

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 759**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09830742 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2367428**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

21.08.2009 US 235888 P

06.12.2008 US 120443 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.08.2016

73 Titular/es:

INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)

3960 Broadway

New York, NY 10032, US

72 Inventor/es:

LI, PENG;

WENNOGLE, LAWRENCE P.;

ZHAO, JUN y

ZENG, HAILIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 580 759 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a las (5- o 7-amino)-3,4-dihidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo o 4-imino)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2(6H)-onas opcionalmente sustituidas, preferentemente un compuesto de Fórmula I como se describe a continuación, a los procesos para su producción, a su uso como compuestos farmacéuticos y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden. De particular interés son los compuestos novedosos útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1), por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades que implican trastornos de la ruta intracelular del receptor dopamina D1, tales como la enfermedad de Parkinson, depresión, narcolepsia, daño a la función cognitiva, por ejemplo, en la esquizofrenia, o trastornos que pueden mejorarse mediante la potenciación de la ruta de señalización de la progesterona, por ejemplo, la disfunción sexual femenina.

15 **Antecedentes de la invención**

Se han identificado once familias de las fosfodiesterasas (PDE), pero solamente las PDE de la Familia I, las fosfodiesterasas dependientes de Ca^{2+} -calmodulina (CaM-PDE), han demostrado mediar en las rutas de señalización tanto del calcio como del nucleótido cíclico (por ejemplo, AMPc y GMPc). Los tres genes CaM-PDE conocidos, PDE1A, PDE1B, y PDE1C, se expresan en tejido del sistema nervioso central. PDE1A se expresa en la totalidad del cerebro, con mayores niveles de expresión en las capas de CA1 a CA3 del hipocampo y el cerebelo y a bajo nivel en el estriado. PDE1A también se expresa en el pulmón y en el corazón. PDE1B se expresa predominantemente en el estriado, giro dentado, tracto olfativo y cerebelo, y su expresión se correlaciona con regiones cerebrales que tienen elevados niveles de inervación dopaminérgica. Aunque PDE1B se expresa principalmente en el sistema nervioso central, se puede detectar en el corazón. PDE1C se expresa principalmente en el epitelio olfativo, células del gránulo cerebelar, y el estriado. PDE1C también se expresa en el corazón y en la musculatura vascular lisa.

Las fosfodiesterasas de nucleótido cíclico disminuyen la señalización del AMPc y el GMPc intracelular mediante la hidrólisis de estos nucleótidos cíclicos a sus correspondientes 5'-monofosfatos inactivos (5'AMP y 5'GMP). Las CaM-PDE tienen un papel fundamental en la mediación de la transducción de la señal en las células cerebrales, especialmente dentro de una zona del cerebro conocida como los ganglios basales o el estriado. Por ejemplo, la activación del receptor de glutamato de tipo NMDA y/o la activación del receptor dopamina D2 da como resultado un aumento en las concentraciones de calcio intracelular, que conduce a la activación de efectores tales como la quinasa II dependiente de calmodulina (CaMKII) y la calcineurina y a la activación de las CaM-PDE, dando como resultado una reducción en AMPc y GMPc. La activación del receptor dopamina D1, por otra parte, conduce a la activación de las nucleótido ciclasas, dando como resultado un aumento en AMPc y GMPc. A su vez, estos nucleótidos cíclicos activan la proteína quinasa A (PKA; proteína quinasa dependiente de AMPc) y/o la proteína quinasa G (PKG; proteína quinasa dependiente de GMPc) que fosforila los elementos posteriores de la ruta de transducción de la señal tales como DARPP32 (fosfoproteína regulada por dopamina y AMPc) y proteína de unión a elementos sensibles a AMPc (CREB). A su vez, la DARPP-32 fosforilada inhibe la actividad de la proteína fosfatos-1 (PP-1), aumentando de esta forma el estado de fosforilación de proteínas sustrato tales como el receptor de la progesterona (PR), lo que lleva a la inducción de respuestas fisiológicas. Los estudios en roedores han sugerido que la inducción de la síntesis de AMPc y GMPc mediante la activación del receptor dopamina D1 o progesterona potencia la señalización de la progesterona asociada con diferentes respuestas fisiológicas, incluyendo la respuesta de lordosis asociada con la receptividad al emparejamiento en algunos roedores. Véase Mani, et al., Science (2000) 287: 1053, cuyo contenido se ha incorporado por referencia en el presente documento.

Las CaM-PDE por tanto pueden afectar las rutas de señalización reguladas por dopamina y otras rutas de señalización intracelulares en los ganglios basales (estriado), incluyendo, pero sin limitación, las rutas de señalización intracelular del óxido nítrico, noradrenérgica, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor NMDA, receptor AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor cannabinoide, péptidos natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), DARPP-32, y endorfinas.

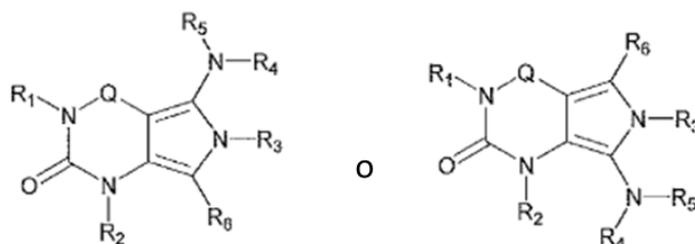
La actividad fosfodiesterasa (PDE), en particular, la actividad fosfodiesterasa 1 (PDE1), actúa en el tejido cerebral como regulador de la actividad locomotora y el aprendizaje y la memoria. PDE 1 es una diana terapéutica para la regulación de las rutas de señalización intracelular, preferentemente en el sistema nervioso, incluyendo, pero sin limitación, las rutas de señalización intracelular del receptor dopamina D1, receptor dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgica, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por ejemplo, receptor NMDA, receptor AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por ejemplo, receptor A2A), receptor cannabinoide, péptidos natriurético (por ejemplo, ANP, BNP, CNP), endorfinas y la ruta de señalización de la progesterona. Por ejemplo, la inhibición de PDE1B debería actuar para potenciar el efecto de un agonista del dopamina D1 mediante la protección del GMPc y AMPc de la degradación, y análogamente debería inhibir las rutas de señalización del receptor dopamina D2, mediante la inhibición de la actividad de PDE1. La elevación crónica de los niveles de calcio intracelular está vinculada a la muerte celular en numerosos trastornos, especialmente en las enfermedades neurodegenerativas

tales como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, y en trastornos del sistema circulatorio que dan origen al ictus y al infarto de miocardio. Los inhibidores de la PDE1 son, por tanto, potencialmente útiles en enfermedades caracterizadas por una actividad de señalización del receptor dopamina D1 reducida, tales como la enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, depresión, narcolepsia y deterioro cognitivo. Los inhibidores de la PDE1 son también útiles en enfermedades que se pueden aliviar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona tales como la disfunción sexual femenina. El documento WO 2007/143705 divulga compuestos basados en 3-aminopirazolo[3,4-d]pirimidin-4,6(5H,7H)-diona para su uso como inhibidores de la PDE1. El documento WO 9828301 divulga derivados de piro lo[3,4-d] pirimidinona sustituidas con alquilo para su uso como inhibidores de la transcripción de IL-2.

Existe, por tanto, necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la actividad de PDE1, especialmente de PDE1A o PDE1B.

