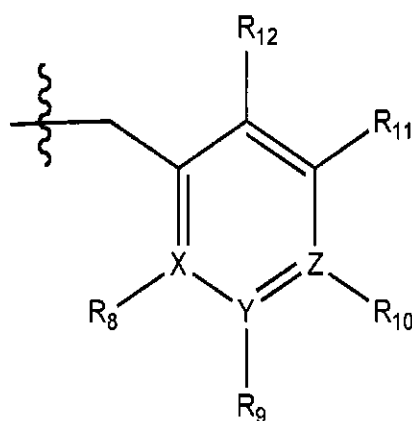
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo),
 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),
 arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),
 cuando L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-
 en donde dicho arilo o heteroarilo está independiente y
 opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo
 o R₆ es
 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 ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),
 o
 -N(R₁₈)(R₁₉),
 cuando L es un enlace individual o -CH₂-,
 en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente

substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

y el resto de los substituyentes son como se definió previamente en la Fórmula I o II o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.80, en forma libre o de sal.

En otra modalidad más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en donde:

(i) R₅ está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula A



Fórmula A

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

halógeno,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

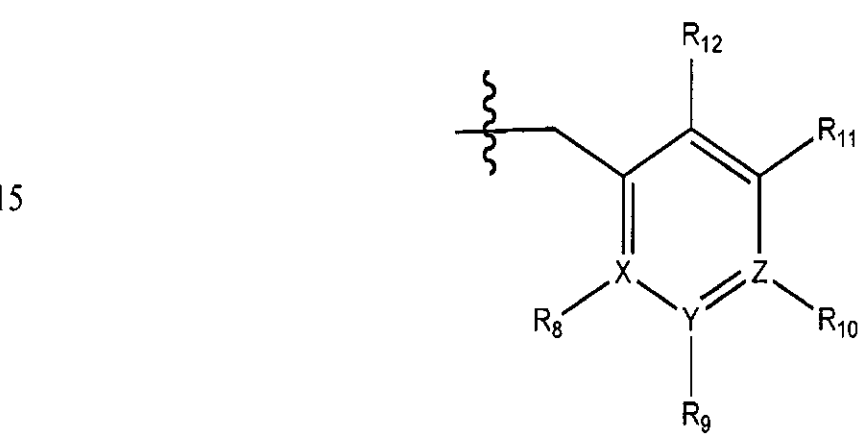
- heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
(por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
5 arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo), o
tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)),
diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
10 arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
heteroarilcarbonilo, o
alcoxicarbonilo;
en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
15 heterocicloalquilo está independiente y
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
20 ejemplo, trifluorometilo), -SH;
siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
o R₁₀, respectivamente, no está presente;
- (ii) R₆ es
H,
25 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo),
- arilo (por ejemplo, fenilo),
- heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),
- arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),
- cuando L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-
- en donde dicho arilo o heteroarilo está independiente y opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo
- o R₆ es
- 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 ejemplo, N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino),
- o
- N(R₁₈)(R₁₉),
- cuando L es un enlace individual o -CH₂-,
- en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente

5 substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,
y el resto de los substituyentes son como se definió previamente en la Fórmula II, en forma libre o de sal.

En otra modalidad más, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en donde:

- 10 (i) Q es -C(=S)-;
(ii) R₅ está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula A



Fórmula A

20 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,
25 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

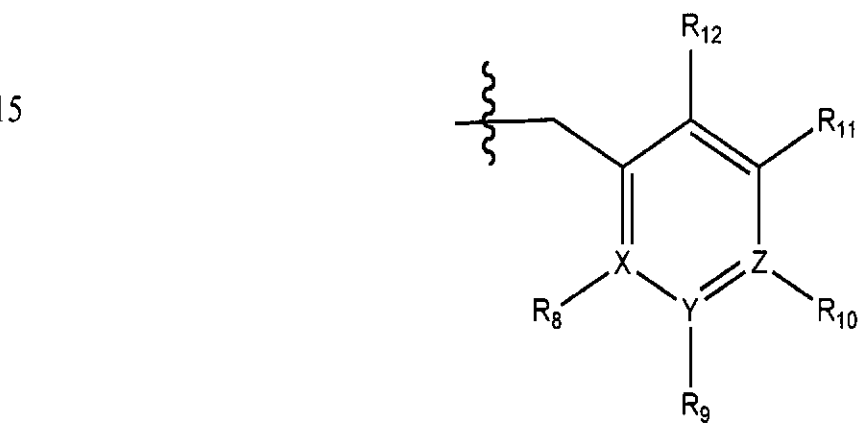
- heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
(por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
5 arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo), o
tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)),
diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
10 arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
heteroarilcarbonilo, o
alcoxicarbonilo;
en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
15 heterocicloalquilo está independiente y
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
20 ejemplo, trifluorometilo), -SH;
siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R₈, R₉,
o R₁₀, respectivamente, no está presente;
- (iii) R₆ es
H,
25 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),
arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo),
cuando L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-
en donde dicho arilo o heteroarilo está independiente y
opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo
o R₆ es
arilamino (por ejemplo, fenilamino),
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-ilmetil)amino), o
-N(R₁₈)(R₁₉),
cuando L es un enlace individual o -CH₂-,
en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente

5 sustituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,
y el resto de los substituyentes son como se definió previamente en la Fórmula II, en forma libre o de sal.

Aún en otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en donde

- 10 (i) Q es -C(=S)-;
- (ii) L es un enlace individual;
- (iii) R₅ está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la Fórmula II y es una porción de la Fórmula A



20 Fórmula A

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

- halógeno,
- 25 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
5 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)),
10 diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
heteroarilcarbonilo, o
alcoxicarbonilo;

15 en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo está independiente y
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,
20 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), -SH;

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

(iv) R₆ es -N(R₁₈)(R₁₉) y R₁₈ y R₁₉ son independientemente

25 H,

45

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
5 heteroarilo,
en donde dicho arilo o heteroarilo está
opcionalmente substituido con uno o más de
halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-
fluorofenilo),
10 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,
15 arilo,
heteroarilo, o
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

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

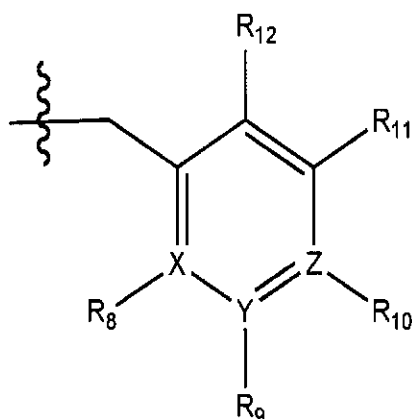
20 En otra modalidad más, la invención proporciona un compuesto
de la fórmula I o II en donde:

- (i) Q es -C(=S)-;
- (ii) L es un enlace individual;
- (iii) R₅ está unido a uno de los nitrógenos en la porción
25 pirazolo de la Fórmula I o II y es una porción de la

48

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:

15

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
(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, tetrazolilo,

20

en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo está independiente y
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

25

ejemplo, trifluorometilo), -SH;

siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R_8 , R_9 ,

o R_{10} , respectivamente, no está presente;

(iv) R_6 es $-N(R_{18})(R_{19})$ y R_{18} y R_{19} son independientemente

5

H,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo,

en donde dicho arilo o heteroarilo está

10

opcionalmente substituido con uno o más de

halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-

fluorofenilo),

hidroxi (por ejemplo, hidroxifenilo, por

ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),

15

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

20

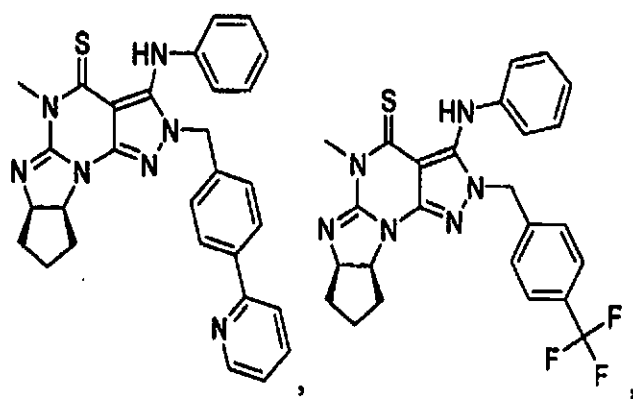
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

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

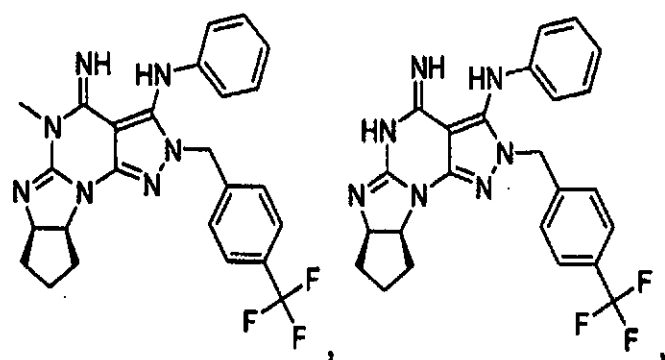
En otra modalidad más, la invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de lo siguiente:

25

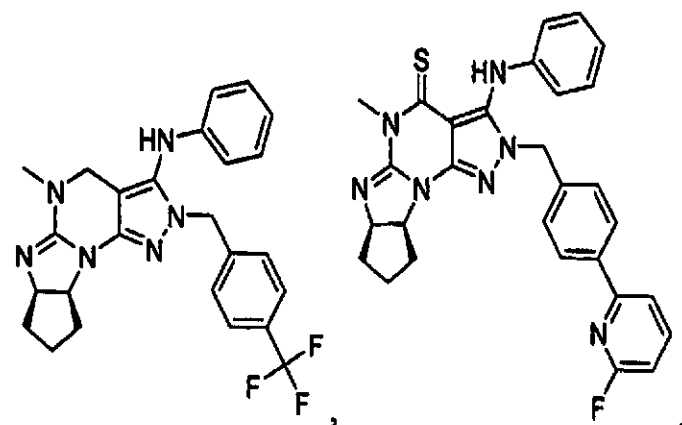
5



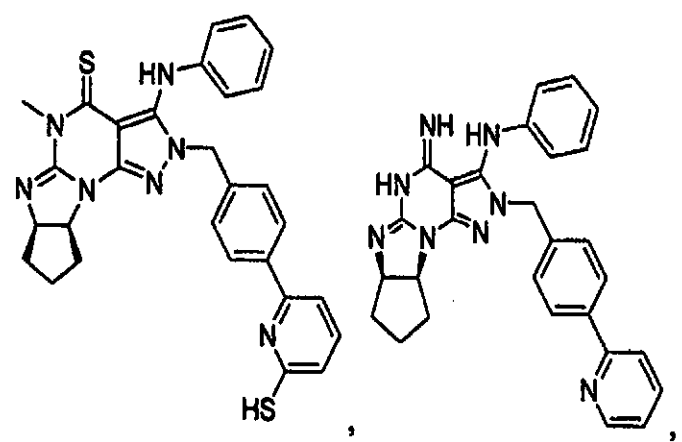
10



15

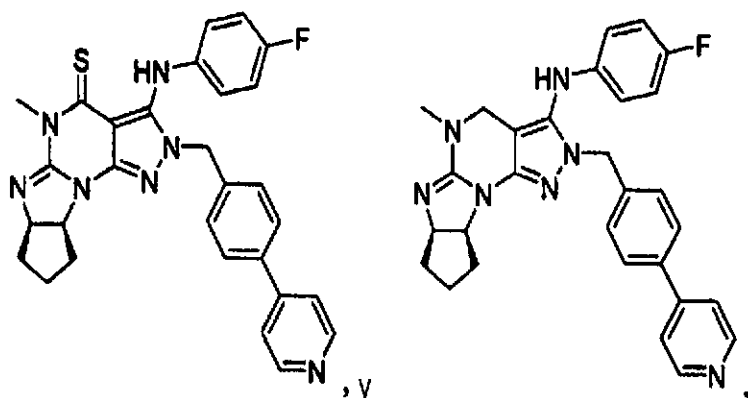


20



25

5



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:

- 10 (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),
- 15 hidroxilo, o carboxi.

- (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
- 20 no aromática, mono- o bicíclica, o cíclica en puente, y los cuales opcionalmente pueden estar substituidos, por ejemplo, con halógeno, (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxilo, o carboxi. Cuando el cicloalquilo contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de N y O y/o S, dicho cicloalquilo también puede ser un
- 25 heterocicloalquilo.

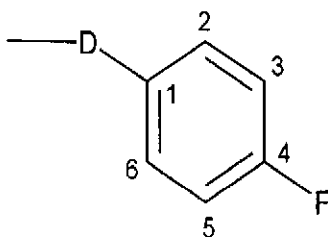
50

(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
5 no aromática, mono- o bicíclica, o cíclica en puente, en donde al menos un átomo de carbono es reemplazado con N, O u S, dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente substituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o fluoro), hidroxí, o carboxí.

10 (d) "Arilo", como se utiliza aquí, es un hidrocarburo 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), hidroxí, carboxí, o un arilo o heteroarilo adicional
15 (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).

(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
20 ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxí o carboxí.

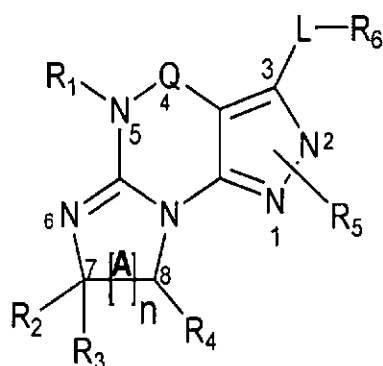
(f) En donde E es fenileno, la numeración es como sigue:



57

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

(h) Los Compuestos de la Invención pretenden ser numerados como sigue:



Los Compuestos de la Invención, que abarcan cualquiera de los compuestos descritos aquí, por ejemplo, 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-tioxo ó 4-imino)-(1H ó 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina opcionalmente substituida ó 4,5,7,8,9-pentahidro-(1H ó 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, por ejemplo, 4,5,7,8-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina (1 ó 2 y/ó 3 y/ó 5)-substituida, 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-(1H ó 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-imina, 7,8-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-tionea ó 7,8-dihidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-tionea, por ejemplo, Compuestos de la

Fórmula I, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.80, o un Compuesto de la Fórmula II como se describe aquí, pueden existir en forma libre o de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. En esta especificación, a menos que se indique otra cosa, un lenguaje tal como "Compuestos de la Invención" se entiende que abarca los compuestos, en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre o de sal de adición de ácido, o cuando los compuestos contengan 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 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 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. 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

Compuestos de la Invención, los cuales tienen substituyentes carboxi), los cuales por sí mismos son fisiológicamente tolerables a las dosis que serán administrados. Por lo tanto, cuando el Compuesto de la Invención contiene un grupo hidroxí, por ejemplo, 5 Compuesto-OH, el profármaco acil éster de dicho compuesto, es decir, Compuesto-O-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, puede hidrolizarse en el cuerpo para formar un alcohol fisiológicamente hidrolizable (Compuesto-OH), por un lado, y un ácido, por el otro, (por ejemplo, HOC(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono). 10 Alternativamente, el Compuesto de la Invención contiene un ácido carboxílico, por ejemplo, Compuesto-C(O)OH, el profármaco de éster ácido de dicho compuesto, Compuesto-C(O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede hidrolizarse para formar el Compuesto-C(O)OH y HO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Como se apreciará, el 15 término de esta manera abarca formar de profármaco farmacéuticas convencionales.

