

HEXAHIDROFUROPIRROLES COMO INHIBIDORES DE PDE1

CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a varias publicaciones en su totalidad. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan por referencia a esta solicitud para describir más detalladamente el estado de la técnica al cual pertenece esta invención.

Los nucleótidos cíclicos que actúan como mensajeros secundarios (cN), el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) desempeñan una función importante en la cascada intracelular de transducción de señales, ya que regulan proteínas cinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por cAMP), fosfoproteínas fosfatasas y/o canales catiónicos activados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP, y la fosforilación posterior de las proteínas implicadas en la regulación inmediata de la transmisión sináptica, así como también en la supervivencia y la diferenciación neuronal. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están

reguladas estrictamente por la tasa de biosíntesis por parte de las ciclasas y por la tasa de degradación por parte de las fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que desactivan cAMP/cGMP mediante la hidrólisis catalítica del enlace de tipo éster 3', con lo cual se forma el 5'-monofosfato inactivo. Debido a que las PDE proporcionan el único medio para degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan una función esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la descomposición de los cN para una gama de concentraciones en todas las células y sus variados mecanismos reguladores proporcionan la integración y la intercomunicación con múltiples vías de señalización. Ciertas PDE se dirigen a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y definen microentornos para varios signalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

Basándose en la especificidad por el sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: 1) las PDE específicas para cAMP, las cuales incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas PDE5 y PDE9 específicas para cGMP y 3) las PDE de sustrato dual PDE1, PDE2, PDE3, así como también PDE10 y PDE11.

La familia PDE1, denominada previamente PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), es única en el sentido de que está regulada de un modo dependiente de Ca^{2+} por la calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) complejada con cuatro iones Ca^{2+} (para consultar un

artículo de revisión, remítase a Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). De este modo, esta familia representa una conexión reguladora interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca^{2+} intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (localización en el cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Estos tienen promotores alternativos y originan múltiples proteínas mediante procesos de corte y empalme alternativos, que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades por el sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se han identificado más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían entre 58 y 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión a Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencia sus proteínas correspondientes y modula sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C presenta una actividad equivalente frente a cAMP y cGMP ($K_m \sim 1-3 \mu\text{M}$), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP (K_m para cGMP $\sim 1-3 \mu\text{M}$ y para cAMP $\sim 10-30 \mu\text{M}$).

Los subtipos PDE1 se encuentran muy enriquecidos en el cerebro y se localizan especialmente en el núcleo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A), y esta localización se conserva en las diferentes especies (Amy Bernard *et al.* *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas eferentes), y se utiliza como un

marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 potencian los niveles de los cN que actúan como mensajeros secundarios, lo cual conduce a una excitabilidad neuronal mejorada.

5 Por lo tanto, PDE1 constituye una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelulares, preferentemente en el sistema nervioso, y los inhibidores de PDE1 pueden potenciar los niveles de los mensajeros secundarios cAMP/cGMP, lo cual conduce a la
10 modulación de los procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades potenciadoras de la plasticidad neuronal, junto con la modulación de la transmisión sináptica, hacen que
15 los inhibidores de PDE1 sean buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de inhibidores de PDE1 en modelos con animales (para consultar artículos de revisión, remítase, p. ej., a Blokland *et al.* *Expert Opinion on*
20 *Therapeutic Patents* (2012), 22(4), 349-354; y Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5(Feb.), 21) ha sugerido que los inhibidores de PDE1 tienen potencial para uso terapéutico en trastornos neurológicos tales como, p. ej., la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y de
25 Huntington, y en trastornos psiquiátricos tales como, p. ej., el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (DCAE). También
30 existen solicitudes de patente que reivindican que los

inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que se pueden ver aliviadas al mejorar la señalización de la progesterona tales como una disfunción sexual femenina.

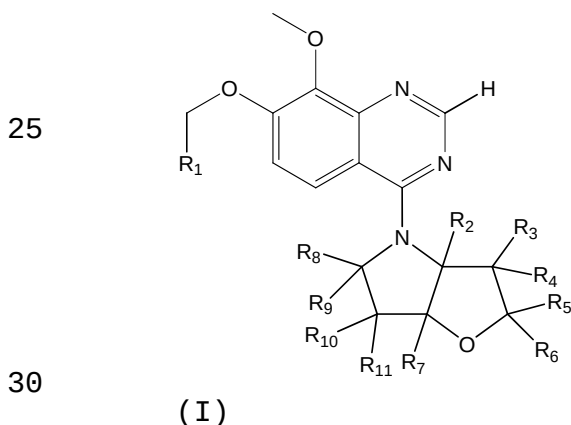
Los compuestos de la invención pueden ofrecer
5 alternativas a los tratamientos comercializados en la actualidad para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, los cuales no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, se siguen necesitando métodos de tratamiento alternativos.