Sumario de la invención

La invención proporciona (5- o 7-amino)-3,4-dihidro-(ocionalmente 4-oxo, 4-tioxo o 4-imino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2(6H)-onas opcionalmente sustituidas, preferentemente un compuesto de Fórmula II, por ejemplo, II-A y II-B:



Fórmula II-A

Fórmula II-B

en la que

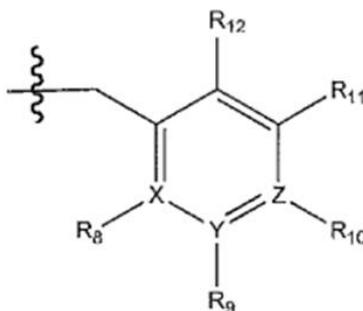
- (i) Q es -C(=O)
- (ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) R₂

es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en la que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, flúor) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo), por ejemplo, R₂ puede ser trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, -G-J en la que:

G es un enlace simple o metileno; y
J es (1-metilpirrolidin-2-ilo, o 1-metil-pirrolindin-3-ilo;

- (iv) R₃ es

1) unido al nitrógeno de la parte del pirrolo de la Formula I y es un resto de la Fórmula A



Fórmula A

en la que X, Y y Z son, independientemente R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H y R₁₀ es

5 halógeno,
alquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),
cicloalquilo C₃₋₈,
heterocicloalquilo IC₃₋₈ (por ejemplo, pirrolidinilo),
10 haloalquilo C₁₋₆(por ejemplo, trifluorometilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o, por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-
tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por ejemplo, imidazolilo o pirazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo),
15 tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxidiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo
(por ejemplo, pirazol-1-ilo),
en la que el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o
más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo C₁₋₆(por ejemplo,
trifluorometilo), hidroxilo, carboxi, -SH, o un arilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo)
preferentemente R₁₀ es fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo opcionalmente sustituido con los
20 sustituyentes anteriormente definidos;

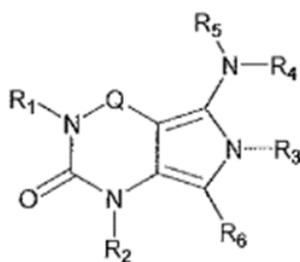
(v) R₄ y R₅ son independientemente
H,
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo),
arilo (por ejemplo, fenilo)

25 en la que dicho arilo o heteroarilo está sustituido adicionalmente con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo),
hidroxilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

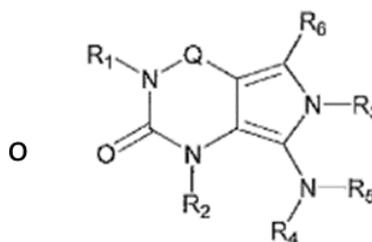
(vi) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo)

30 en forma libre o en forma de sal.

Compuestos de Fórmula I-A y I-B:



Fórmula I-A



Fórmula I-B

35 en la que

- (i) Q es -C(=O)-;
40 (ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
(iii) R₂ es

H,
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en la que dicho grupo
alquilo está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, flúor) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-
45 2-ilo, 3-hidroxio-2-metilpropilo)

(iv) R₃ es

1) -D-E-F en la que:
50 D es metileno
E es

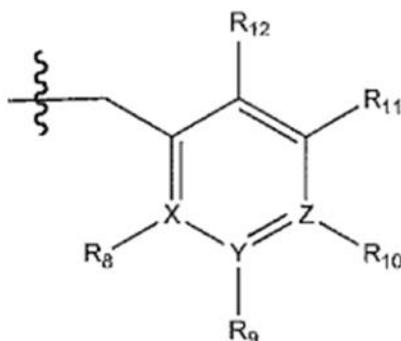
fenileno o -C₆H₄, en la que el grupo fenileno está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, Cl o
55 F),

F es

halo (por ejemplo, F, Br, Cl),
 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo o isobutilo),
 haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo),
 cicloalquilo C₃₋₈ que contienen opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que
 consiste de N u O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahydro-2H-piran-4-
 ilo, o morfolinilo), dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o
 isopropilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-
 metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo,
 heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo),
 pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por
 ejemplo, pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-
 metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo,
 tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo),
 en la que dicho heteroarilo está sustituido adicionalmente con halo (por ejemplo, flúor) o haloalquilo C₁₋₆,
 por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo;
 alcoxi C₁₋₆,

o

2) unido al nitrógeno de la parte del pirrolo de la Formula I y es un resto de la Fórmula A



Fórmula A

en la que X, Y y Z son C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H y
 R₁₀ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo),
 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o, por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-
 tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo),
 alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo);
 preferiblemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo;

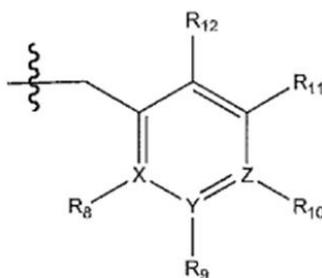
- (v) R₄ y R₅ son independientemente
 H,
 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en la que dicho
 arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por
 ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ u otro grupo arilo (por ejemplo, bifeníl-4-ilmetilo);
- (vi) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

en forma libre o en forma de sal, en la que el alquilo está saturado o insaturado y el cicloalquilo está saturado o
 insaturado.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula 1 es un compuesto en el que Q es C(=O) y R₆ es H o alquilo
 C₁₋₆, en forma libre o en forma de sal.

La invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula 1 (1-A y 1-B) de la siguiente forma:

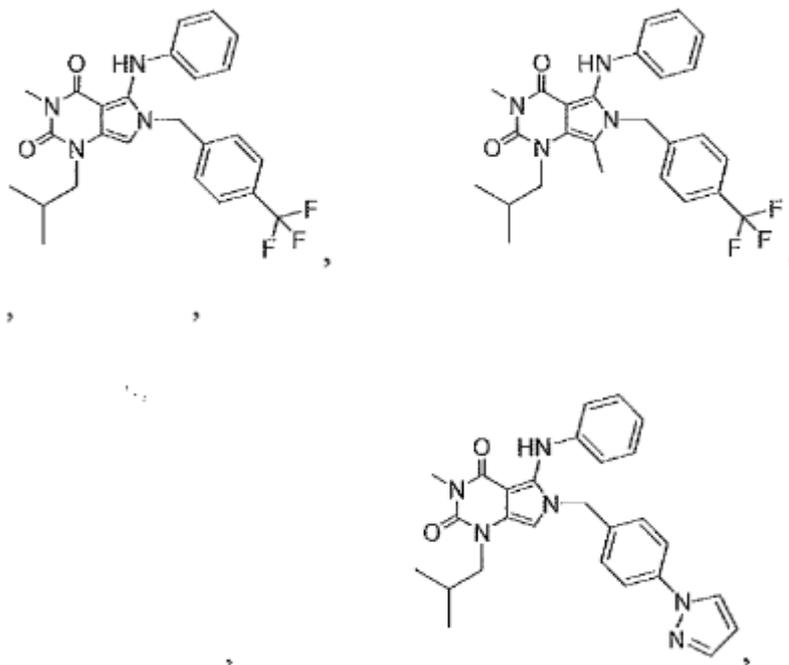
- 1.1
 1.2 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es halo (por ejemplo, F, Br, Cl);
 1.3 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es flúor o cloro;
 1.4 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo o isobutilo);
 5 1.5 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es isopropilo;
 1.6 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es isobutilo;
 1.7 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo);
 10 1.8 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es trifluorometilo;
 1.9 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es arilo (por ejemplo, fenilo);
 1.10 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es fenilo;
 1.11 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es cicloalquilo C₃₋₈ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste de N u O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinil tetrahidro-2H-piran-4-ilo, morfolinilo); y opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o isopropilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo;
 15 1.12 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es ciclopentilo o ciclohexilo;
 1.13 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es 1-metilpirrolidin-2-ilo;
 1.14 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por ejemplo, pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), en la que dicho heteroarilo está sustituido adicionalmente con halo (por ejemplo, flúor) o haloalquilo C₁₋₆;
 20 1.15 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es pirid-2-ilo opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, flúor);
 1.16 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es 6-fluoro-pirid-2-ilo;
 30 1.17 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo);
 1.18 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo);
 1.19 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo);
 35 1.20 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es diazolilo (por ejemplo, pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo);
 1.21 Cualquiera de las fórmulas que se han definido anteriormente, en la que F es alcoxi C₁₋₆;
 40 1.22 unido al nitrógeno de la parte del pirrolo de la Fórmula I y es un resto de la Fórmula A