La invención también proporciona métodos para elaborar los Compuestos de la Invención y métodos para utilizar los Compuestos de la Invención para el tratamiento de enfermedades y trastornos 20 como se establece más adelante (especialmente el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una actividad reducida de la señalización del receptor de Dopamina D1, tal como la enfermedad de Parkinson, Síndrome de Tourette, Autismo, síndrome X frágil, ADHD, síndrome de piernas inquietas, depresión, daño cognitivo de 25 esquizofrenia, narcolepsia y enfermedades que pueden ser aliviadas

al mejorar la señalización de progesterona, tal como disfunción sexual femenina), o una enfermedad o trastorno tal como psicosis o glaucoma). Esta lista no pretende ser exhaustiva y puede incluir otras enfermedades y trastornos, tales como los que se establecen
5 más adelante.

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, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en mezcla con
10 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Métodos para Elaborar los Compuestos de la Invención

15 Los Compuestos de la Invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse utilizando los métodos como se describe e ilustra aquí y a través de métodos similares a éstos y a través de métodos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos a continuación. Si no están
20 comercialmente disponibles, los materiales de partida para estos procedimientos pueden hacerse a través de procedimientos que se seleccionan a partir de la técnica química utilizando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos. Varios materiales de partida y/o Compuestos de la Invención pueden ser
25 preparados utilizando los métodos descritos en WO 2006/133261 y

JS

PCT/US2007/070551. Todas las referencias citadas aquí se incorporan aquí para referencia en su totalidad.

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

También se pretende que los Compuestos de la Invención abarquen sus isótopos estables e inestables. Los isótopos estables son isótopos radioactivos que contienen un neutrón adicional comparado con los núclidos abundantes de la misma especie (es decir, elemento). Se espera que la actividad de los compuestos que comprenden dichos isótopos pueda ser retenida, y dicho compuesto pudiera también tener la utilidad de medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en cierta posición en los Compuestos de la Invención puede ser reemplazado con deuterio (un isótopo estable que no es radioactivo). Ejemplos de isótopos estables conocidos incluyen, pero no se limitan a, deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O . Alternativamente, los isótopos inestables, los cuales son isótopos radioactivos que contienen neutrones adicionales

comparado con los núclidos abundantes de la misma especie (es decir, elemento), por ejemplo, ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F , pueden reemplazar la especie abundante correspondiente de I, C y F. Otro ejemplo de un isótopo útil del compuesto de la invención es el isótopo ^{11}C . Estos radio-isótopos son útiles para la radio-formación de imágenes y/o estudios farmacocinéticos de los compuestos de la invención.

Los puntos de fusión están no corregidos y (desc.) indica descomposición. Las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); a menos que se indique otra cosa, las operaciones se realizan a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en la escala de $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$. Cromatografía significa cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice; la cromatografía de capa delgada (TLC) se realiza en placas de gel de sílice. Los datos de NMR están en los valores delta de protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno. Se utilizan abreviaturas convencionales para la forma de señal. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Para espectros de masas (MS), se reporta un ion mayor de masa más baja para moléculas en donde la separación de isótopo da como resultado múltiples picos espectrales masivos. Las composiciones de mezcla de solvente se dan como porcentajes de volumen o relaciones de volumen. En casos en donde los espectros de NMR sean complejos, solo se reportan señales de diagnóstico.

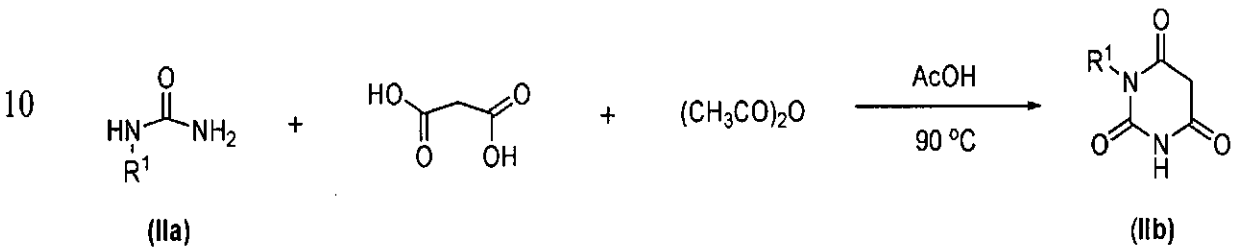
57

Términos y abreviaturas:

	BuLi = litio n-butílico
	Bu ^t OH = alcohol ter-butílico,
	CAN = nitrato de amonio cerio (IV),
5	DIPEA = diisopropiletilamina,
	DMF = N,N-dimetilforamida,
	DMSO = sulfóxido de dimetilo,
	Et ₂ O = 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
	NaHCO ₃ = bicarbonato de sodio,
	NH ₄ OH = hidróxido de amonio,
	Pd ₂ (dba) ₃ = tris[dibenzilidenacetona]dipaladio(0)
20	PMB = p-metoxibencilo,
	POCl ₃ = oxiclورو de fósforo,
	SOCl ₂ = cloruro de tionilo,
	TFA = ácido trifluoroacético,
	THF = tetrahidrofurano.
25	A continuación se ilustran los métodos sintéticos en esta

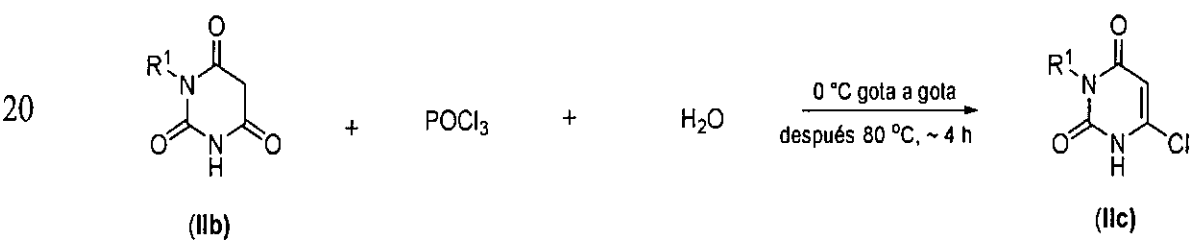
invención. Las significancias para los grupos R son como se establecieron anteriormente para la fórmula I o II, a menos que se indique otra cosa.

En un aspecto de la invención, los compuestos intermediarios de la fórmula **IIb** pueden ser sinterizados 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 R¹ es metilo.

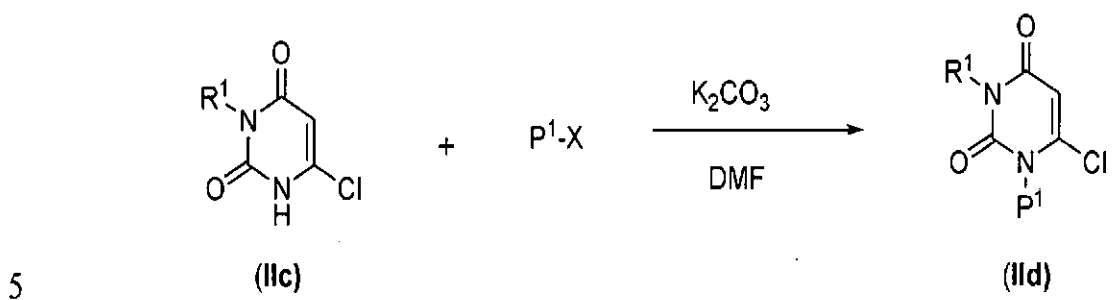
El intermediario **IIc** puede ser preparado, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de **IIb** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como POCl₃, algunas veces con pequeñas cantidades de agua y se calentó durante aproximadamente 4 horas y después se enfrió.



El intermediario **IId** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IIc** con, por ejemplo, P¹-L en un solvente tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con

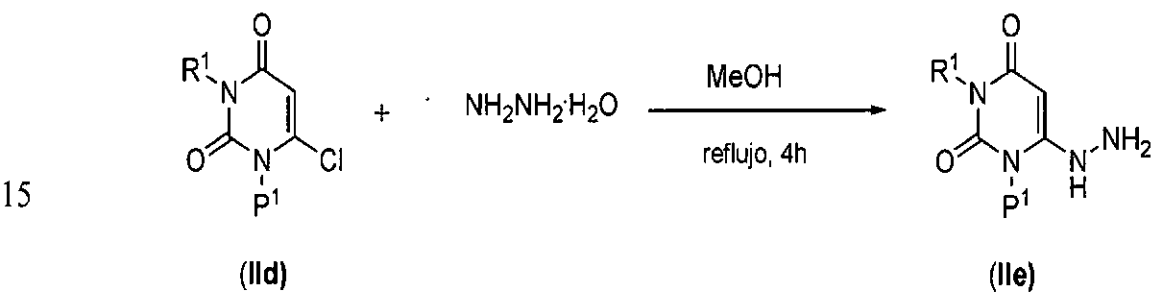
89

calentamiento:

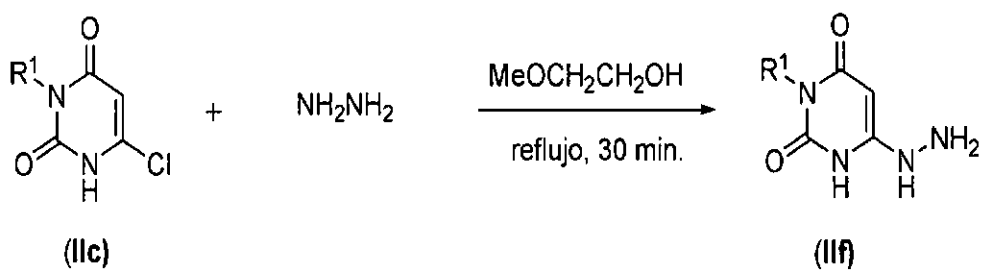


en donde P¹ es un grupo protector [por ejemplo, un grupo *p*-metoxibencilo (PMB)]; X es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato, o tosilato.

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

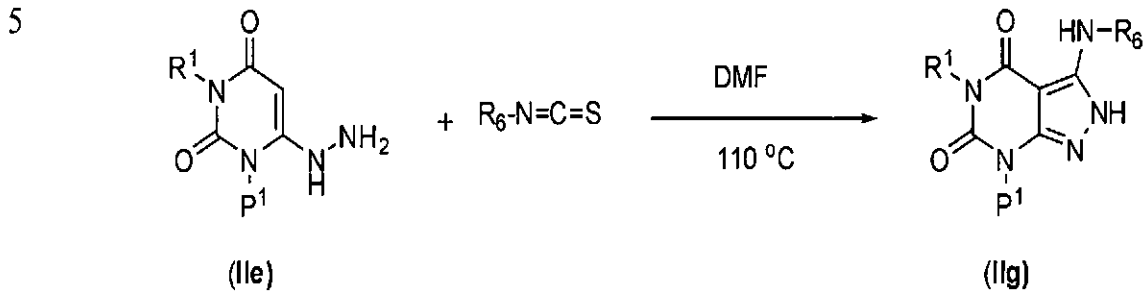


El intermediario **IIf** puede ser sintetizado haciendo reaccionar un compuesto de **Ilc** con hidrazina o hidrato de hidrazina en un solvente tal como metoxietanol y se llevó a reflujo durante aproximadamente 30 minutos y después se enfrió:

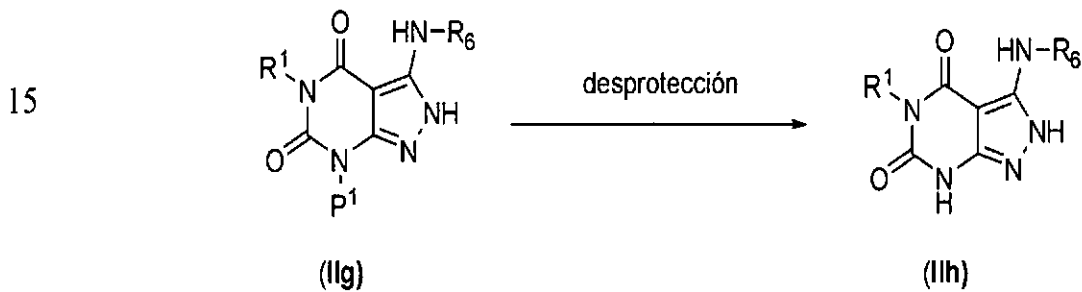


El intermediario **Ilg** (en donde L es -NH- y R₆ es, por ejemplo,

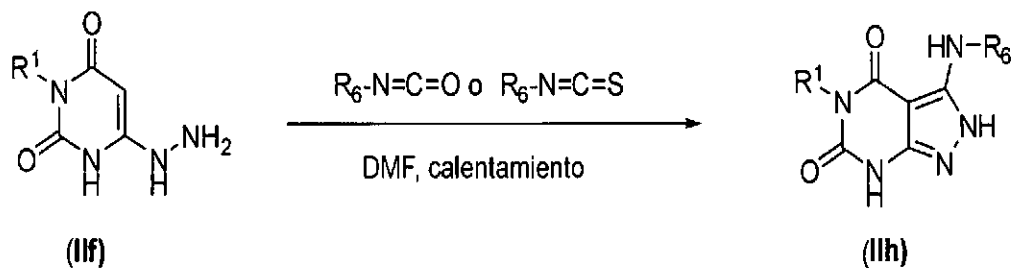
un grupo arilo), puede ser sintetizado haciendo reaccionar un compuesto de **Ile** con, por ejemplo, un isotiocianato o isocianato de arilo en un solvente tal como DMF y se calentó a 110°C durante aproximadamente 2 días y después se enfrió:



El intermediario **IIh** puede ser sintetizado a partir de un compuesto de **IIg** removiendo el grupo protector P^1 con un método apropiado. Por ejemplo, si P^1 es un grupo *p*-metoxibencilo, entonces puede ser removido con AlCl_3 a temperatura ambiente o con TFA bajo condiciones de calor.