10 **COMPENDIO DE LA INVENCION**

Las enzimas PDE1 se expresan en el sistema nervioso central (SNC), lo cual hace que esta familia de genes sea una fuente atractiva de dianas nuevas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

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

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



donde

R_1 se selecciona del grupo constituido por H, F, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_4 , donde el alquilo y el cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos una, dos o tres veces con flúor;

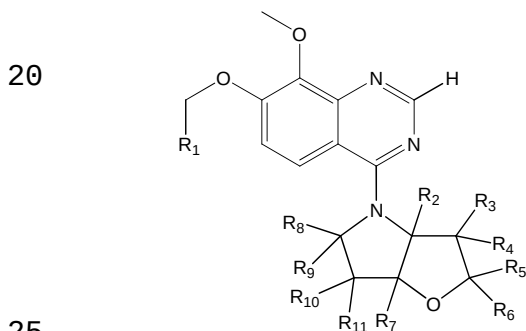
R_2-R_{11} se seleccionan del grupo constituido por H, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , flúor, hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ;

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

REALIZACIONES DE LA INVENCION

En una primera realización (R1), la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (Compuesto (I))



Compuesto (I)

donde

R_1 se selecciona del grupo constituido por H, F, cicloalquilo C_3-C_6 y alquilo C_1-C_4 ;

R₂-R₁₁ se seleccionan del grupo constituido por H, F, OH, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y alcoxi C₁-C₆.

En una realización (R2) de (R1), R₁-R₁₁ son H.

En una realización (R3) de (R1), al menos uno de los
5 grupos R₂ y R₇ es CH₃.

En una realización (R4) de (R3), tanto R₂ como R₇ son CH₃.

En una realización (R5) de (R1), R₁ está sustituido una, dos o tres veces con flúor cuando R₁ es alquilo o
10 cicloalquilo.

En una realización (R6) de (R3), R₁ y R₃-R₁₁ son H y R₂ es CH₃.

En una realización (R7) de (R3), R₁-R₆ y R₈-R₁₁ son H y R₇ es CH₃.

En una realización (R8) de (R4), R₁, R₃-R₆ y R₈-R₁₁ son H.
15

En una realización (R9) de (R1), uno o más de los grupos R₂-R₁₁ se seleccionan, independientemente unos de otros, del grupo constituido por metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y cicloalcoxi C₃-C₆.
20

En una realización (R10) de (R1), uno o más de los grupos R₂-R₁₁ se seleccionan, independientemente unos de otros, del grupo constituido por alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆.

En una realización (R11) de (R10), uno o más de los grupos R₂-R₁₁ están sustituidos, independientemente unos de otros, con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por F y alcoxi.
25

En una realización (R12) de (R11), el sustituyente de
30 uno o más de los grupos R₂-R₁₁ es alcoxi C₁-C₃.

En una realización (R13) de cualquiera de las realizaciones (R12) y (R11), el alcoxi C_1-C_3 está sustituido adicionalmente una o más veces con flúor.

En una realización (R14) de (R13), el alcoxi C_1-C_3
5 está sustituido adicionalmente una vez con flúor.

En una realización (R15) de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R14), el compuesto es un inhibidor de PDE1A.

En una realización (R16) de cualquiera de las
10 realizaciones (R1)-(R14), el compuesto es un inhibidor de PDE1B.

En una realización (R17) de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R14), el compuesto es un inhibidor de PDE1C.

15 En una realización (R18) de cualquiera de las realizaciones (R1)-(R17), el compuesto se utiliza como un medicamento.

DEFINICIONES

ENZIMAS PDE1

20 La familia de isozimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 que son variantes de corte y empalme. Engloba tres subtipos: PDE1A, PDE1B y PDE1C, los cuales se dividen adicionalmente en varias isoformas. En el contexto de la presente invención, "PDE1" y "enzimas PDE1" son
25 sinónimos y se refieren a enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C, así como también a sus isoformas.