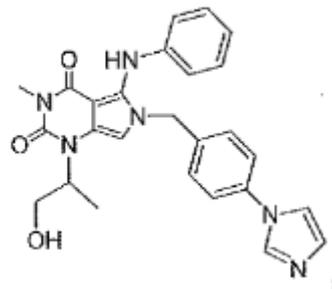
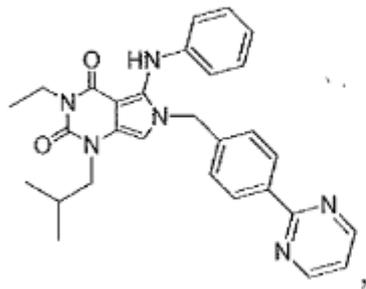
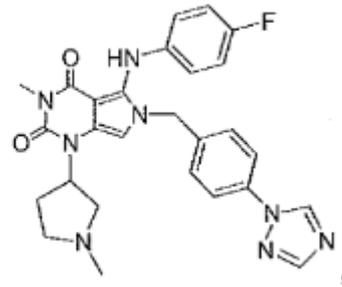
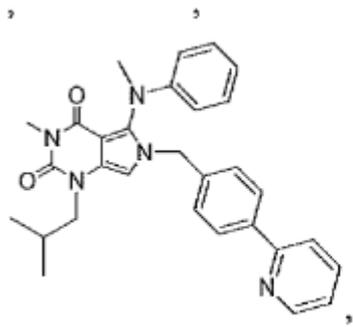
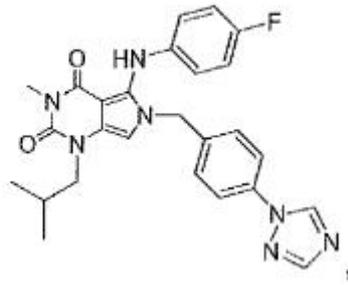
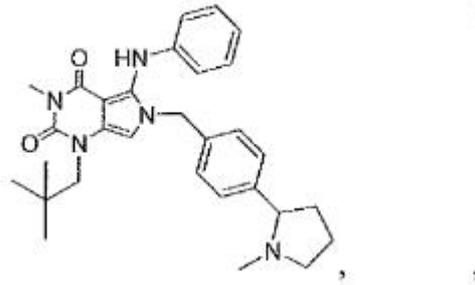


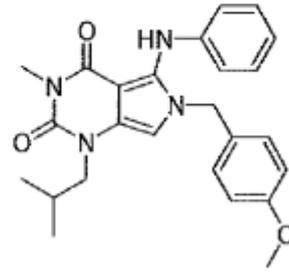
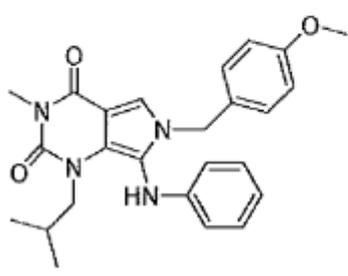
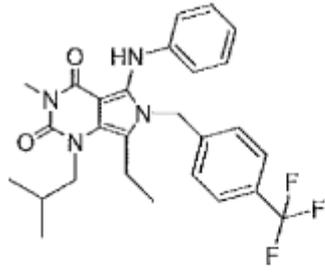
Fórmula A

- 45 en la que X, Y y Z son C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H y R₁₀ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o, por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), preferiblemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo;
 50 1.23 Fórmula 1.22, en la que R₃ es un resto de Fórmula A, R₈, R₉, cada uno de R₁₁ y R₁₂ son H y R₁₀ es fenilo;
 1.24 Fórmula 1.22, en la que R₃ es un resto de Fórmula A, R₈, R₉, cada uno de R₁₁ y R₁₂ son H y R₁₀ es piridilo o tiadiazolilo;
 1.25 Fórmula 1.22, en la que R₃ es un resto de Fórmula A, R₈, R₉, cada uno de R₁₁ y R₁₂ son H y R₁₀ es pirid-2-ilo opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, flúor);

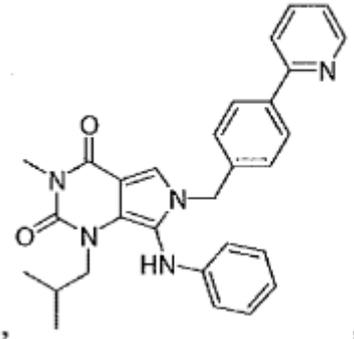
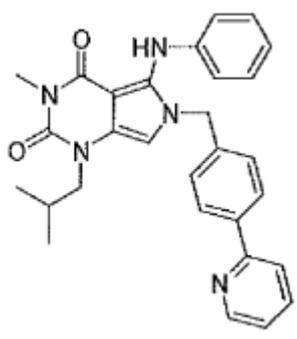
- 1.26 Fórmula 1.22, en la que R₁₀ es pirazol-1-ilo;
 1.27 Fórmula 1.22, en la que R₁₀ es 1,2,4-triazol-1-ilo;
 1.28 Cualquier fórmula que se ha definido anteriormente, en la que R₂ es H; alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en la que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, flúor) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo);
 5 1.29 Fórmula 1.28, en la que R₂ es H;
 1.30 Fórmula 1.28, en la que R₂ es alquilo C₁₋₆(por ejemplo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en la que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, trifluoroetilo) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo);
 10 1.31 Fórmula 1.28, en la que R₂ es isobutilo;
 1.32 Fórmula 1.28, en la que R₂ es 3-hidroxi-2-metilpropilo;
 1.33 Fórmula 1.28, en la que R₂ es 1-hidroxipropan-2-ilo;
 1.34 Cualquier fórmula que se ha definido anteriormente, en la que R₂ es -G-J; G es un enlace simple o metileno); y J es 1-metilpirrolidin-2-ilo, o 1-metilpirrolidin-3-ilo;
 15 1.35 Fórmula 1.34, en la que G es metileno;
 1.36 Fórmula 1.34, en la que J es (1-metilpirrolidin-2-ilo);
 1.37 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que R₄ y R₅ son independientemente H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo, o arilo (por ejemplo, fenilo) o heteroarilo (por ejemplo, pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en la que dicho arilo está sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);
 20 1.38 Fórmula 1.37, en la que cualquiera de R₄ o R₅ es H;
 1.39 Fórmula 1.37, en la que cualquiera de R₄ o R₅ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo);
 1.40 Fórmula 1.37, en la que cualquiera de R₄ o R₅ es isopropilo;
 1.41 Fórmula 1.37, en la que cualquiera de R₄ o R₅ es arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);
 25 1.42 Fórmula 1.37, en la que cualquiera de R₄ o R₅ es 4-hidroxifenilo;
 1.43 Fórmula 1.37, en la que cualquiera de R₄ o R₅ es 4-fluorofenilo;
 1.44 Fórmula 1.37, en la que cualquiera de R₄ o R₅ es fenilo;
 30 1.45 Cualquiera de las fórmulas anteriores, en la que R₅ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o cicloalquilo C₃₋₈;
 1.46 Fórmula 1.45, en la que R₆ es H;
 1.47 Fórmula 1.45, en la que R₆ es alquilo C₁₋₆(por ejemplo, metilo);
 1.48 Fórmula 1.45, en la que R₆ es metilo;
 35 1.49 Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que el compuesto de fórmula 1 se selecciona entre un grupo que consiste de:



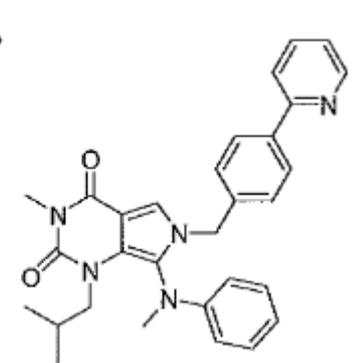
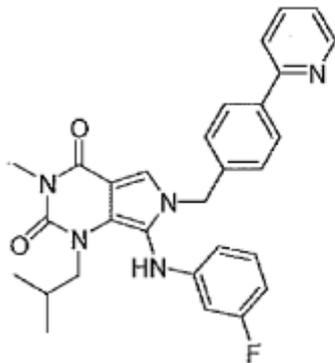


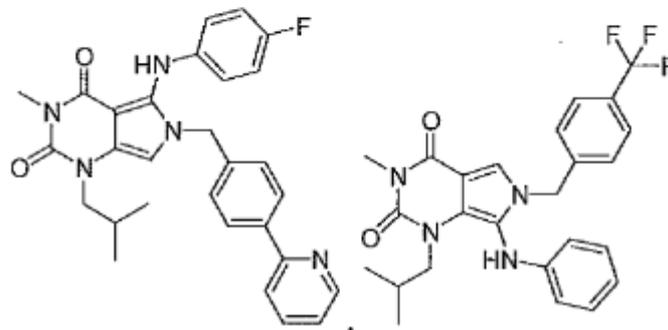
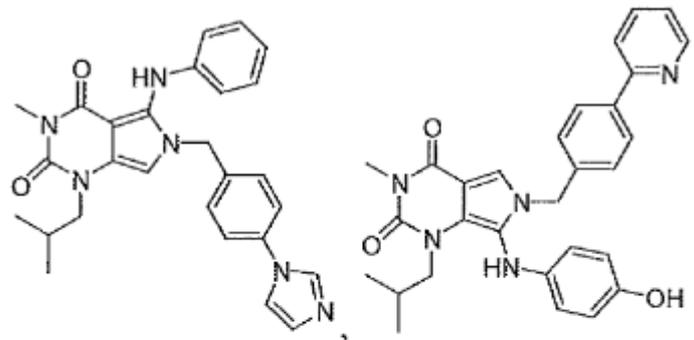
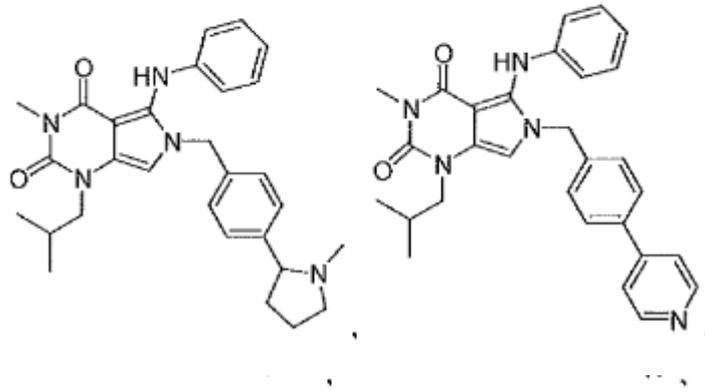
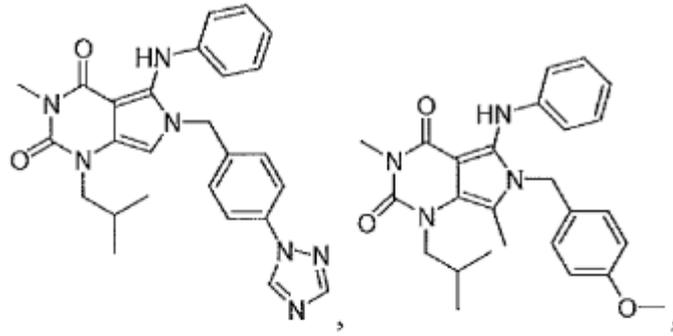


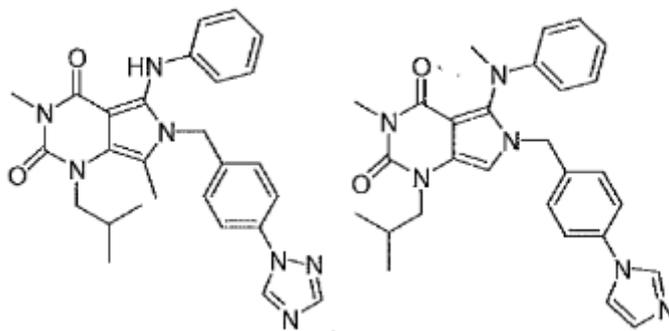
y



5







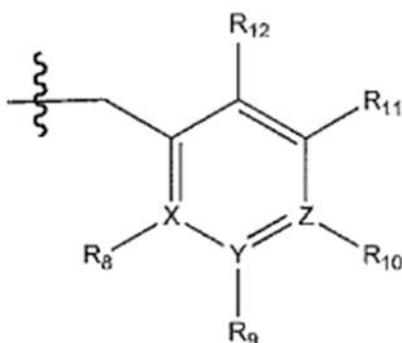
En una realización particular, el Compuesto de la invención es un Compuesto de Fórmula I en la que Q es C(=O) o C(=S) y R₆ es H o alquilo C₁₋₆alkilo, en forma libre o en forma de sal.

5

En una realización particular, el Compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que

- (i) Q es -C(=O)-;
 (ii) R₁ es H o alquilo (por ejemplo, metilo);
 (iii) R₂ es H, alquilo (por ejemplo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetil propilo);
 (iv) R₃ está unido al átomo de nitrógeno de la parte del pirrolo de la Fórmula I y es un resto de Fórmula A

10



Fórmula A

en la que X, Y y Z son, C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H; y R₁₀ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o, por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo); preferiblemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo; con la condición de que cuando X, Y o X es nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no está presente;

20

- (v) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo);
 (vi) R₅ es H, alquilo, arilo);
 (vii) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

en forma libre o en forma de sal (a partir de ahora en el presente documento, Compuesto de Fórmula I(i)).

25

En otra realización adicional, el Compuesto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que

- (i) Q es -C(=O)-;
 (ii) R₁ es H o alquilo (por ejemplo, metilo);
 (iii) R₂ es H, alquilo (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetil propilo);
 (iv) R₃ es D-E-F en la que

30

35

1. D es metileno
2. E es fenileno o -C₆H₄- y
3. F es alquilo (por ejemplo, isobutilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, pirid-2-ilo, 1,2,4-triazolilo), heterocicloalquilo IC₃₋₈ (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo),

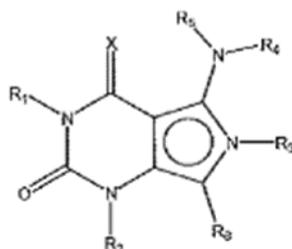
- (v) R₄ es arilo (por ejemplo, fenilo); y

- (vi) R₅ es H, alquilo, arilo,
- (vii) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo)

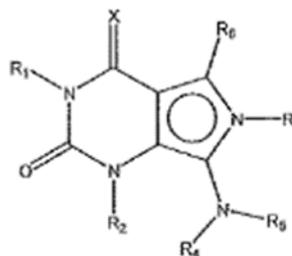
en forma libre o en forma de sal (a partir de ahora en el presente documento, Compuesto de Fórmula I(ii)).