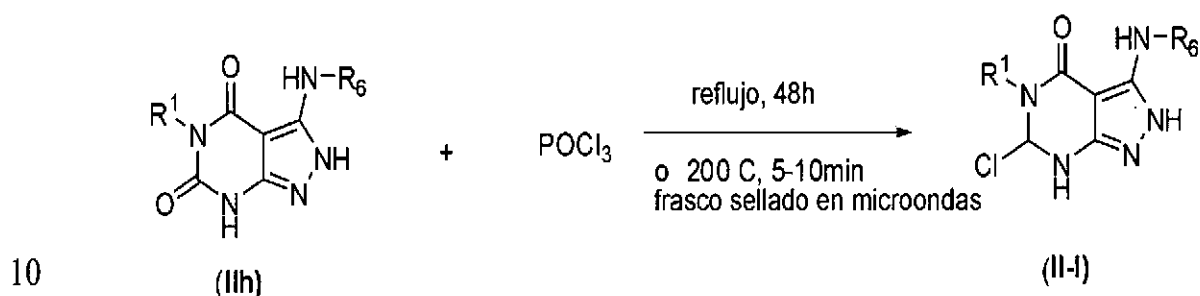
El intermediario **IIh** también puede ser preparado directamente a partir de un compuesto de **IIf** utilizando los métodos similares, pero los rendimientos son relativamente bajos.



El intermediario **II-I** puede ser preparado, por ejemplo,

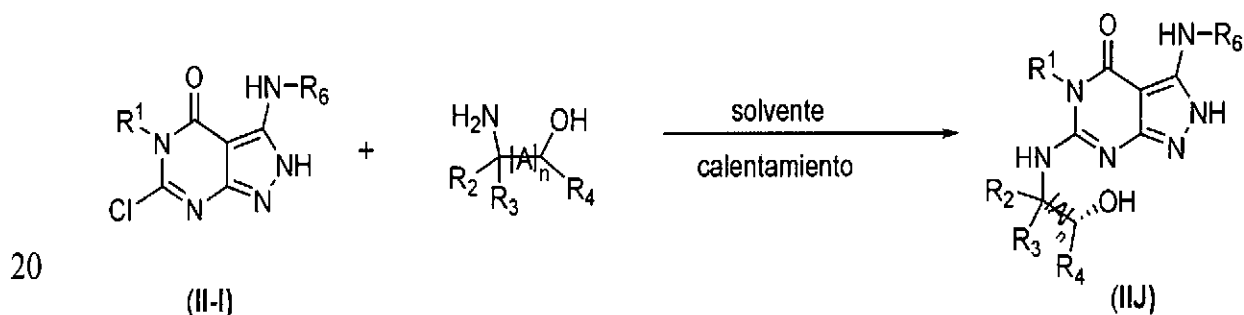
haciendo reaccionar un compuesto de **IIh** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como POCl_3 . La reacción puede ser realizada a presión atmosférica y se llevó a reflujo durante aproximadamente 2 días, o se calentó a $150\sim 200^\circ\text{C}$ durante

5 aproximadamente 10 minutos en un frasco sellado con un instrumento de microondas.



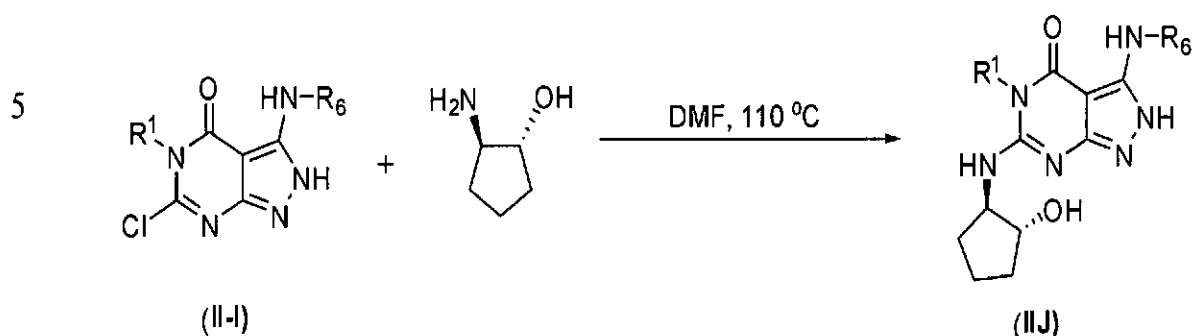
El intermediario **IIJ** puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de **II-I** con un amino alcohol en un solvente tal como DMF. La reacción puede ser calentada durante la noche y después se enfrió. La mezcla de reacción puede ser purificada a través de

15 cromatografía para obtener el compuesto **IIJ**:

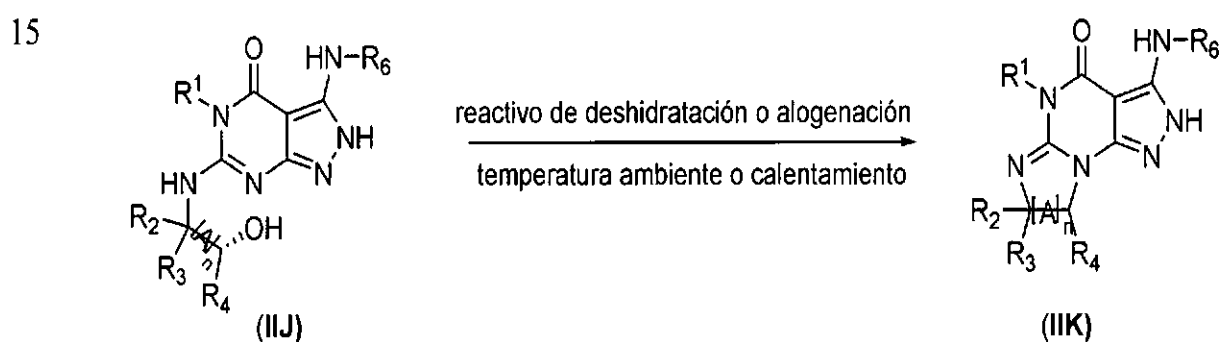


en donde todos los substituyentes son como se definieron

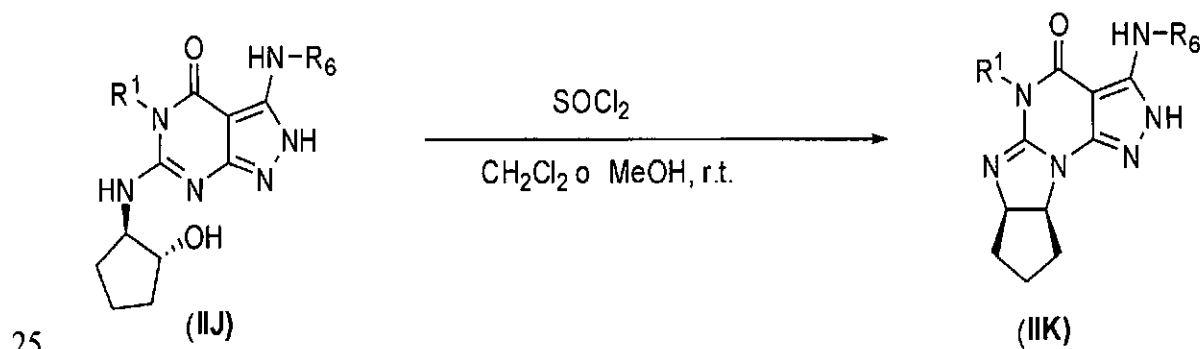
previamente en la Fórmula I o II. por ejemplo, el amino alcohol puede ser 1-amino-2-ciclopentanol:



El intermediario **IIK** puede ser formado haciendo reaccionar un
 10 compuesto de **IIJ** 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 para obtener un compuesto
 ciclizado (**IIK**).

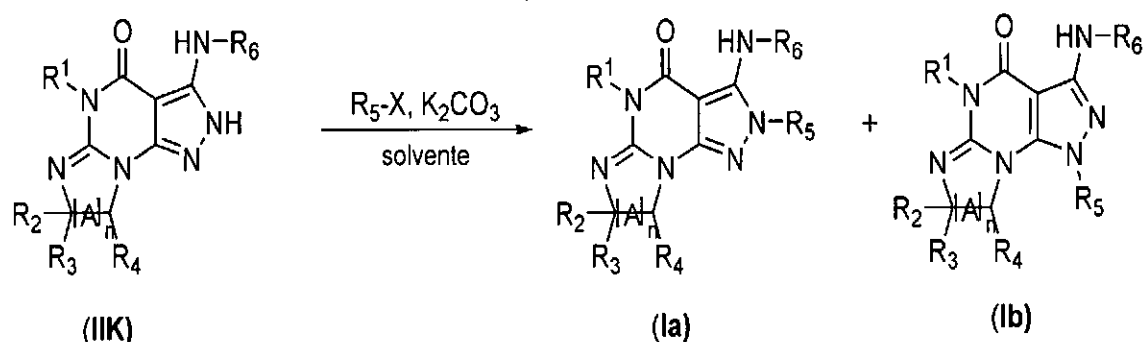


20 Por ejemplo:



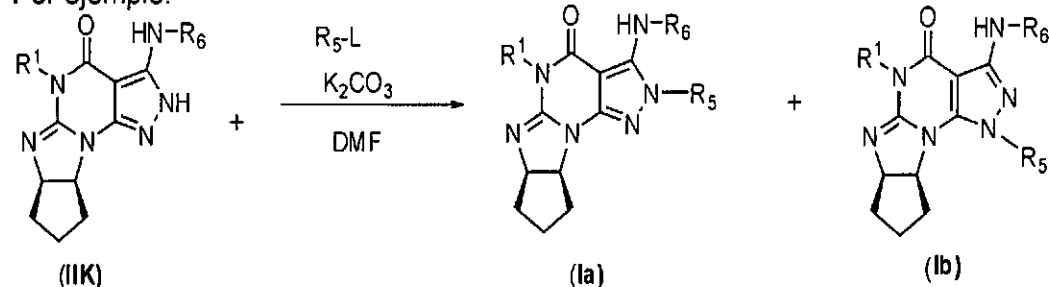
El compuesto **1a** y **1b** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto **11k** con, por ejemplo, un R_5-X en un solvente tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento:

5



10

Por ejemplo:



15

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

20

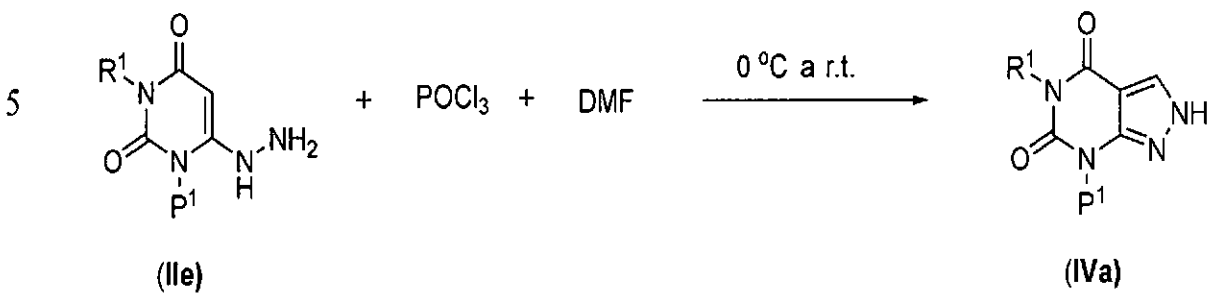
R_5 también puede ser introducido antes, por ejemplo, haciendo reaccionar **11g** con R_5-X y después realizar un procedimiento similar como se describió anteriormente para formar el compuesto **1a** y **1b**, siempre que R_5 no sea separado en el paso de desprotección P^1 .

25

La tercera ruta sintética también fue desarrollada para la preparación del Compuesto **1a**.

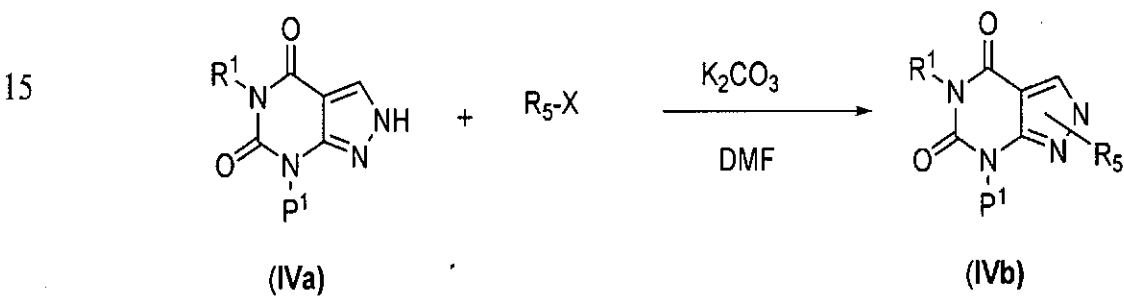
84

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, tal como un grupo metilo.