SUSTITUYENTES

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se utilizan en el contexto de la presente invención, se emplean
30 indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Las expresiones "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅" y "alquilo C₁-C₆" se refieren a un hidrocarburo saturado ramificado o de cadena lineal que contiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive. Los
5 ejemplos de tales grupos incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo y *n*-hexilo.

La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere normalmente a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y
10 ciclohexilo.

El término "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi saturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que contiene de uno a seis átomos de carbono, inclusive, con la valencia abierta en el oxígeno. Los ejemplos de tales
15 grupos incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, *n*-butoxi, 2-metilpentoxi y *n*-hexiloxi.

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

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

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático mono- o policíclico que comprende átomos de
30 carbono, átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos,

preferentemente de 1 a 4 heteroátomos, tal como de 1 a 3 heteroátomos, preferentemente 1 o 2 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo
5 incluyen, sin carácter limitante, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3) y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo.

10 Un grupo heteroarilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, el heteroarilo de esta invención es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, donde el anillo comprende de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3
15 heteroátomos, al cual se hace referencia en la presente como "heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros".

FORMAS ISOMÉRICAS

Cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, la referencia a
20 cualquiera de los compuestos cubrirá, a menos que se especifique de otro modo, el compuesto enantiomérico o diastereoméricamente puro, así como también mezclas de los enantiómeros y diastereómeros en cualquier proporción.

Lo que se acaba de mencionar también se aplica cuando
25 los compuestos de la invención contienen más de dos centros quirales.

INHIBIDORES DE PDE1

En el contexto de la presente invención, se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad
30 necesaria para alcanzar el nivel de CI_{50} de PDE1B es de 5

micromolar o inferior, preferentemente inferior a 4 micromolar, tal como 3 micromolar o inferior, más preferentemente 2 micromolar o inferior, tal como 1 micromolar o inferior, en particular 500 nM o inferior. En realizaciones preferidas, la cantidad de inhibidor de PDE1 necesaria para alcanzar el nivel de CI_{50} de PDE1B es de 400 nM o inferior, tal como 300 nM o inferior, 200 nM o inferior, 100 nM o inferior, o incluso 80 nM o inferior, tal como 50 nM o inferior, por ejemplo, 25 nM o inferior.

10 SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

La presente invención también comprende sales de los compuestos, normalmente, sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como también de ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen el ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilenosalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, los ácidos

teofilinacéticos, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo, la 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales
5 farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

Es más, los compuestos de esta invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas con
10 disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de esta invención.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ

15 En el presente contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones en una intervención
20 terapéutica que comprenda la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir que se produzca esto se definirá como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o
25 lesión, así como también del peso y el estado de salud general del sujeto. Se sobreentenderá que se puede determinar la dosis adecuada utilizando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y evaluando diferentes puntos de la matriz, lo cual se encuentra dentro
30 de las competencias de un médico especializado.

En el presente contexto, los términos "tratamiento y "tratar" se refieren al control y al cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que los términos
5 incluyan toda la gama de tratamientos para una afección determinada que el paciente padezca, tales como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o las complicaciones, para ralentizar el avance de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o paliar
10 los síntomas y las complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección así como también para prevenir la afección, donde la prevención se debe sobreentender como el control y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o
15 trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones. A pesar de ello, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos diferentes de la invención. El paciente que se
20 ha de tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

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

describen en la Sección experimental de la presente y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como también con otros adyuvantes y excipientes conocidos cualesquiera de acuerdo con técnicas convencionales tales como las que se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19.^a Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

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

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando proceda, las composiciones se pueden preparar con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos, o se pueden formular de modo que proporcionen una liberación controlada del principio activo, tal como

una liberación sostenida o prolongada, de acuerdo con métodos muy conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

5 Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles, así como también polvos estériles que se han de reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables
10 estériles antes de usarlos. Otras formas de administración adecuadas incluyen, sin carácter limitante, supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos e implantes.

Las dosis orales típicas varían entre aproximadamente
15 0.001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas también varían entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis orales típicas varían además entre aproximadamente 0.05 y aproximadamente 10 mg/kg de
20 peso corporal al día. Las dosis orales se suelen administrar en una o más dosis, normalmente de una a tres dosis al día. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado de salud general del sujeto tratado, la naturaleza y
25 la gravedad de la afección tratada, y cualesquiera enfermedades concomitantes que se deban tratar, así como también otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones también se pueden presentar en una
30 forma farmacéutica unitaria mediante métodos con los que

estarán familiarizados los expertos en la técnica. A efectos ilustrativos, una forma farmacéutica unitaria típica para la administración oral puede contener de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1000 mg, de
5 aproximadamente 0.05 a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales, tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas son del orden de la mitad de
10 las dosis empleadas para la administración oral.