5

En otra realización adicional, los compuestos de la invención es un Compuesto de Fórmula P-A o P-B:



Fórmula P-A



Fórmula P-B

10 en la que

- (i) x = O o
- (ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) R₂ es

15

H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetil propilo),

- (iv) R₃ es

20

- a) hidrógeno,
- b) b) -D-E-F en la que

D es metileno, E es

25

fenileno o -C₆H₄-, en el que el fenileno está opcionalmente sustituido con uno o más halo,

y

F es

30

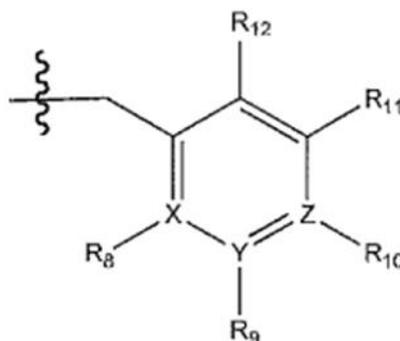
Hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isobutilo, isopropilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo) en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo y/o haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo (por ejemplo, triazolilo, diazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo) en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, pirid-2-ilo, 4,6-dimetilpirid-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o pirimidin-2-ilo,
 heterocicloalquilo IC₃₋₉ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) en la que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo,
 alcoxi C₁₋₆,
 halo (por ejemplo, cloro o flúor), o haloalquilo C₁₋₆(por ejemplo, -CF₃)

35

40

45

- c) R₃ es un resto de Fórmula A



Fórmula A

en la que X, Y y Z son C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H y R₁₀ es,

- 5 halógeno (por ejemplo, flúor o cloro),
 alquilo C₁₋₆,
 cicloalquilo C₃₋₉,
 haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo) en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo y/o
 10 haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o
 más grupos seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo,
 piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo, 6-fluoro-pirid-2-ilo, 5-trifluorometilpirid-2-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo,
 4,6-dimetilpirid-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por ejemplo, pirazolilo,
 por ejemplo, pirazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-
 15 ilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo),
 heteroC₃₋₉cicloalquilo-C₀₋₆ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo) en la que dicho
 heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por
 ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-
 20 etilpiperidin-2-ilo;
- (v) R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de
 H,
 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o isopropilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo) o arilalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, bencilo), en el que el grupo arilo está opcionalmente
 25 sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), hidroxilo y/u otro arilo, (por ejemplo, p-bencilarilo, por
 ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);
- (vi) R₆ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo);
- 30 en forma libre o en forma de sal.

La invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula P-A o P-B de la siguiente forma:

- 35 3.1. Formula P-A o P-B en la que, R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
 3.2. Formula P-A o P-B en la que, R₁ es H;
 3.3. Formula P-A o P-B en la que, R₁ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
 3.4. Formula P-A o P-B en la que, R₁ es metilo;
 3.5. Formula P-A o P-B o cualquiera de 1.1-3.4 en la que, R₂ es
- 40 H,
 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetil propilo),
 -alquilo C₀₋₆cicloalquilo-C₃₋₉(por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo) en la que dicho
 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄ y amino (por
 ejemplo, -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo),
 45 -alquil C₀₋₆heterocicloalquilo C₃₋₉ (por ejemplo, pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo o pirrolin-2-ilo; oxetan-
 2-ilo; tetrahydrofuran-2-ilo o tetrahydrofuran-2-ilmetilo) en la que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente
 sustituido con uno más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo o 1-metilpirrolidin-
 3-ilo,
 haloalquilo C₁₋₆(por ejemplo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo),
 50 alquil C₀₋₆ alquilaminoC₀₋₆ (por ejemplo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo),

hidroxialquilo C₁₋₆ (por ejemplo, 3-hidroxi-2-metilpropilo o 2-hidroxi-1-metiletilo), arilalquilo C₀₋₆ (por ejemplo, fenilo o bencilo) en la que dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, 4-metoxibencilo, heteroarilalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, piridilmetilo);

5

3.6. Fórmula P-A o P-B o cualquiera de 1.1-3.5, en la que R₂ es H;

3.7. Fórmula P-A o P-B o cualquiera de 1.1-3.5, en la que R₂ es alquilo C₁₋₆;

3.8. Fórmula 3.7 en la que, R₂ es isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, o 2-metilbutilo;

3.9. Fórmula 3.7 en la que, R₂ es isobutilo;

10

3.10. Fórmula 3.7 en la que, R₂ es 2,2-dimetilpropilo;

3.11. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que R₃ es

a) hidrógeno,

b) -D-E-F en la que

15

D es metileno,

E es

fenileno o -C₆H₄-, en el que el fenileno está opcionalmente sustituido con uno o más halo,

20

; y

F es

alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isobutilo, isopropilo),

25

arilo (por ejemplo, fenilo) en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo y/o haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo (por ejemplo, triazolilo, diazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo) en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, pirid-2-ilo, 4,6-dimetil-pirid-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o pirimidin-2-ilo,

30

heterocicloalquilo C₃₋₉ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) en la que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo,

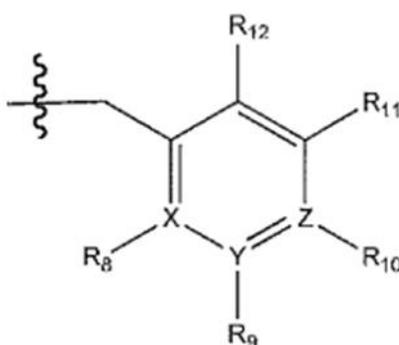
35

alcoxi C₁₋₆,

halo (por ejemplo, cloro o flúor),

haloalquilo C₁₋₆(por ejemplo, -CF₃), o

c) R₃ es un resto de Fórmula A



Fórmula A

40

en la que X, Y y Z son C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H; y R₁₀ es

45

halógeno (por ejemplo, flúor o cloro),

alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₉,

haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo),

arilo (por ejemplo, fenilo) en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo y/o

50

haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

5 grupos seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo, 6-fluoro-pirid-2-ilo, 5-trifluorometil-pirid-2-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 4,6-dimetilpirid-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por ejemplo, pirazolilo, por ejemplo, pirazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), heterocicloalquil C₃₋₉-alquilo C₀₋₆ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo) en la que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo;

10 3.12. Fórmula 3.11, en la que R₃ es -D-E-F y D, E y F se han definido previamente en la Fórmula P-A o P-B;

Si no se especifica de otra forma, o es evidente según el contexto, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

15 (a) "Alquilo" tal como se usa en el presente documento es un resto hidrocarburo saturado o insaturado, preferentemente saturado, preferentemente que tiene de uno a seis átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado, y que puede opcionalmente estar monosustituido, disustituido o trisustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo, o carboxi.