El intermediario **IVb** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVa** con, por ejemplo, R₅-X en un solvente tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento:

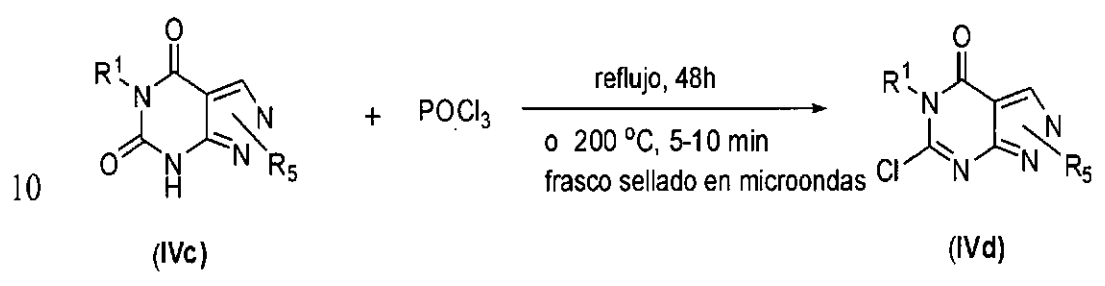


El intermediario **IVc** puede ser sintetizado a partir de un compuesto de **IVb** removiendo el grupo protector P¹ con un método apropiado. Por ejemplo, si P¹ es un grupo PMB, entonces puede ser removido con CAN o TFA/TFMSA a temperatura ambiente:

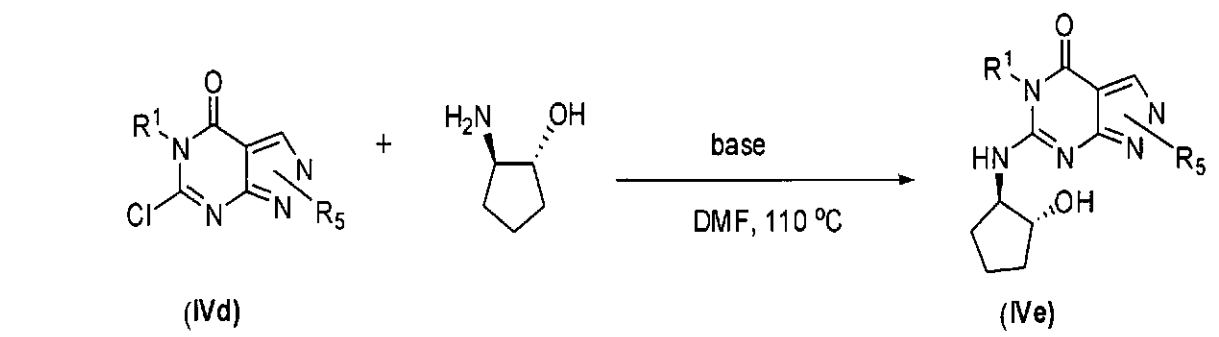


65

El intermediario **IVd** puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de **IVc** con, por ejemplo, un compuesto de cloración tal como POCl₃ y se llevó a reflujo durante aproximadamente 2 días, o se calentó a 150~200°C durante aproximadamente 10 minutos en un frasco sellado con un instrumento de microondas y después se enfrió:

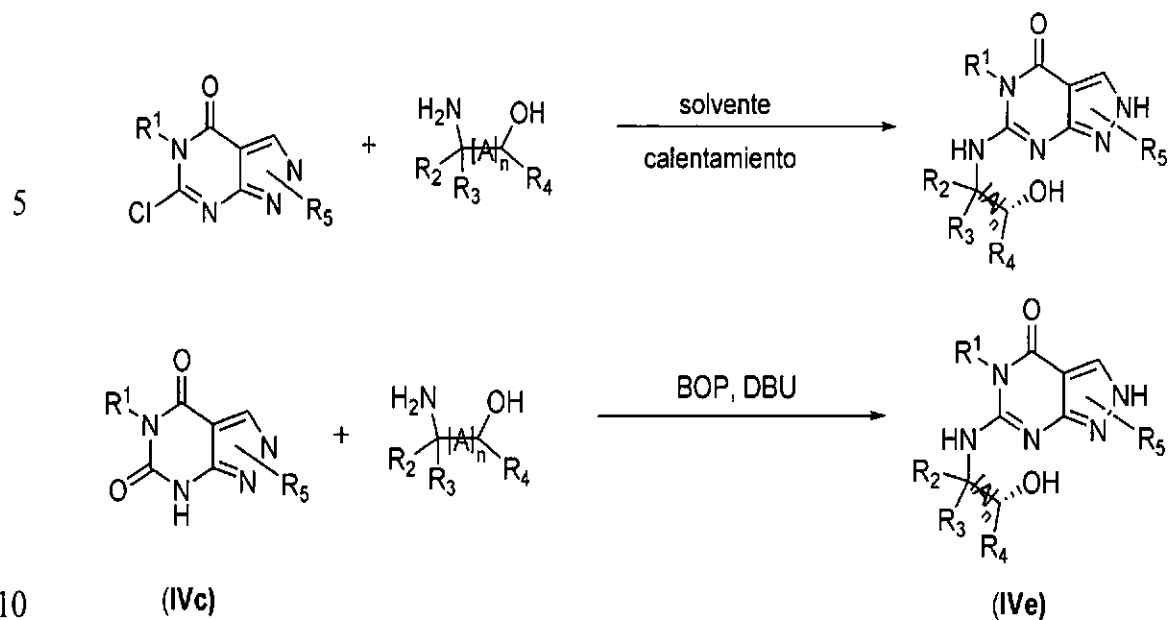


El intermediario **IVe** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVd** con un amino alcohol bajo condiciones básicas en un solvente tal como DMF y se calentó durante la noche y después se enfrió:



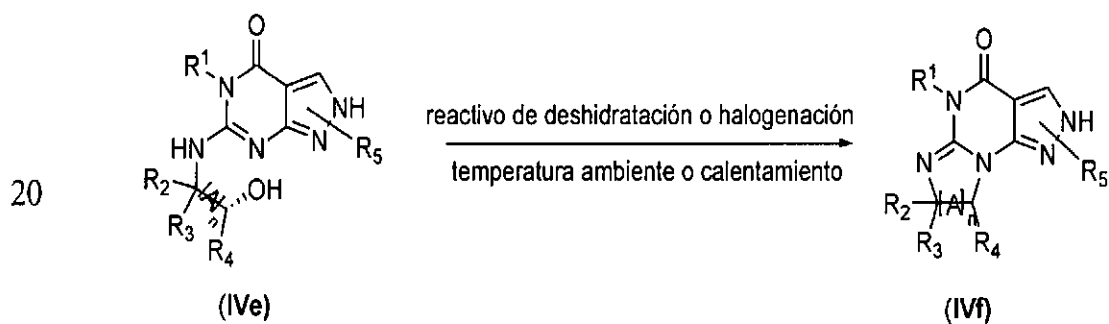
Alternativamente, el intermediario **IVe** puede ser sintetizado directamente a partir de un compuesto de **IVc** haciendo reaccionar

con un amino alcohol y un agente de acoplamiento tal como BOP en presencia de una base tal como DBU:

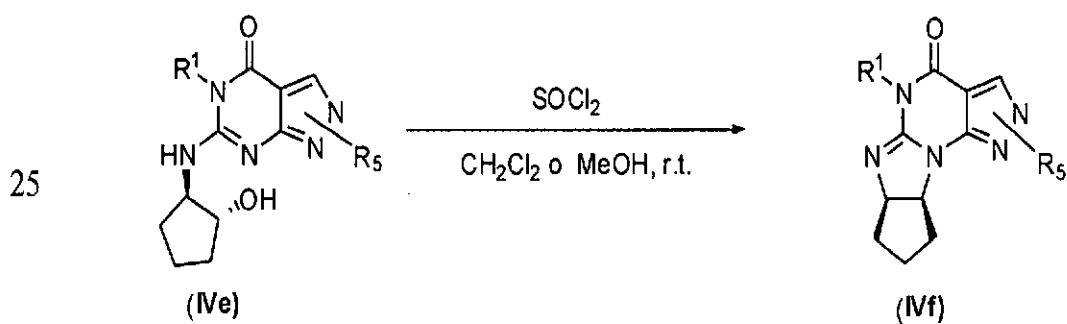


en donde todos los sustituyentes son como se definió previamente en la Fórmula I o II.

El compuesto **IVf** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVe** con, por ejemplo, un agente de deshidratación/ halogenación tal como SOCl_2 en un solvente tal como CH_2Cl_2 a 15 temperatura ambiente, durante la noche o se calentó a 35° durante varias horas, y después se enfrió.



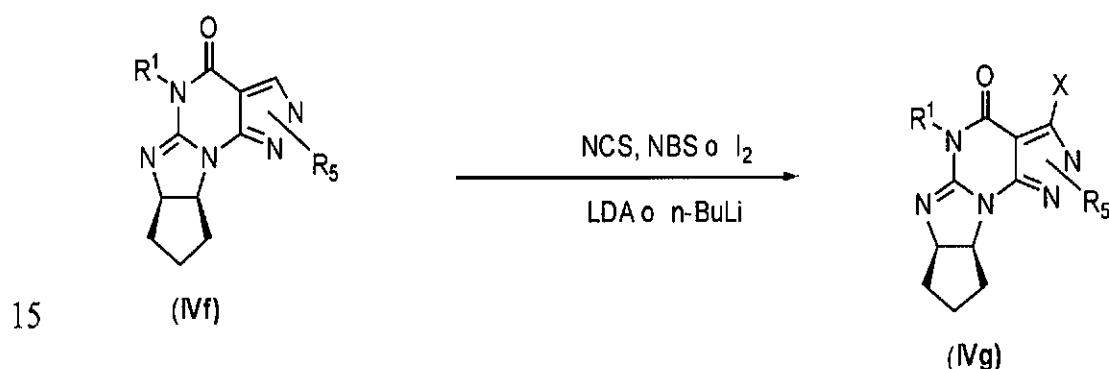
Por ejemplo:



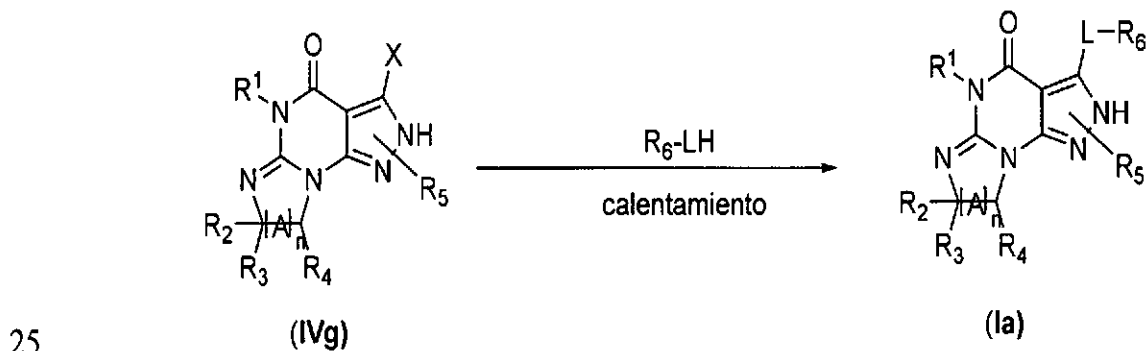
El compuesto **IVg** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVf** con, por ejemplo, un agente de halogenación tal como hexacloroetano y una base tal como LiHMDS en un solvente tal como THF a baja temperatura.



10 Por ejemplo:

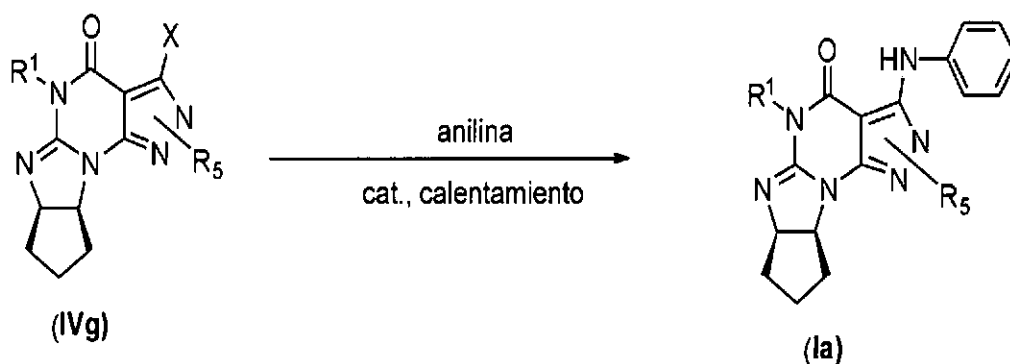


El compuesto **la** puede ser formado haciendo reaccionar un compuesto de **IVg** con, por ejemplo, una amina después de calentamiento. Si $\text{R}_6\text{-LH}$ es una aril amina, se puede requerir de un catalizador para facilitar la reacción o se puede utilizar una base fuerte tal como LiHMDS para acelerar la reacción.



Por ejemplo, un compuesto de la fórmula **IVg** se hace reaccionar con una anilina en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en un solvente tal como dioxano a 100°C durante la noche para dar un Compuesto **1a**.

5



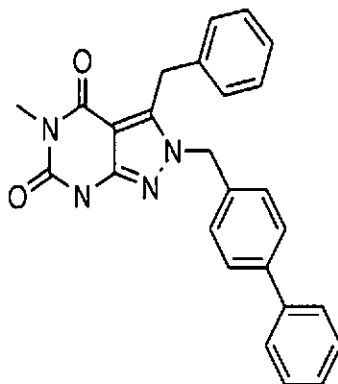
10

El compuesto **1a**, en donde $\text{L} = \text{CH}_2$ puede ser preparado utilizando los métodos sintéticos generales descritos en el Ejemplo 3 de la Publicación de Patente de E.U.A. No. 2008/0188492 (o WO 2006/133261), los contenidos de la cual se incorporan para referencia en su totalidad). Por ejemplo, cuando L es $-\text{CH}_2-$ y R_6 es arilo (por ejemplo, $-\text{L}-\text{R}_6$ es bencilo), el compuesto puede ser preparado haciendo reaccionar, por ejemplo, 4-fenilbenzaldehído con 6-hidrazinil-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4-(1H,3H)-diona para producir 6-(2-(bifenil-4-ilmetilen)hidrazinil)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona. El compuesto resultante después pudo reaccionar con 2-fenilacetaldehído en presencia de, por ejemplo, piperidina a temperatura elevada, por ejemplo, $40-45^\circ\text{C}$ en un solvente tal como DMF y Bu^tOH , para dar 3-Bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibencil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona, la cual después se hizo reaccionar con nitrato de

25

amonio-cerio (IV) para dar 3-Bencil-2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona:

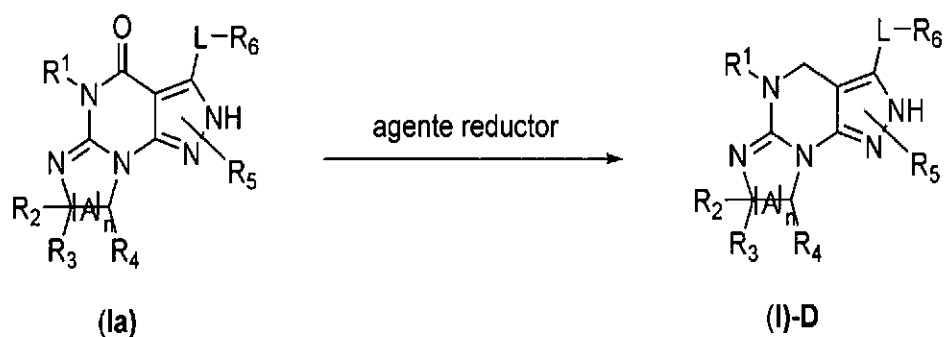
5



Este compuesto diona resultante después puede hacerse
 10 reaccionar con un amino alcohol y un reactivo de acoplamiento tal
 como BOP en presencia de una base tal como DBU para obtener un
 compuesto de la Fórmula I o II, en donde L es $-\text{CH}_2-$, R_6 es fenilo y
 R_5 es fenil-4-ilmetilo. Alternativamente, en donde R_5 es un piridil-
 fenil-metilo, se puede utilizar 4-piridilbenzaldehído en lugar de 4-
 15 fenilbenzaldehído.