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

20 Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I)
25 contiene una base libre, tales sales se preparan de una forma convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente molar de un ácido farmacéuticamente aceptable. Anteriormente se han descrito ejemplos representativos de los ácidos orgánicos e
30 inorgánicos adecuados.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa, o aceite de sésamo o maní. Estas soluciones acuosas deben estar debidamente tamponadas, cuando proceda, y en primer lugar se debe garantizar que el diluyente líquido sea isotónico añadiendo suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los compuestos de fórmula (I) se pueden incorporar fácilmente en medios acuosos estériles conocidos utilizando técnicas estándar con las que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilos inferiores de la celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, sin carácter limitante, almíbar, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma análoga, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptables se administran después fácilmente en diversas

formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria mediante métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

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

Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, el preparado se puede comprimir, introducir en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet, o puede estar en forma de una tableta o pastilla. La cantidad de portador sólido variará considerablemente pero estará comprendida entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se utiliza un portador líquido, el preparado puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos se pueden preparar

mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales, y posteriormente comprimiendo la mezcla en una prensa convencional para preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se pueden emplear otros adyuvantes o aditivos de uso común cualesquiera con tales fines, tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los principios activos.

TRATAMIENTOS DE TRASTORNOS

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de enzimas PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos psiquiátricos y neurológicos asociados.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como también una composición farmacéutica que contiene un compuesto de este tipo, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psiquiátrico o la adicción a drogas en mamíferos, incluidos los seres humanos; donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático;

retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, un trastorno de la lectura, un trastorno relacionado con las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; y
5 deterioro cognitivo relacionado con la edad; y donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo constituido por esquizofrenia, por ejemplo, de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por
10 ejemplo, de tipo delirante o de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad de tipo
15 paranoico y trastornos de la personalidad de tipo esquizoide; y donde la adicción a las drogas es una adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína u opiáceos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar combinados
20 con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado. Además, los compuestos de la presente
25 invención se pueden utilizar combinados con uno o más fármacos diferentes que traten, prevengan, controlen, mejoren o reduzcan el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la presente invención. Estos otros fármacos se pueden administrar mediante una ruta y en
30 una cantidad utilizadas habitualmente con este fin, de

forma simultánea o secuencial con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones se pueden administrar como parte de un producto combinado que sea una forma farmacéutica unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en el que se administren uno o más fármacos adicionales en formas farmacéuticas diferentes como parte de un régimen de tratamiento.

La presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero, incluido un ser humano, que padece un trastorno neurodegenerativo seleccionado entre un trastorno cognitivo o un trastorno relacionado con la movilidad, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención proporciona además un método para tratar una afección o un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, incluido un ser humano, donde el método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para inhibir PDE1.

Esta invención también proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, el trastorno por déficit

de atención con hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, por ejemplo, de tipo paranoico, desorganizado, catatónico, no diferenciado o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, de tipo delirante o
5 de tipo depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por sustancias, por ejemplo, psicosis inducida por el alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides o fenciclidina; trastorno de la personalidad de tipo paranoico y trastorno de la
10 personalidad de tipo esquizoide; y el trastorno de ansiedad se selecciona entre trastorno de pánico; agorafobia; una fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo y trastorno de ansiedad generalizada.

15 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de forma favorable combinados con al menos un agente neuroléptico (el cual puede ser un agente antipsicótico típico o atípico) para proporcionar un
20 tratamiento mejorado de trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia. Las combinaciones, los usos y los métodos de tratamiento de la invención también pueden proporcionar ventajas en el tratamiento de pacientes que no consiguen responder de forma adecuada o que son resistentes a otros
25 tratamientos conocidos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar a un mamífero que padece un trastorno psiquiátrico, tal como esquizofrenia, donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad
30 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), ya

sea solo o como una terapia combinada junto con al menos un agente neuroléptico.