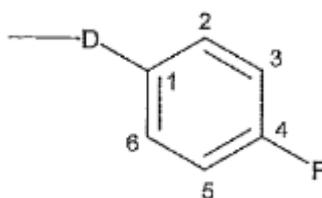
20 (b) "Cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento es un resto hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferentemente saturado, que comprende preferentemente de tres a ocho átomos de carbono, al menos parte de los cuales forman una estructura cíclica monocíclica o bicíclica o con puente, y puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo, o carboxi. Cuando el cicloalquilo contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados entre N y O y/o S, dicho cicloalquilo puede ser también un heterocicloalquilo.

25 (c) "Heterocicloalquilo" es, salvo que se indique otra cosa, un resto hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferentemente saturado, que comprende preferentemente de tres a nueve átomos de carbono, al menos parte de los cuales forman una estructura cíclica monocíclica o bicíclica o con puente, en el que al menos un átomo de carbono se ha sustituido por N, O o S, dicho heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), hidroxilo, o carboxi.

30 (d) "Ariilo" tal como se usa en el presente documento es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, preferentemente fenilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, carboxi, o un ariilo o heteroarilo adicional (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo).

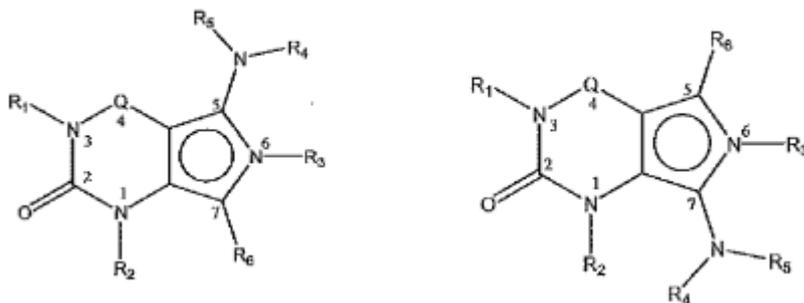
35 (e) "Heteroarilo" tal como se usa en el presente documento es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que conforman el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.

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



40 (g) Se pretende que cuando los sustituyentes finalizan con "eno", por ejemplo, alquileno, fenileno o arilalquileno, dichos sustituyentes están previstos para formar un puente o conectarse a otros dos sustituyentes. Por tanto, está previsto que metileno sea -CH₂- y está previsto que fenileno sea -C₆H₄- y está previsto que arilalquileno sea -C₆H₄-CH₂- o -CH₂-C₆H₄-

45 (h) Para facilitar la referencia, los átomos del núcleo pirrolo-pirimidina de los Compuestos de la invención se numeran de acuerdo con la numeración representada gráficamente a continuación, a menos que se indique lo contrario.



Los compuestos de la invención pueden encontrarse en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. Los compuestos de la invención están previstos para su uso como sustancias farmacéuticas, por tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que no son adecuadas para uso farmacéutico pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los Compuestos de la invención libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, por tanto, quedan incluidas.

Los compuestos de la invención pueden, en algunos casos, existir también en forma de profármaco, esta forma de profármaco no constituye parte de la presente invención. Una forma de profármaco es un compuesto que se transforma en el organismo en un Compuesto de la invención. Por ejemplo, cuando los Compuestos de la invención contienen sustituyentes de hidroxilo o carboxilo, estos sustituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Tal como se usa en el presente documento, "éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable" significa ésteres de Compuestos de la invención que se pueden hidrolizar en condiciones fisiológicas para proporcionar ácidos (en el caso de los Compuestos de la invención que tiene sustituyentes hidroxilo) o alcoholes (en el caso de los Compuestos de la invención que tienen sustituyentes carboxilo) que son ellos mismos fisiológicamente tolerables a las dosis a administrar. Por tanto, cuando el Compuesto de la invención contiene un grupo hidroxilo, por ejemplo, Compuesto-OH, el profármaco de acil éster de dicho compuesto, es decir, Compuesto-O-C(O)-alquilo C₁₋₄, puede hidrolizarse en el organismo para formar un alcohol fisiológicamente hidrolizable (Compuesto-OH) por una parte y un ácido por la otra (por ejemplo, HOC(O)-alquilo C₁₋₄). Como alternativa, cuando el Compuesto de la invención contiene un ácido carboxílico, por ejemplo, Compuesto-C(O)OH, el profármaco de éster de ácido de dicho compuesto, Compuesto-C(O)O-alquilo C₁₋₄ se puede hidrolizar para formar el Compuesto-C(O)OH y HO-alquilo C₁₋₄. Como se apreciará, el término abarca así las formas de profármaco farmacéuticas convencionales.

La invención también proporciona métodos para preparar los Compuestos de la invención y los compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades y dolencias que se definen a continuación (especialmente el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una actividad de señalización del receptor dopamina D1 reducida, tales como la enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, autismo, síndrome de X frágil, ADHD, síndrome de piernas inquietas, depresión, deterioro cognitivo de la esquizofrenia, narcolepsia y enfermedades que se pueden aliviar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona tales como la disfunción sexual femenina), o una enfermedad o trastorno tal como psicosis o glaucoma). No se pretende que la lista sea comprehensiva, y puede incluir otras enfermedades y trastornos que se definen a continuación.

En otra realización, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la invención en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Métodos para preparar los compuestos de la invención

Los Compuestos de la invención y sus sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse usando los métodos que se describen y se ilustran en el presente documento y por métodos similares a los citados y por métodos conocidos en el campo químico. Dichos métodos incluyen, aunque no de forma limitativa, los descritos a continuación. Si no están comercialmente disponibles, los materiales de partida de estos procesos pueden prepararse mediante procedimientos que se seleccionan en el campo químico usando técnicas que sean similares o análogas a las síntesis de compuestos conocidos. En particular, los compuestos intermedios y materiales de partida de los Compuestos de la invención se pueden preparar por métodos y procesos que se describen en el documento PCT/US 2007/070551.

Los Compuestos de la invención incluyen sus enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros y racematos, así como sus polimorfos, hidratos, solvatos y complejos. Algunos compuestos individuales comprendidos en el alcance de la presente invención pueden incluir dobles enlaces. Las representaciones de los dobles enlaces de la presente invención están previstas para incluir el isómero E y el isómero Z del doble enlace. Además, algunos compuestos comprendidos en el alcance de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos. La invención incluye el uso de cualquiera de los estereoisómeros ópticamente puros, así como cualquier combinación de estereoisómeros.

También está previsto que los Compuestos de la invención abarquen sus isótopos estables e inestables. Los isótopos estables son isótopos no 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 se mantenga, y dicho compuesto también sería de utilidad para medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en determinada posición de los Compuestos de la invención se puede sustituir con deuterio (un isótopo estable que no es radioactivo). Los ejemplos de isótopos estables conocidos incluyen, aunque no de forma limitativa, deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O . Como alternativa, los isótopos inestables, que son isótopos radiactivos 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 , puede sustituir la correspondiente especie abundante de I, C y F. Otro ejemplo de isótopo útil del compuesto de la invención es el isótopo ^{11}C . Estos radioisótopos son útiles para obtener imágenes de radio y/o en estudios farmacocinéticos de los compuestos de la invención.