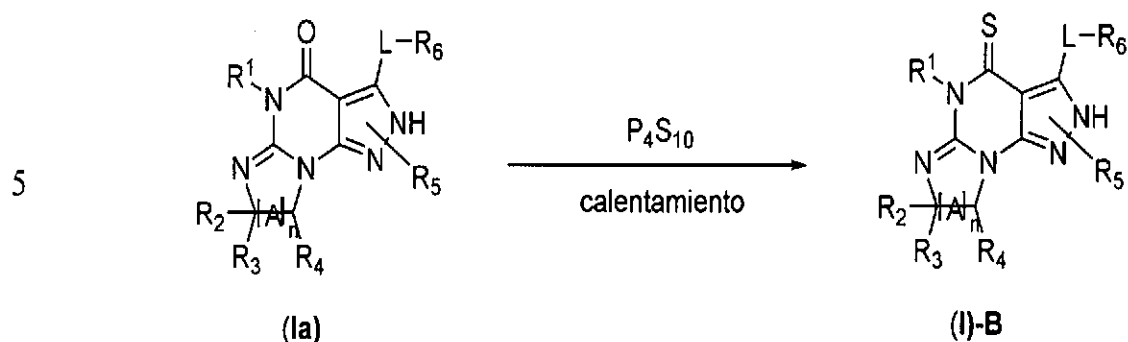
El Compuesto de la Invención, en donde Q es CH_2 puede ser
 preparado haciendo reaccionar el Compuesto (Ia) con un agente
 reductor, por ejemplo, DIBAL-H, LAH, de preferencia DIBAL-H.

20



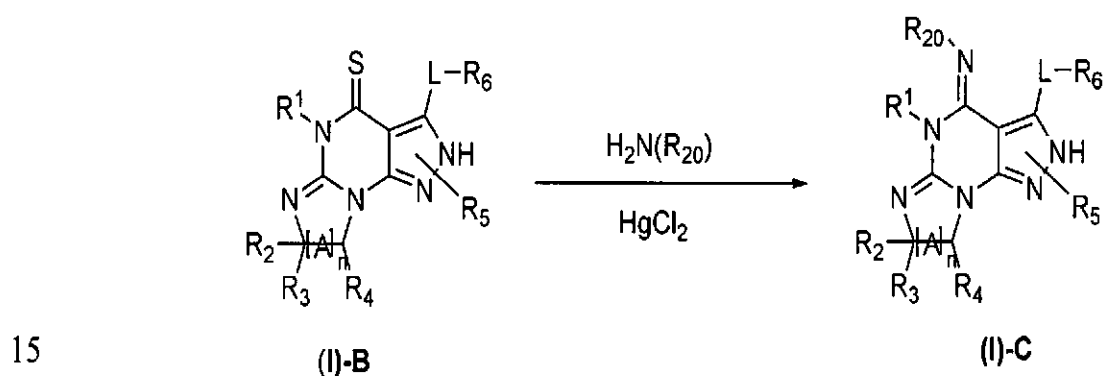
El Compuesto de la Invención, en donde Q es $\text{C}(=\text{S})$ puede ser
 25 preparado haciendo reaccionar el Compuesto (Ia) con P_4S_{10} en

presencia de una base, por ejemplo, piridina.



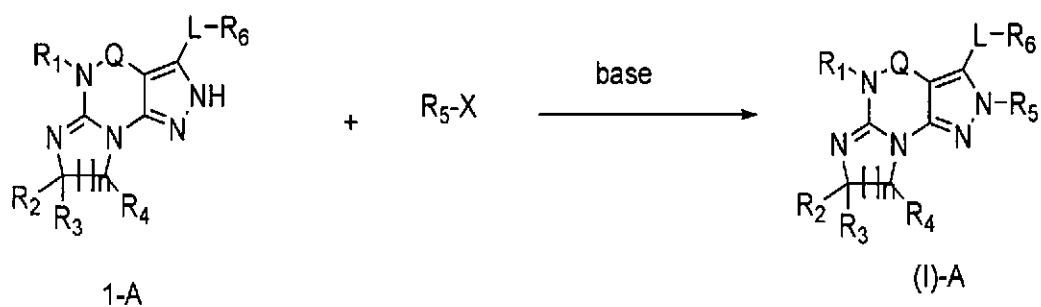
El Compuesto de la Invención, en donde Q es C(=N(R₂₀)) puede ser preparado haciendo reaccionar el compuesto (I)-B con NH₂(R₂₀) en presencia de HgCl₂ después de calentamiento.

10



En otro aspecto de la invención, la invención de esta forma proporciona métodos para elaborar Compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, comprendiendo los Compuestos 1-A con, por ejemplo, R₅-X, en un solvente tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento:

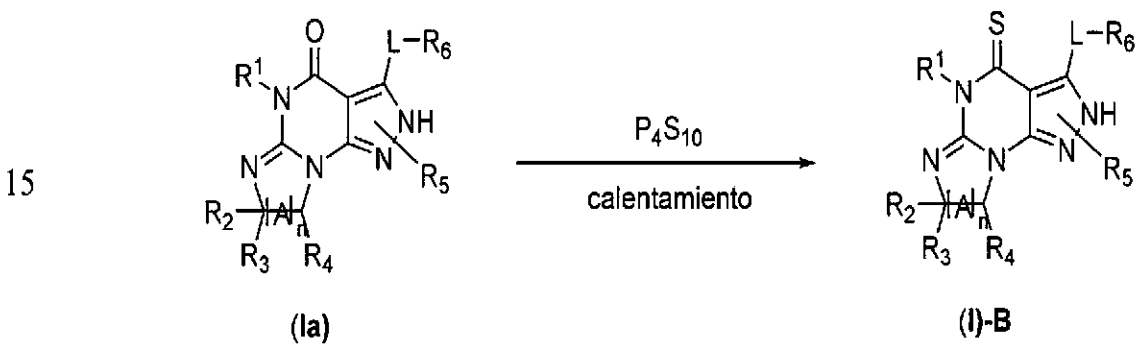
20



71

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

5 Los compuestos tiona de la invención, por ejemplo, Compuestos de la Fórmula I o II, en donde Q es C(=S) o (I)-B entonces pueden ser preparados haciendo reaccionar el Compuesto (Ia) con P₄S₁₀ en un frasco de microondas en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y calentando la mezcla a una temperatura elevada, por
 10 ejemplo, en un microondas, por ejemplo, a aproximadamente 150°C.

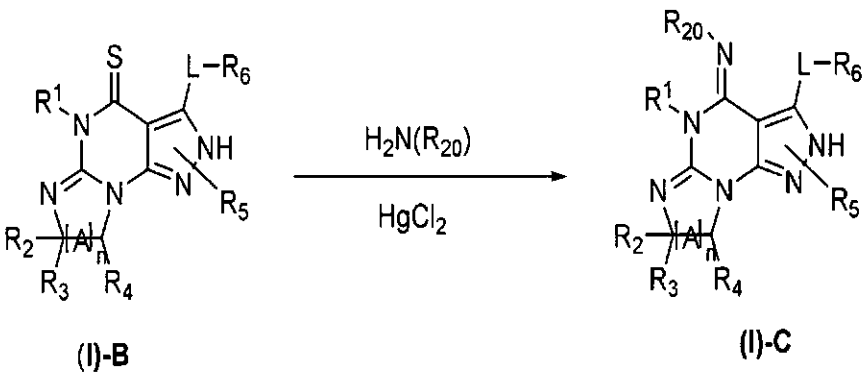


Los compuestos imina de la invención, por ejemplo, Compuestos de la Fórmula I o II, en donde Q es C(=N(R₂₀)) o (I)-C a su vez pueden ser convertidos del derivado tiona, es decir, Compuestos de la Fórmula (I), en donde Q es X(=S) o (I)-B haciendo reaccionar el derivado tiona con NH₂(R₂₀) en presencia de HgCl₂, por ejemplo, en un solvente tal como THF, y calentando la mezcla de
 25 reacción a una temperatura elevada, por ejemplo, en un microondas,

72

por ejemplo, a aproximadamente 110°C.

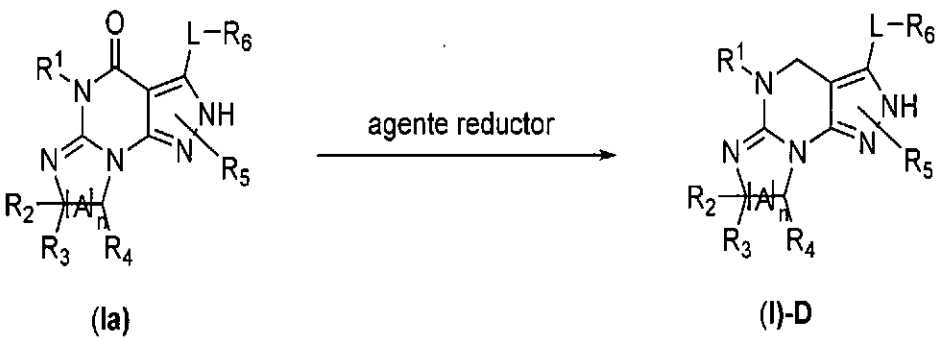
5



10

Los Compuestos de la Invención, por ejemplo, Compuestos de la Fórmula (I), en donde Q es CH₂, Compuesto (I)-D, también pueden ser preparados haciendo reaccionar el derivado cetona, por ejemplo, Fórmula I, en donde Q es C(=O) o Compuesto (I)-A, con un agente reductor, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de litio-aluminio, borohidruro de sodio, de preferencia, DIBAL-H.

15



Métodos para Utilizar los Compuestos de la Invención

20

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 síntesis de nucleótido cíclico, tal como dopamina y óxido nítrico

25

(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.

5 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
10 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,
15 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 cardíaca
20 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;

25 (v) Cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos

74

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 1.1-1.80, en forma libre, 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, como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser humano o animal con la necesidad de esto.

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

terapéuticamente efectivas de:

- (i) un inhibidor de PDE1 de la Invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I ó 1.1-1.80; y
- 5 (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,
- 10 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

15 humano o animal con la necesidad de esto. En otra modalidad, la invención proporciona métodos para el tratamiento o profilaxis de narcolepsia, como se describió aquí anteriormente, en donde el inhibidor de PDE1 está en una forma de una composición farmacéutica. En otra modalidad más, los métodos para el

20 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

25 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, 5 por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula 1.1-1.80, 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 terapéuticamente efectiva 10 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 ejercicio, anovulación, menopausia, 15 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, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, e hipotiroidismo. Por 20 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 respuesta inmune a embarazo o baja función de la progesterona. Los 25 inhibidores novedosos de PDE1, por ejemplo, como se describe aquí,

también pueden ser útiles para mejorar la efectividad de terapia de reemplazo de hormona, por ejemplo, administrados en combinación con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas en mujeres pos-menopáusicas, e hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma. Los métodos de la invención también son
5 útiles para apareamiento en animales, por ejemplo, para inducir receptividad sexual y/o estro en un mamífero hembra no humano para la crianza.

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

- (i) un inhibidor de PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula 1.1-1.80, y
- 20 (ii) una hormona, por ejemplo, seleccionada de estrógeno y análogos de estrógeno (por ejemplo, estradiol, estriol, ésteres de estradiol) y progesterona y análogos de progesterona (por ejemplo, progestinas),

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un ser
25 humano o animal con la necesidad de esto. En otra modalidad, la

invención proporciona el método descrito anteriormente, en donde el inhibidor de PDE1 es un Compuesto de la Fórmula II, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un método para mejorar o
5 potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido, que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.80, suficiente para inhibir la actividad de PDE1B. La invención además proporciona un método
10 para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la Fórmula II, como se describió aquí anteriormente, en forma libre o de sal, suficiente para inhibir la actividad de PDE1, por ejemplo,
15 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 receptor de dopamina D1, o trastornos que pueden ser aliviados al
20 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 1.1-1.80, que inhibe PDE1B, en donde la actividad de PDE1B modula la fosforilación de DARPP-32
25 y/o el receptor GluR1 AMPA. Similarmente, la invención proporciona

un método para tratar un trastorno relacionada con PDE1, especialmente relacionado con PDE1B, un trastorno de la trayectoria de señalización intracelular del receptor de dopamina D1, o trastornos que pueden ser aliviados al mejorar la trayectoria de
5 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.

En otro aspecto, la invención también proporciona un método
10 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 aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible al ojo de un
15 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.

La invención además proporciona una composición
20 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 asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente
25 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. 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 ser considerada terapéuticamente efectiva y también puede ser denominada alternativamente como una cantidad efectiva. En realidad, una ventaja de administrar diferentes agentes con diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles de efectos laterales puede ser reducir la dosis y los efectos laterales de cualquiera o ambos agentes, así como para mejorar o potenciar su actividad como una monoterapia.

La invención de esta manera proporciona el método para el tratamiento de una condición seleccionada de glaucoma y presión intraocular elevada, que comprende administrar a un paciente con la necesidad de esto, una cantidad efectiva, por ejemplo, una cantidad de sub-umbral, de un agente conocido para disminuir la presión intraocular concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad efectiva, por ejemplo, una cantidad de sub-umbral, de un Inhibidor de PDE1 de la Invención, 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
5 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
10 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
15 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
20 y tienen un efecto similar a aquel de pilocarpina. Los fármacos actualmente utilizados para tratar glaucoma de esta forma incluyen, por ejemplo:

1. Análogos de prostaglandina tales como lantanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan), los cuales
25 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 disminuyen la producción de humor acuoso mediante el cuerpo ciliar.
 3. Agonistas alfa₂-adrenérgico tales como brimonidina (Alphagan), los cuales trabajan mediante un doble mecanismo, disminuyendo la producción acuosa e incrementando el flujo de salida uveo-escleral.
 4. Simpatomiméticos menos selectivos como epinefrina y dipivefrina (Propine) incrementan el flujo de salida de humor acuoso a través de la red trabecular y posiblemente a través de la trayectoria de flujo de salida uveoescleral, probablemente a través de la acción de un beta₂-agonista.
 5. Agentes mióticos (parasimpatomiméticos) como trabajo de pilicarpina a través de la contracción del músculo ciliar, apretando la red trabecular y permitiendo el flujo de salida incrementado del humor acuoso.
 6. Inhibidores de anhidrasa carbónica como dorzolamida (Trusopt), brinzolamida (Azopt), acetazolamida (Diamox) disminuyen la secreción de humor acuoso inhibiendo la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar.
 7. También se utiliza fisostigmina para tratar glaucoma y vaciado gástrico retrasado.
- Por ejemplo, la invención proporciona composiciones

farmacéuticas que comprenden un Inhibidor de PDE1 de la Invención y un agente seleccionado de (i) los protanoides, unoprostona, latanoprost, travoprost, o bimatoprost; (ii) un agonista alfa-adrenérgico tal como brimonidina, apraclonidina, o dipivefrin, y (iii) un agonista muscarínico, tal como pilocarpina. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones oftálmicas que comprenden un inhibidor de PDE1 de la Invención junto con bimatoprost, abrimonidina, brimonidina, timolol, o combinaciones de los mismos, en forma libre o de sal oftalmológicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable. Además de seleccionar una combinación, sin embargo, un experto en la técnica puede seleccionar un agonista o antagonista de receptor selectivo apropiado. Por ejemplo, para un agonista alfa adrenérgico, se puede seleccionar un agonista selectivo para un receptor alfa₁ adrenérgico, o un agonista selectivo para un receptor alfa₂ adrenérgico, tal como brimonidina, por ejemplo. Para un antagonista de receptor beta-adrenérgico, se puede seleccionar un antagonista selectivo ya sea para β_1 , o β_2 , o β_3 , dependiendo de la aplicación terapéutica apropiada. También se puede seleccionar un agonista muscarínico selectivo para un subtipo de receptor particular tal como M₁-M₅.