La expresión "agente neuroléptico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a fármacos que ejercen el efecto sobre la cognición y el comportamiento de fármacos que son agentes antipsicóticos, los cuales reducen la confusión, los delirios, las alucinaciones y la agitación psicomotriz en pacientes con psicosis. Los agentes neurolépticos también se conocen como fármacos antipsicóticos y tranquilizantes importantes e incluyen, sin carácter limitante: fármacos antipsicóticos típicos, que incluyen fenotiazinas, las cuales se dividen adicionalmente en derivados alifáticos, piperidinas y piperazinas, tioxantenos (p. ej., cisordinol), butirofenonas (p. ej., haloperidol), dibenzoxazepinas (p. ej., loxapina), dihidroindolonas (p. ej., molindona), difenilbutilpiperidinas (p. ej., pimozida), y fármacos antipsicóticos atípicos, que incluyen benzisoxazoles (p. ej., risperidona), sertindol, olanzapina, quetiapina, osanetant y ziprasidona.

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

La presente invención proporciona además un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno cognitivo, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos cognitivos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin

carácter limitante, la enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia alcohólica o demencia relacionada con otras drogas, demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral, demencia asociada
5 con la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Parkinson o demencia relacionada con el SIDA; delirio; trastorno amnésico; trastorno de estrés postraumático; retraso mental; un trastorno del aprendizaje, por ejemplo, un trastorno de la lectura, un trastorno relacionado con
10 las matemáticas o un trastorno de la expresión escrita; trastorno por déficit de atención/hiperactividad; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Esta invención también proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la movilidad, donde el
15 método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos relacionados con la movilidad que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de
20 Huntington y la discinesia asociada con la terapia de agonistas de la dopamina. Esta invención proporciona además un método para tratar un trastorno relacionado con la movilidad seleccionado entre la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas, donde el método comprende
25 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Esta invención también proporciona un método para tratar un trastorno del estado de ánimo, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad
30 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los

ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, un episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio de estado de ánimo mixto o maníaco, un episodio de estado de ánimo hipomaniaco; un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio de estado de ánimo con inicio tras el parto; depresión tras un accidente cerebrovascular; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo pospsicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto con un trastorno psicótico tal como un trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Se sobreentenderá que un trastorno del estado de ánimo es un trastorno psiquiátrico.

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

Otros trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son los trastornos obsesivo-compulsivos, el síndrome de Tourette y otros trastornos con tics.

La expresión "afección o trastorno neurodegenerativo", tal como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otro modo, se refiere a una afección o un trastorno que está provocado por la disfunción y/o la muerte de las neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede ver facilitado por la administración de un agente que prevenga la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o potencie la función de las neuronas dañadas o sanas de un modo tal que compense la pérdida de función provocada por la disfunción o la muerte de las neuronas en riesgo. La expresión "agente neurotrófico", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una sustancia o un agente que posea algunas de estas propiedades o todas ellas.

Los ejemplos de afecciones y trastornos neurodegenerativos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia relacionada con el SIDA y demencia frontotemporal; neurodegeneración asociada con un traumatismo cerebral; neurodegeneración asociada con un accidente cerebrovascular, neurodegeneración asociada con un infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglucemia; neurodegeneración asociada con un ataque epiléptico; neurodegeneración asociada con una intoxicación provocada por neurotoxinas; y atrofia multisistémica.

En una realización de la presente invención, la afección o trastorno neurodegenerativo implica la

neurodegeneración de las neuronas espinosas medianas del núcleo estriado en un mamífero, incluido un ser humano.

En otra realización de la presente invención, la afección o trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de
5 Huntington.

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente por referencia y en la misma medida en que si se indicara de forma
10 individual y específica que cada referencia se ha de incorporar por referencia y se expusiera en su totalidad en la presente (en la mayor medida permitida por la ley).

Los títulos y los subtítulos se utilizan en la presente únicamente por conveniencia y no se deben
15 interpretar como limitantes de la invención de ningún modo.

Se pretende que el uso de cualquiera de los ejemplos y de todos ellos, o de lenguaje ilustrativo (que incluye "por ejemplo", "p. ej." y "tal como") en la presente memoria descriptiva sea únicamente para esclarecer mejor la
20 invención y dicho uso no supone ninguna limitación para el alcance de la invención a menos que se indique de otro modo.

La mención y la incorporación de documentos de patente en la presente se realiza únicamente por conveniencia y no
25 refleja ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de tales documentos de patente.

La presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia en cuestión mencionada en las

reivindicaciones que se adjuntan a la presente, según permita la ley pertinente.

COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

5	Número del compuesto	Compuesto	CI ₅₀ de PDE1C (nM)	CI ₅₀ de PDE1B (nM)	CI ₅₀ de PDE1A (nM)
	1	(3a <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-4-(7, 8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	120	120	160
10	2	(3a <i>R</i> , 6a <i>R</i>)-4-(7, 8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i>]pirrol	2800	3700	3200

15 Tabla 1: valor de CI₅₀ de los compuestos de la invención. Los valores de CI₅₀ se determinaron de acuerdo con el método descrito en la sección "ensayo de inhibición de PDE1"

SECCIÓN EXPERIMENTAL

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

20 Métodos generales

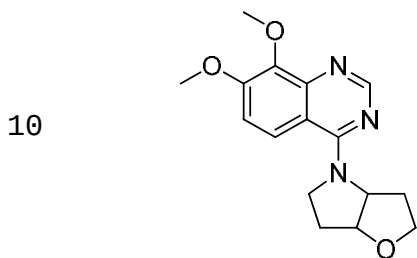
Los datos analíticos de LC-MS se obtuvieron utilizando uno de los métodos que se identifican a continuación.

25 **Método 1:** Se utilizó un sistema de LCMS Agilent 1200 con un detector de ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm; 2.1x50 mm; temperatura de la columna: 50 °C; sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99.9:0.1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99.95:0.05); método: elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 hasta 0:100 en 4.0 minutos y con una tasa de flujo de 0.8 mL/minuto.

La SFC preparativa se llevó a cabo en un instrumento Thar 80. Unas condiciones ilustrativas pueden ser, sin carácter limitante: columna AD 250 X 30 mm con un tamaño de partícula de 20 µm; temperatura de la columna: 38 °C; fase
5 móvil: CO₂ supercrítico/EtOH(con un 0.2% de NH₃H₂O) = 45/55.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:



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

15 A una solución de 4-cloro-7,8-dimetoxiquinazolina (2.0 g, 8.9 mmol) en DMF (50 mL), se añadió *cis*-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (900 mg, 8.10 mmol), DIPEA (3.45 g, 26.7 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC prep. (columna C18,
20 eluyente CH₃CN/H₂O desde 38/62 hasta 58/42, solución de amoníaco al 0.05%) para obtener *cis*-4-(7,8-dimetoxiquinazolin-4-il)hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirrol (1.31 g, rendimiento: 54.2%) como un sólido blanco.

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

Estereoisómero 1 (primero eluido por SFC): 406 mg (31%) como un sólido blanco.

LC-MS (m/z) 302.1 (MH⁺), t_R (min, método 1) = 1.912.

[α]_D²⁰ = 344.0 (c = 0.1 mg/mL, CHCl₃)

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

Estereoisómero 2 (segundo eluido por SFC): 414 mg
5 (33%) como un sólido blanco.

LC-MS (*m/z*) 302.1 (MH⁺), *t_R* (min, método 1) = 1.913.

[α]_D²⁰ = -336.0 (*c* = 0.1 mg/mL, CHCl₃).

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

10 ENSAYO DE INHIBICIÓN DE PDE1

Se realizaron ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C como se indica a continuación: los ensayos se llevaron a cabo en muestras de 60 μ L que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir un 20-25% del
15 sustrato nucleotídico cíclico), un tampón (HEPES 50 mM, pH 7.6; MgCl₂ 10 mM; un 0.02% de Tween20), 0.1 mg/mL de BSA, cAMP marcado con tritio 15 nM y diferentes cantidades de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante la adición del sustrato nucleotídico cíclico y se dejó que las
20 reacciones transcurrieran durante 1 h a temperatura ambiente antes de detenerlas mezclándolas con 20 μ L (0.2 mg) de microesferas SPA de silicato de itrio (PerkinElmer). Se dejó que las microesferas se asentaran durante 1 h en la oscuridad antes de realizar un conteo de las placas en un
25 contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron en la actividad relativa respecto a un control sin inhibir (100%) y los valores de CI₅₀ se calcularon utilizando XlFit (modelo 205, IDBS).

Se hace constar que con relación a esta fecha, el
30 mejor método conocido por la solicitante para llevar a la

práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

5

10

15

20

25

30