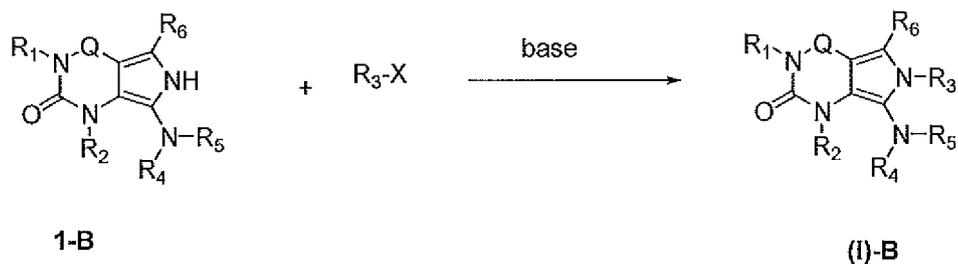
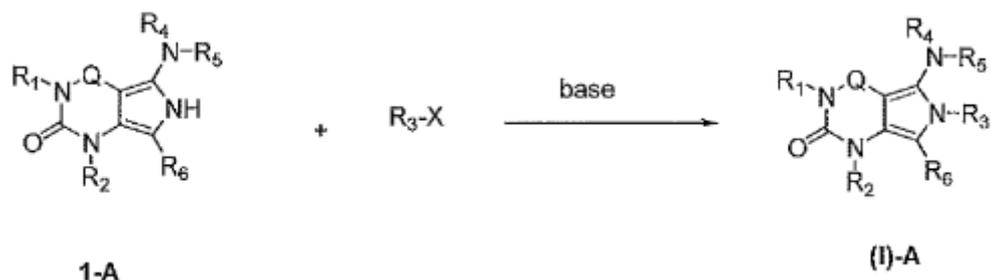
Los puntos de fusión no están corregidos, y (des) indica descomposición. La temperatura se proporciona en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); salvo que se indique de otra forma, las operaciones se llevan a cabo en una sala a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 $^{\circ}\text{C}$. Cromatografía significa cromatografía ultrarrápida en gel de sílice; la cromatografía de capa fina (TLC) se lleva a cabo en placas de gel de sílice. Los datos de RMN son los valores delta de los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se utilizan las abreviaturas habituales para la forma de la señal. Las constantes de acoplamiento (J) se proporcionan en Hz. Para el espectro de masas (EM), el ión mayor de masa inferior se notifica para aquellas moléculas cuya división de isótopos da como resultado múltiples picos espectrales. Las composiciones en mezcla de disolventes se proporcionan como porcentajes en volumen o relaciones de volumen. En los casos donde el espectro de RMN es complejo, solamente se proporcionan las señales de diagnóstico.

Términos y abreviaturas:

BuLi = n-butil litio
 Bu^tOH = alcohol *terc*-butílico,
 CAN = nitrato de amonio cerio (IV),
 DIPEA = diisopropiletilamina,
 DMF = N,N-dimetilformamida,
 DMSO = dimetil sulfóxido,
 Et₂O = dietil éter,
 EtOAc = acetato de etilo,
 equiv. = equivalente(s),
 h = hora(s),
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento,
 LDA = diisopropilamida de litio
 MeOH = metanol,
 NBS = N-bromosuccinimida
 NCS = N-clorosuccinimida
 NaHCO₃ = bicarbonato de sodio,
 NH₄OH = hidróxido de amonio,
 Pd₂(dba)₃ = tris[dibencilidenoacetona]dipaladio(0)
 PMB = p-metoxibencilo,
 POCl₃ = oxiclورو de fósforo,
 SOCl₂ = cloruro de tionilo,
 TFA = ácido trifluoroacético,
 THF = tetrahidrofurano.

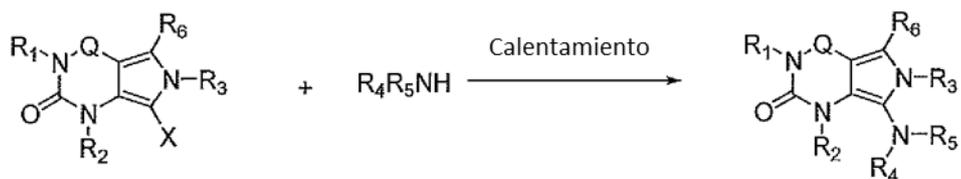
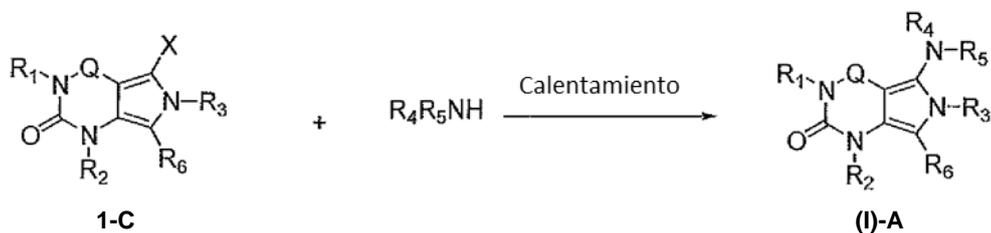
Los métodos de síntesis de la presente invención se ilustran a continuación. Los significados de los grupos R son tal como se ha definido anteriormente para la Fórmula I salvo que se indique otra cosa.

En un aspecto de la invención, los compuestos **(I)-A** y **(I)-B** se pueden formar haciendo reaccionar un compuesto de **1-A** y **1-B** respectivamente con, por ejemplo, un R₃-X en un disolvente tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ o carbonato de cesio a temperatura ambiente o con calentamiento:

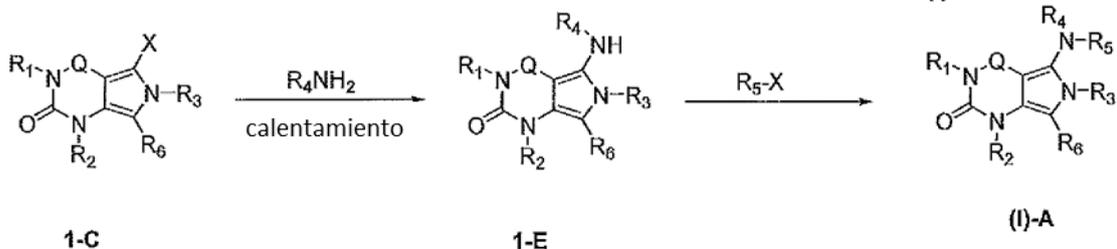


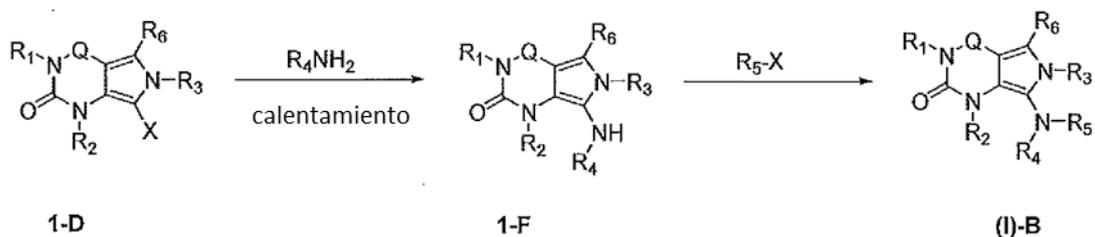
5 en la que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente; X es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, o tosilato.

10 Como alternativa, los compuestos (I)-A y (I)-B se pueden sintetizar haciendo reaccionar un compuesto de 1-C y 1-D respectivamente con, por ejemplo, un R_4R_5NH en un disolvente tal como DMF o en condiciones puras con calentamiento. **1-C** o **1-D** puede reaccionar con R_4NH_2 en primer lugar para obtener **1-E** o **1-F**, y a continuación **1-E** o **1-F** puede reaccionar con R_5-X para obtener **(I)-A** o **(I)-B**.