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

un agente reductor de presión intraocular.

En otro ejemplo más, los inhibidores de PDE-1 descritos pueden ser combinados con una cantidad de sub-umbral de un agente reductor de presión intraocular, el cual puede ser una
5 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
10 son útiles para tratar psicosis, por ejemplo, cualquier condición caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delirios paranoides o bizarros, o lenguaje y pensamiento desorganizado, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno
15 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,
20 principalmente actúan para mejorar la señalización en el receptor de dopamina D1. Al mejorar la señalización del receptor D1, los inhibidores de PDE1 pueden incrementar la función del receptor NMDA en varias regiones del cerebro, por ejemplo, en neuronas de núcleo accumbens y en la corteza pre-frontal. Esta mejora de la
25 función puede ser vista en, por ejemplo, receptores de NMDA que

contienen la subunidad MR2B, y pueden ocurrir, por ejemplo, a través de la activación de la familias Src y proteína cinasa A de cinasas.

Por lo tanto, la invención proporciona un nuevo método para el
5 tratamiento de psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manía, tal como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un Inhibidor de fosfodiesterasa-1
10 (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 terapéutico, pero también pueden ser utilizados en combinación o
15 para la co-administración con otros agentes activos. De esta manera, la invención además comprende un método para tratar psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, o manía, que comprende administrar simultánea, secuencial o
20 contemporáneamente administrar cantidades terapéuticamente efectivas de:

- (i) un Inhibidor de PDE1 de la Invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y
- (ii) un anti-psicótico, por ejemplo:
25 Anti-psicóticos típicos, por ejemplo,

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

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

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

Anti-psicóticos atípicos, por ejemplo:

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.

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

En otro aspecto, la invención proporciona un método para alargar o mejorara el crecimiento de las pestañas al administrar una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina, por ejemplo, bimatoprost, concomitante, simultánea o secuencialmente con una
5 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 el tratamiento o profilaxis de daño cerebral traumático, que
10 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 como daño secundario, incluyendo daños cerebrales tanto focales
15 como difusos. Los daños secundarios son múltiples cascadas paralelas, de interacción e independientes de reacciones biológicas que surgen de procesos sub-celulares discretos (por ejemplo, toxicidad debido a especies de oxígeno reactivo, sobre-estimulación de receptores de glutamato, influjo excesivo de calcio y sobre-
20 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
25 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
5 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
10 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 1.1-1.80, o Fórmula II como se describió aquí
15 anteriormente, en forma libre, sal o profármaco
farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, para usarse en
cualquier método o en el tratamiento de cualquier enfermedad o
condición como se estableció aquí anteriormente,
- (ii) el uso de un Compuesto de la Invención, por ejemplo, Fórmula I
20 o cualquiera de 1.1-1.80, o Fórmula II como se describió aquí
anteriormente, en forma libre, sal o profármaco
farmacéuticamente aceptable, en la elaboración de un
medicamento para tratar cualquier enfermedad o condición
como se estableció aquí anteriormente,
- 25 (iii) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de

la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.80, o
Fórmula II como se describió aquí anteriormente, en forma
libre, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en
combinación o asociación con un diluyente o vehículo
5 farmacéuticamente aceptable, y

(iv) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de
la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.80, o
Fórmula II como se describió aquí anteriormente, en forma
libre, sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en
10 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
15 de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.80, o
Fórmula II como se describió aquí anteriormente, en forma libre, sal
o profármaco farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de
un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las
siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, piernas
20 inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington,
enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por
fármacos; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de
hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad,
trastorno del sueño, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome
25 de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psico-estimulantes,

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

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

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

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

c) daño cerebral traumático.

5 La frase "Compuestos de la Invención" o "inhibidores de PDE 1 de la Invención" abarca cualquiera y todos los compuestos descritos aquí, por ejemplo, un Compuesto de la Fórmula I o cualquiera de 1.1-1.80, y Fórmula II.

Las palabras "tratamiento" y "tratar" se entiende, por
10 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
15 una enfermedad o trastorno.

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

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

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

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

Los Compuestos de la Invención, por ejemplo, Fórmula I o
5 cualquiera de 1.1-1.80, o Fórmula II como se describió aquí
anteriormente, en forma libre, 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
10 Compuestos de la Invención potencia la actividad de agonistas de
D1, tales como dopamina, éstos pueden ser simultánea, secuencial o
contemporáneamente administrados con medicamentos
dopaminérgicos convencionales, tales como auxiliares de levodopa
(carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAO-B), agonistas
15 de dopamina, y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un
paciente que tiene la enfermedad de Parkinson. Además, los
inhibidores novedosos de PDE1 de la invención, por ejemplo, los
Compuestos de la Invención como se describe aquí, también pueden
ser administrados en combinación con estrógeno/estradiol y/o
20 progesterona/progestinas para mejorar la efectividad de la terapia de
reemplazo de hormona o tratamiento de hiperplasia endometrial
inducida por estrógeno o carcinoma.

Las dosis empleadas para practicar la presente invención, por
supuesto, variarán dependiendo de, por ejemplo, la enfermedad o
25 condición particular que será tratada, el Compuestos de la Invención

particular usado, el modo de administración, y la terapia deseada. Los Compuestos de la Invención pueden ser administrados a través de cualquier ruta adecuada, incluyendo oral, parenteral, transdérmicamente, o mediante inhalación, pero de preferencia se
5 administra de forma oral. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades como se estableció aquí anteriormente, en la administración a dosis del orden de aproximadamente 0.01 a 2.0 mg/kg. En mamíferos superiores, por ejemplo, seres humanos,
10 una dosis diaria indicada para administración oral por consiguiente estará en la escala de aproximadamente 0.75 a 150 mg, convenientemente administrada una vez, o en dosis divididas de 2 a 4 veces, diariamente o en una forma de liberación sostenida. Las formas de dosis unitarias para administración oral de esta manera,
15 por ejemplo, pueden comprender de aproximadamente 0.2 a 75 ó 150 mg, por ejemplo de aproximadamente 0.2 a 50, 75 ó 100 mg de un Compuesto de la Invención, junto con un diluyente o vehículo para el mismo farmacéuticamente aceptable.

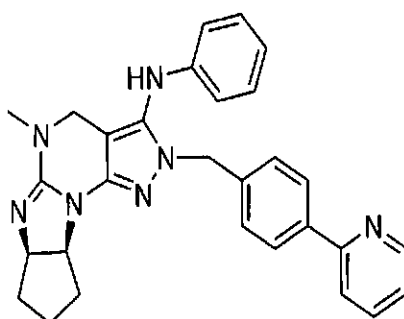
Las composiciones farmacéuticas que comprenden los
20 Compuestos de la Invención pueden ser preparados utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. De esta manera, las formas de dosis orales pueden incluir tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones,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

25 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
5 similares a aquellos generalmente descritos en la descripción detallada y a través de métodos conocidos en la técnica química.

EJEMPLO 1

(6aR,9aS)-2,4, 5,6a,7,8,9,9a-octahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-
Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-
10 e]pirimidina



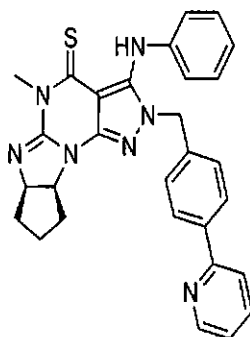
15

Se disolvió (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (26.9 mg, 0.055 mmoles) en 1 ml de THF anhidro, y después se agregaron 400 uL de 1.5 M DIBAL-H
20 en tolueno gota a gota. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se agregaron 800 uL adicionales de 1.5 M DIBAL-H a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se extinguió con una solución acuosa de NH₄Cl. Después de
25 procesamiento de rutina, la mezcla se purificó a través de una HPLC

de semi-preparación para dar 3.0 mg de producto puro como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 476.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 2

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



10

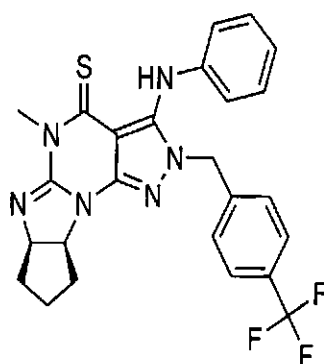
Se colocaron (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (36.1 mg, 0.055 mmoles) y P_4S_{10} en un frasco de microondas Biotage, y después se agregó 1 ml de piridina. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150°C durante 2.5 horas. Se removi6 piridina bajo alto vació. El producto crudo obtenido se purific6 a trav6s de una HPLC de semi-preparaci6n para dar 3.2 mg de producto puro como s6lidos de color amarillo p6lido. MS (ESI) m/z 506.2 $[M+H]^+$.

20

EJEMPLO 3

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

25



5

Se colocaron (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona (100 mg, 0.21 mmoles) y P_4S_{10} (159 mg, 0.36 mmoles) en un frasco de microondas Biotage, y después se agregaron 3 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150°C durante 3 horas. El solvente se removi6 bajo alto vacio. El producto crudo obtenido se purific6 a través de una HPLC de semi-preparación para dar 61 mg de producto puro como sólidos de color amarillo pálido (rendimiento: 59%). MS (ESI) m/z 497.2 $[M+H]^+$.

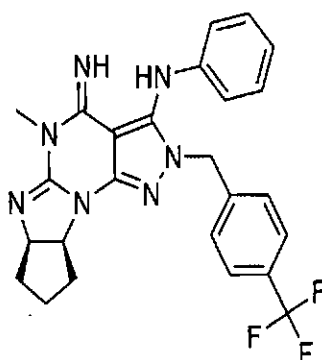
15

EJEMPLO 4

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-5-metil-3-

(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-

20 a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

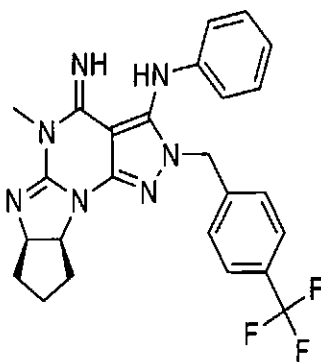


25

Se colocaron (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-tione (18.2 mg, 0.037 mmoles) y HgCl₂ (20.1 mg, 0.074 mmoles) en un frasco de microondas Biotage, y después se agregó 0.5 ml de 7N amoníaco en metanol. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 110°C durante 3 horas, y después se filtró para remover los sólidos. El filtrado obtenido se evaporó a sequedad, y después se purificó a través de una HPLC de semi-preparación para dar 7.0 mg de producto puro como sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 480.2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 5

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-3-(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina

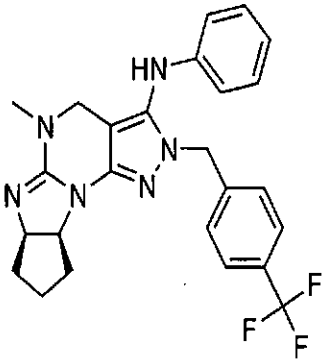


El procedimiento sintético de este compuesto es igual al EJEMPLO 4. (6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-3-(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina (5.0 mg) se obtuvo como un producto

menor (sólido blanco). MS (ESI) m/z 466.2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6

(6aR,9aS)-2,4, 5,6a,7,8,9,9a-octahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e] pirimidina



10

El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 1** en donde (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona se utilizó en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS (ESI) m/z 467.2 [M+H]⁺.

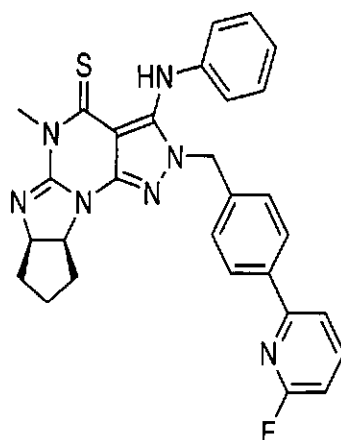
15

EJEMPLO 7

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

25

5

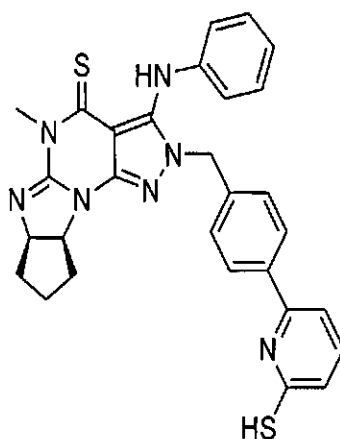


El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 2** en donde (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(6-fluoropiridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo-
10 [1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona se utilizó en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS (ESI) m/z 524.2 [M+H]⁺.

15 EJEMPLO 8

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

20



25

El procedimiento sintético de este compuesto es igual al

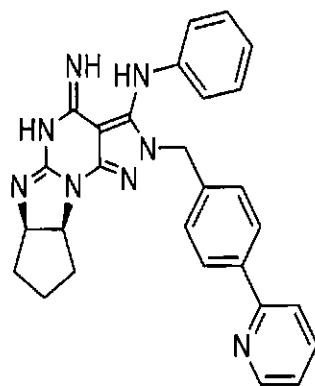
EJEMPLO 7. (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-(6-mercapto-piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-tione se obtuvo como el producto mayor de la reacción. MS (ESI) m/z 538.2 [M+H]⁺.

5

EJEMPLO 9

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-4-imino-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]-pirimidina

10



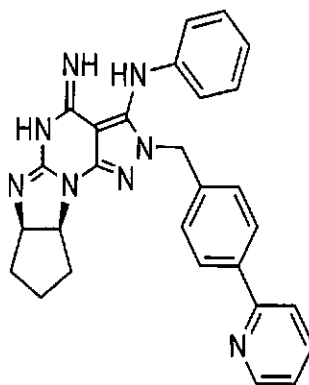
El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 4** en donde (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-tione se utilizó en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-trifluorometil-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]-pirimidin-4(2H)-tione. MS (ESI) m/z 475.2 [M+H]⁺.

20

EJEMPLO 10

(6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-((4-Piridin-4-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo-

25

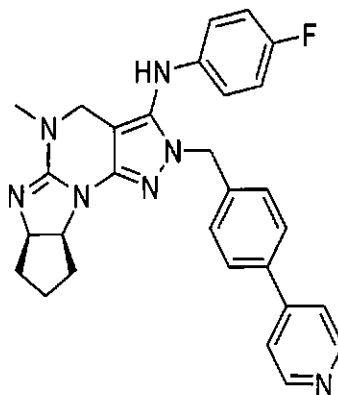
[4,3-e]pirimidin-4(2H)-tione

5

El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al **EJEMPLO 2** en donde (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-((4-Piridin-4-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo-
10 [1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona se utilizó en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]-pirimidin-4(2H)-ona. MS (ESI) m/z 524.2 [M+H]⁺.

15 EJEMPLO 11

(6aR,9aS)-2,5,6a,7,8,9,9a-heptahidro-5-metil-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-((4-Piridin-4-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina



20

25 El procedimiento sintético de este compuesto es análogo al

EJEMPLO 1 en donde (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-((4-Piridin-4-il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona se utilizó en lugar de (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexahidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-((4-Piridin-2il)-bencil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona. MS (ESI) m/z 494.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

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 monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) a monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). La PDE1B también puede convertir un sustrato 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 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 relación a cGMP-fluoresceína. Los pequeños fluoróforos que se unen en un complejo grande, lentamente tambaleante, pueden ser distinguidos de los fluoróforos no unidos, ya que los protones emitidos a medida que florecen retienen la misma polaridad como los

protones utilizados para excitar la fluorescencia.

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

se detecta como una disminución en Δmp .

Ensayo de Enzima

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

15 Ensayo: se reconstituyó fosfodiesterasa de cerebro de bovino específico de nucleótido 3',5'-cíclico (Sigma, St. Louis, MO) con glicerol al 50% a 2.5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 1.0 μ moles de 3',5'-cAMP a 5'-AMP por minuto a un pH de 7.5 a

30°C. Se agregó una parte de enzima a 1999 partes de regulador de pH (30 μ M CaCl_2 , 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), 10mM Tris-HCl pH 7.2, 10mM MgCl_2 , 0.1% BSA, 0.05% NaN_3) para producir una concentración final de 1.25 mU/ml. Se agregaron 99 μ l de la solución
5 de enzima diluida a cada cavidad en una placa de poliestireno de 96 cavidades de fondo plano a la cual se agregaron 1 μ l del compuesto de prueba disuelto en DMSO al 100%. Los Compuestos de la Invención seleccionados se mezclaron y se pre-incubaron con la enzima durante 10 minutos a temperatura ambiente.

10 La reacción de conversión de FL-GMP se inició combinando 4 partes de mezcla de enzima e inhibidor con 1 parte de solución de substrato (0.225 μ M) en una placa de microtitulación de 384 cavidades. La reacción se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se detuvo a través de la
15 adición de 60 μ l de reactivo de unión (1:400 dilución de perlas IMAP en regulador de pH de unión suplementado con 1:1800 dilución de anti-espumante) a cada cavidad de la placa de 384 cavidades. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que la unión de IMAP llegue a término, y después se colocó en un
20 lector de microplaca de multimodo Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de fluorescencia (Δ mp).

Una disminución de la concentración de GMP, medida como

Δ mo reducido, es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE.

Se determinaron los valores de IC_{50} midiendo la actividad de la enzima en presencia de 8 a 16 concentraciones del compuesto variando de 0.0037 nM a 80,000 nM y después graficando la

5 concentración de fármaco contra Δ mp, lo cual permite que los valores

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

Los Compuestos de la Invención se seleccionan y se prueban en este ensayo para mostrar la actividad inhibidora de PDE1. Los
10 compuestos ejemplificados de la invención en general tienen valores de IC_{50} de menos de 1 μ M, algunos menos de 250 nM, algunos menos de 10 nM, algunos de menos de 1 nM, algunos con actividades de PDE1A, por ejemplo, los Ejemplos 1 y 2 se muestra que tienen una IC_{50} de menos de 250 nM.

15

Ejemplo 13

Efecto inhibidor de PDE1 en la respuesta sexual en ratas hembra

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

15

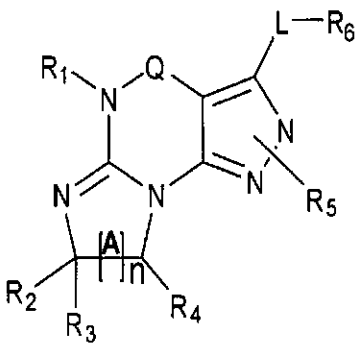
20

25

REIVINDICACIONES

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

10



Fórmula II

en donde

15

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

20

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),

25

arilo,

heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

(opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de

5 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 de di-, tri- o tetrametileno

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

(v) R₅ es

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

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

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

20

F es

H,

arilo (por ejemplo, fenilo),

heteroarilo (por ejemplo, piridilo, diazolino,

25

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

10

ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),
halo (por ejemplo, F, Br, Cl),
haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
5 -C(O)-R₁₅,
-N(R₁₆)(R₁₇),
-S(O)₂R₂₁ o
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
opcionalmente conteniendo por lo menos un
10 átomo seleccionado de un grupo que consiste
de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo,
ciclohexilo, pirrolidinilo (por ejemplo,
pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o
morfolinilo);
15 en donde D, E y F están independiente y
opcionalmente substituidos con uno o más de:
halo (por ejemplo, F, Cl o Br),
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, metilo),
20 haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono) o
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo),
25 por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo

substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dichloropirid-2-ilo),

5 o F es arilo, por ejemplo, fenilo, substituido con uno o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo)

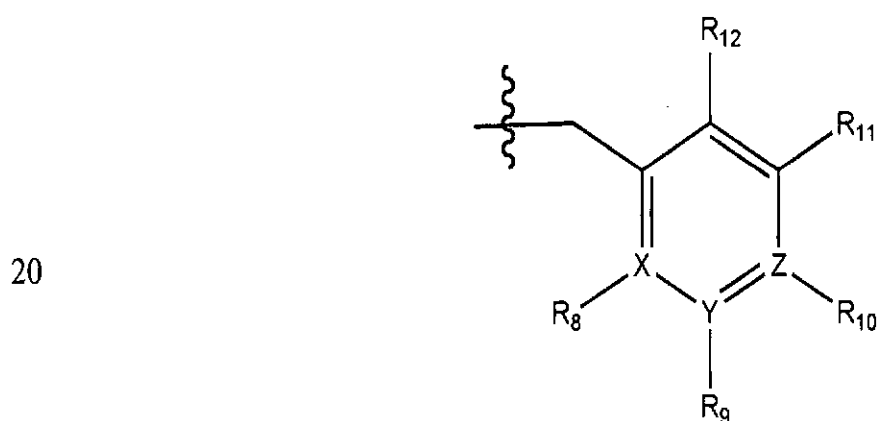
o F es a heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente substituido con a alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo);

10

o

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

15 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

en donde X, Y, y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o

25

halógeno (por ejemplo, Cl o F), y R_{10} es:

- halógeno,
- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- 5 het-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (por
ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo),
- cicloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo),
- arilo (por ejemplo, fenilo),
- 10 heteroarilo (por ejemplo, piridilo (por ejemplo
pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-
tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo,
tetrazolilo,
- arilcarbonilo (por ejemplo, benzoilo),
- 15 alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo),
- heteroarilcarbonilo, o
- alcoxicarbonilo;
- en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo es independientemente y
- 20 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,
cicloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
ejemplo, trifluorometilo), -SH;
- 25 siempre que cuando X, Y, o Z sea nitrógeno, R_8 , R_9 ,

o R_{10} , respectivamente, no esté presente;

(vi) R_6 es

H,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

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

arilo (por ejemplo, fenilo),

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

10 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,

15 N,N-diarilamino,

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

o

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

20 en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente substituido con uno o más de halo (por ejemplo, F, Cl), hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, R_6 es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

25

(vii) $n = 0$ ó 1 ;

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

(ix) 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, $-OCH_3$)

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

(xi) R_{18} y R_{19} son independientemente

H,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15 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

20 opcionalmente substituido con uno o más de

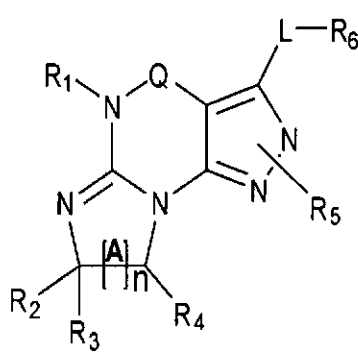
halo (por ejemplo, fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo),

hidroxi (por ejemplo, hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),

25 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
- 5 cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;
- (xii) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,
- (xiii) R_{21} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- en forma libre o de sal.
- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un Compuesto de la Fórmula I:

15



Fórmula I

en donde

- 20 (i) Q es C(=S), C(=N(R_{20})) o CH_2 ;
- (ii) L es un enlace individual, -N(H)-, - CH_2 -;
- (iii) R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iv) R_4 es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por
- 25 ejemplo, metilo, isopropilo) y R_2 y R_3 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, 5 (opcionalmente hetero)arilalcoxi, o (opcionalmente hetero)arilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o

R₂ es H y R₃ y R₄ juntos forman un di-, tri- o tetrametileno puente 10 (pref. en donde R₃ y R₄ juntos tienen la configuración *cis*, por ejemplo, en donde los carbonos que llevan R₃ y R₄ tienen las configuraciones R y S, respectivamente);

(v) R₅ es

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

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

E es un enlace individual, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, -C≡C-), arileno (por ejemplo, fenileno) o heteroarileno (por 20 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 25 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
5 de N o, O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo,
pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo),
tetrahidro-2*H*-piran-4-il, o morfolinilo);
en donde D, E y F están independiente y
opcionalmente substituidos con uno o más de :
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 de halo (por ejemplo,
6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-
fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-
2-ilo, 4,6-dichloropirid-2-ilo), haloalquilo de 1 a 4
20 átomos de carbono (por ejemplo, 5-
trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo),
o F es arilo, por ejemplo, fenilo, substituido con uno
o más de halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo)
25 o F es a heterocicloalquilo de 3 a 7 átomos de

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

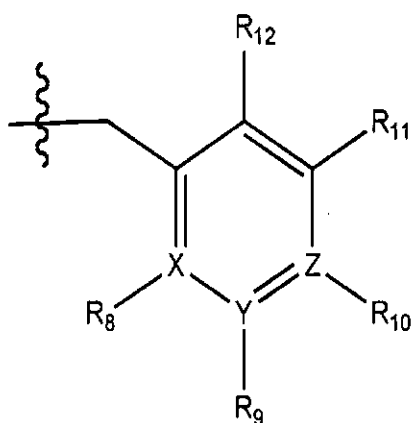
5

o

b) un heteroarilalquilo substituido, por ejemplo,
 substituido 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

10



15

Fórmula A

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

20

25

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 esté presente;

(vi) R_6 es

H,

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

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),

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 ejemplo, N-fenilo-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 de halo (por ejemplo, F,

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

(vii) $n = 0$ o 1 ;

(viii) cuando $n=1$, **A** es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde R_{13} y R_{14} , son,
5 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;

(ix) R_{15} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de
10 1 a 4 átomos de carbono, $-OH$ o $-O$ alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono (por ejemplo, $-OCH_3$)

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

(xi) R_{18} y R_{19} son independientemente H, C_{1-4} alki o arilo (por
15 ejemplo, fenilo) en donde dicho arilo está opcionalmente
substituido con uno o más de halo (por ejemplo, fluorofenilo,
por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxi (por ejemplo,
hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo)

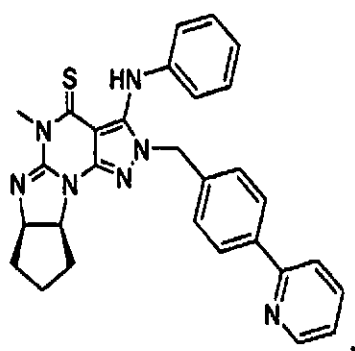
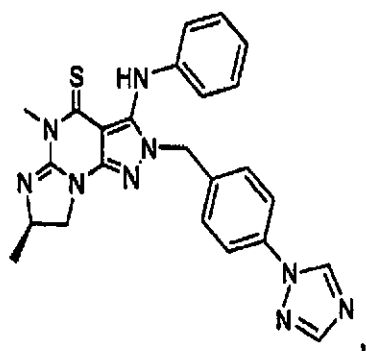
(xii) R_{20} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
20 ejemplo, metilo) o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

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

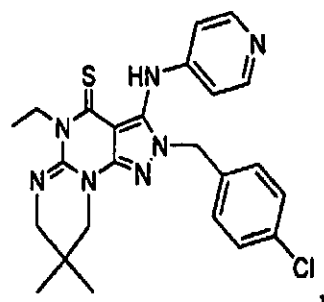
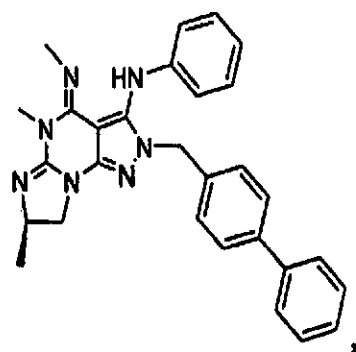
en forma libre o de sal.

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

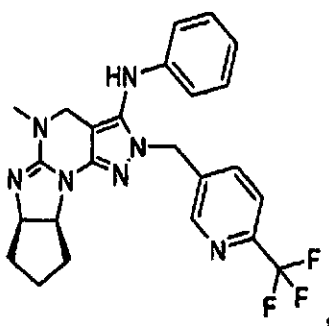
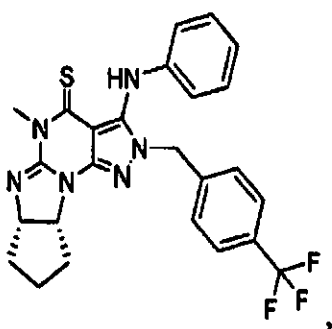
5



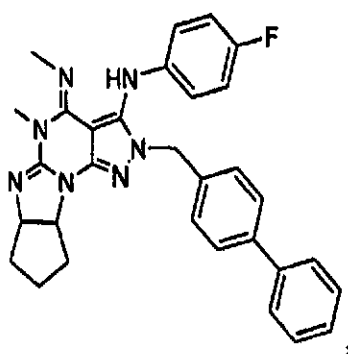
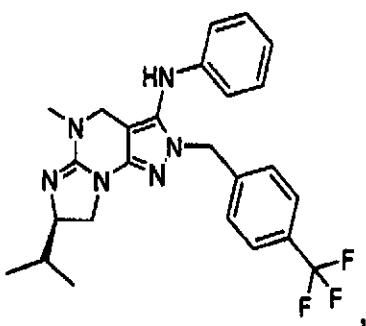
10



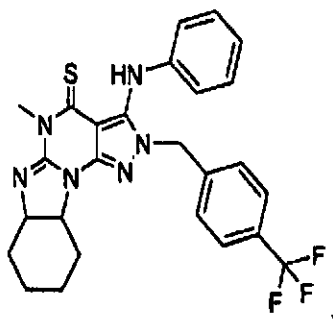
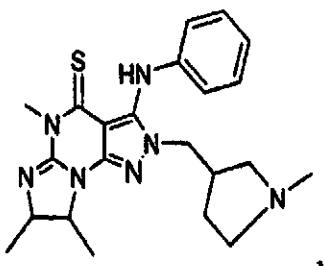
15



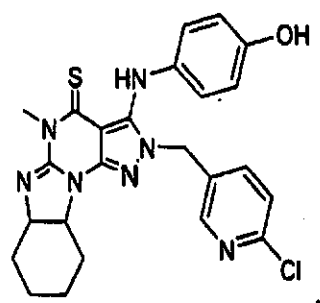
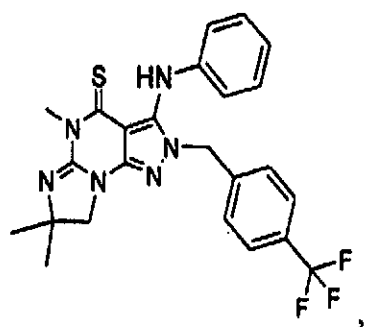
20



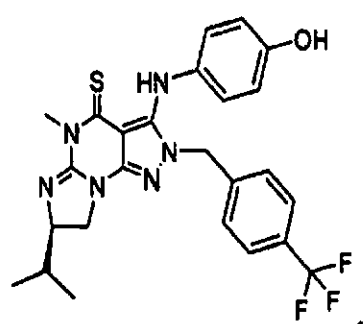
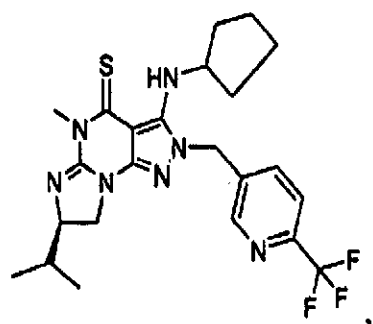
25



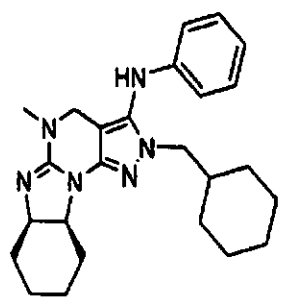
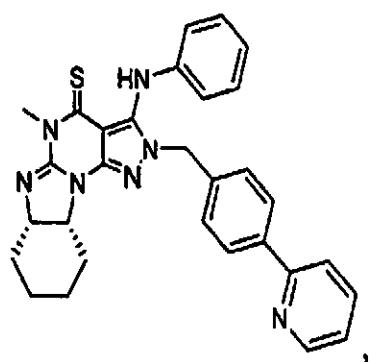
5



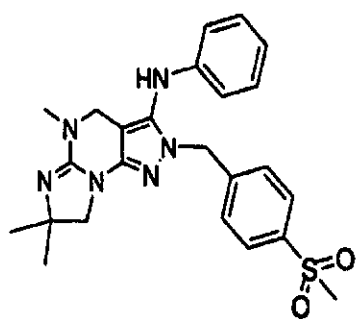
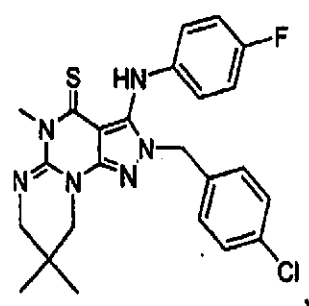
10



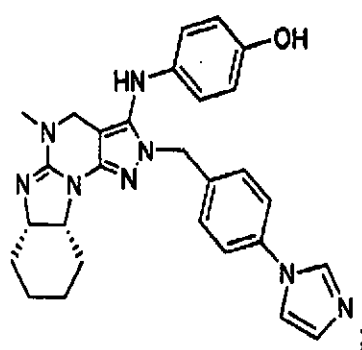
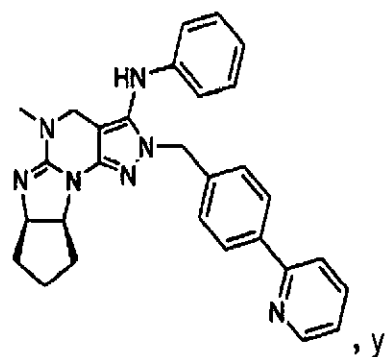
15



20

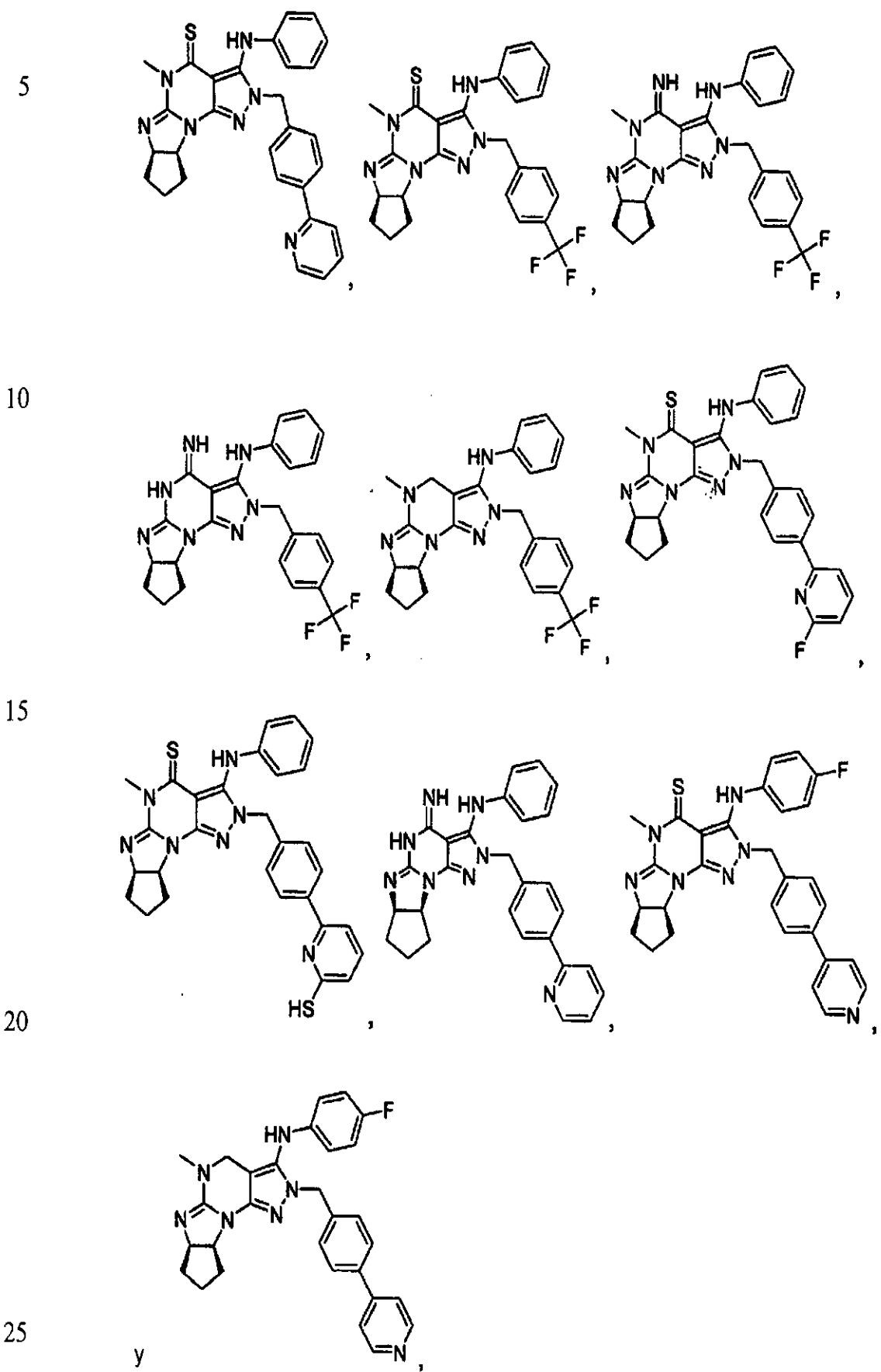


25



en forma libre o de sal.

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



en forma libre o de sal.

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

5 6. 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
10 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
15 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,
20 ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma; y/o cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o inhibición de
25 trayectorias de señalización de cAMP y/o cGMP) en células que

expresan PDE1, y/o a través de la actividad reducida de la señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o condición que pueda ser aliviada por la mejora de señalización de progesterona; que comprende administrar una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, a un paciente con la necesidad de dicho tratamiento.

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

8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la condición es daño cognitivo.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la condición es narcolepsia.

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

11. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde
20 dicha condición es disfunción sexual femenina.

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

13. Un método para el tratamiento de glaucoma o presión intraocular elevada, que comprende la administración tópica de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible al ojo de un paciente con la necesidad de esto.

14. Un método para el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno de delirio, y manías, tales como en episodios maniacos agudos y trastorno bipolar, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente con la necesidad de esto.

15. 15. Un método para el tratamiento de daño cerebral traumático, que comprende administrar, a un paciente con la necesidad de esto, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

20. 16. Un método para alargar o mejorar el crecimiento de las pestañas al administrar una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina, por ejemplo, bimatoprost, concomitante, simultánea o secuencialmente con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en forma libre o de sal.

17. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 ó una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármaco; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, daño cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome X frágil, retiro de psico-estimulantes, y/o adicción a fármacos; enfermedad cerebrovascular, apoplejía, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunes e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea de ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas menopáusicos, hipotiroidismo, síndrome pre-menstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado anormal uterino, osteoporosis, esclerosis múltiple, agrandamiento de próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma; y/o cualquier enfermedad o condición caracterizada por bajos niveles de cAMP y/o cGMP (o inhibición de trayectorias de señalización de cAMP y/o cGMP) en células que expresan PDE1, y/o a través de la actividad reducida de la

señalización del receptor de dopamina D1; y/o cualquier enfermedad o condición que pueda ser aliviada por la mejora de señalización de progesterona.

18. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de una enfermedad o condición seleccionada de:

10 glaucoma o presión intraocular elevada;

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

 daño traumático cerebral.

15 19. Una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, 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

20 condición seleccionada de:

 enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármaco; depresión, trastorno de déficit de atención, trastorno

25 de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar,

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

daño cerebral traumático.

5

10

15

20

25

RESUMEN

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

10

15

20

132

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/06442		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 491/00 (2010.01) USPC - 544/251 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: 544/251 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 544/251,267,256;514/220,267 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar Search terms: thioxo, imino, imidazo, pyrazolo, pyrrolidin, 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 2008/0188492 A1 (LIE et al) 07 August 2008 (07.08.2007); entire document, especially para [0009]	1-3		
Y	US 7,157,451 B2 (ATWAL et al) 02 January 2007 (02.01.2007); entire document, especially col 5, ln 60-65	1-3		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 20 January 2010 (20.01.2010)	Date of mailing of the international search report 29 JAN 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			

133

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/06442

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.: 4-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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



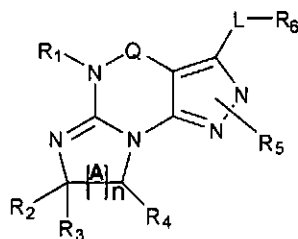
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 491/000
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC.
(30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/120,441 06/12/2008 US	(72) Inventor(es) PENG LI Y OTROS
	(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/07/2011	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/12/2009 No. de solicitud PCT/US2009/006442	Fecha: 10/06/2010 N° publicación: WO 2010/065151 A1
(54) Título: COMPUESTOS ORGÁNICOS	

Reivindicación(es):

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



Fórmula II

en donde

- (i) Q es C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace individual, -N(H)-, -CH₂-;
- (iii) R₁ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iv) 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, (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 de 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);

(v) R₅ es

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

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

E es un enlace individual, alquinileno de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, -C≡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)-R₁₅,

-N(R₁₆)(R₁₇),

-S(O)₂R₂₁ o

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

en donde D, E y F están independiente y opcionalmente substituidos con uno o más de:

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

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

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

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono) o

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, 5-metilpirid-2-ilo),

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

136

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0056725

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 CAMBIO TITULARIDAD TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
			\$361.000.00

=====

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MO'

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081349-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

Coto 18419-811-004-7

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

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059888

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. 11-081349-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

NO. 11-081349

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

COWO: 18419-841-0047

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

- / -

(137)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059814

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 PI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081349-00000-0000

Responsable: _____

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

No. 11-081349-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

6060 18719-8 41-004-7

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

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0060885

Bogotá D.C., Junio 23 de 2011 - 11:08:28

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	411768490	23/06/2011	11.996.000.00

***** Conceptos Pagados *****

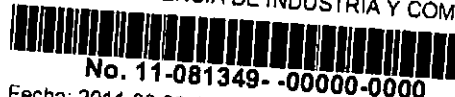
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. LINDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-081349-00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Fecha: 2011-06-29 16:19:28 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASENACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

Código: 18419-841-004-7

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 23 de 2011 - 11:08:32



No. 11-081349- -00000-0000

Fecha: 2011-06-29 16:19:28

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 137

Fecha: 2011-06-29 16:19:28

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 136

PATENTE DE INVENCION ☐

MODE

☐	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 ☐

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 081349
	Solicitud internacional	PCT/US2009/006442
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

E 12076

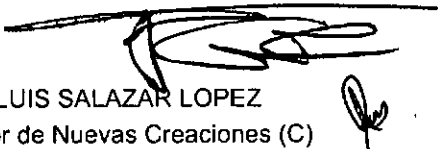
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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