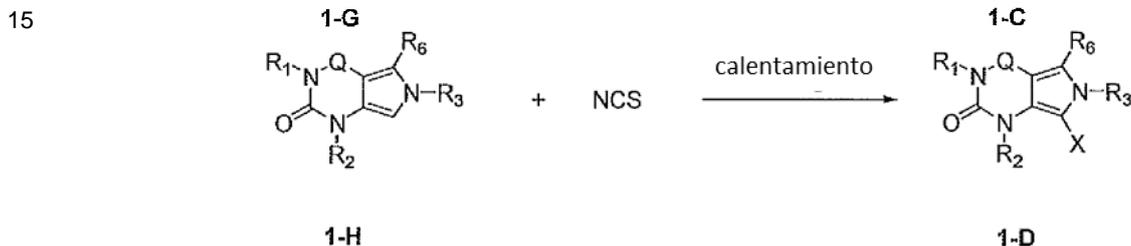
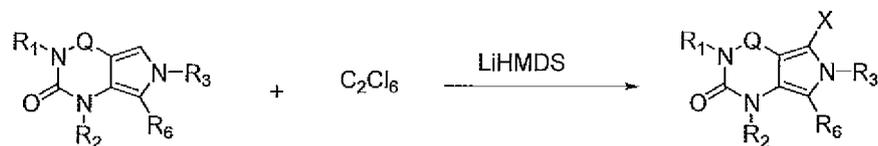
15



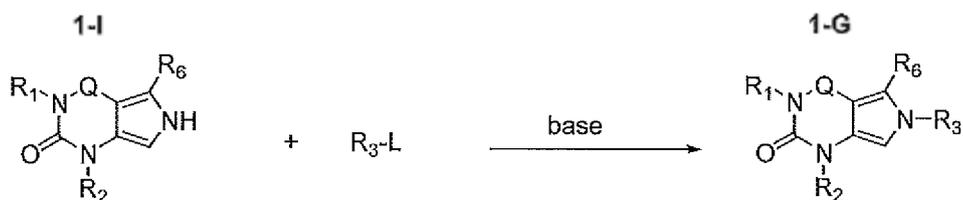


en la que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente; X es un grupo saliente tal como un grupo halógeno.

5 El compuesto **1-C**, por ejemplo, en la que Q es C(=O) y X es un grupo cloro, se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto **1-G** con un reactivo de cloración tal como hexacloroetano en presencia de una base fuerte o un reactivo de litio tal como LiHMDS. Compuesto **1-D**, por ejemplo, en la que Q es C(=O) y X es un grupo cloro, se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto **1-H** con un reactivo de cloración tal como NCSn en un disolvente tal como CCl₄. Algunas veces, R₃ puede ser un grupo protector tal como el grupo paratometoxibencilo (PMB). En estas circunstancias, el compuesto **1-C** o **1-D** con el sustituyente de PMB como R₃ se puede desproteger usando un reactivo como TFA/TFMSA, y a continuación hacerse reaccionar con un R₃-L diferente en condiciones básicas para sintetizar rápidamente los análogos de **1-C** o **1-D**.



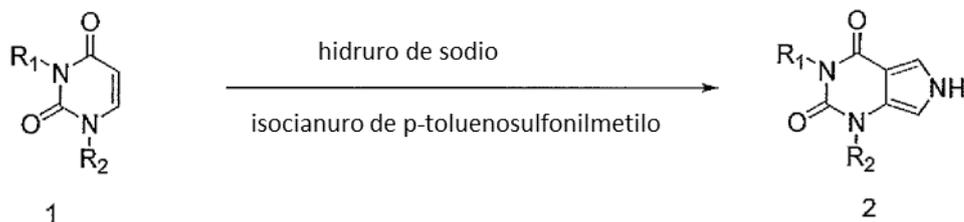
Los compuestos **(I)-G** y **(I)-H** se pueden formar haciendo reaccionar un compuesto **(I)-I** y **(I)-J** respectivamente con, por ejemplo, un R₃-L en un disolvente tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ a temperatura ambiente o con calentamiento;



25 en la que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente; L es un grupo saliente tal como un grupo halógeno.

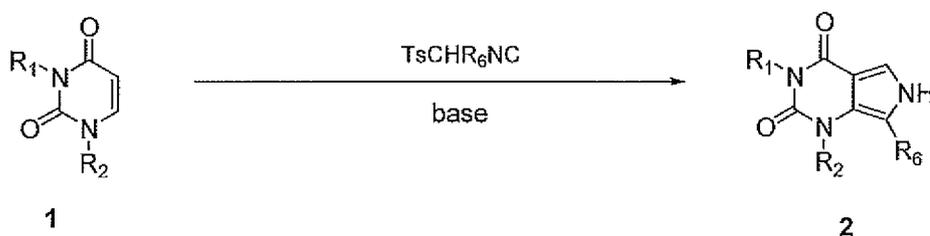
Los núcleos de (1,3-opcionalmente sustituido)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona, por ejemplo, el Compuesto intermedio **2**, se pueden preparar haciendo reaccionar (1,3-opcionalmente sustituido)-pirimidina-2,4-diona, por ejemplo, el Compuesto intermedio **1**, por ejemplo, con hidruro de sodio e isocianuro de para-toluenosulfonilmetilo.

5



Como alternativa, Los núcleos de (1,3-opcionalmente sustituido)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona, por ejemplo, el Compuesto intermedio **2** en la que Q es C(=O), se pueden preparar haciendo reaccionar (1,3-opcionalmente sustituido)-pirimidina-2,4-diona, por ejemplo, el Compuesto intermedio **1**, por ejemplo, con una base fuerte tal como hidruro de sodio y un reactivo tal como TsCHR₆NC en un disolvente tal como THF. Como alternativa, el Compuesto intermedio **1** puede reaccionar con isocianuro de para-toluenosulfonilmetilo para construir el anillo de pirrol, y el sustituyente R₆ se puede introducir en etapas posteriores.

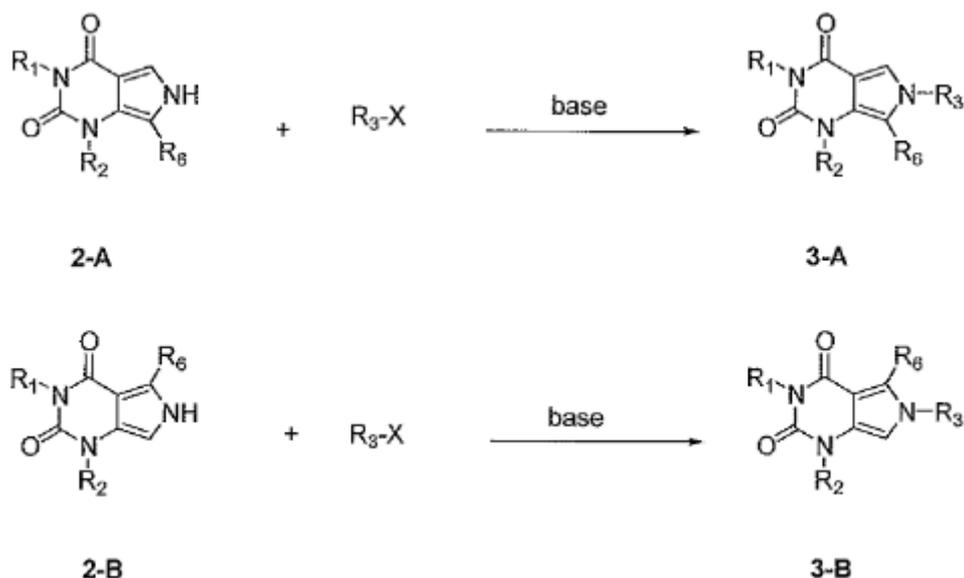
10



15

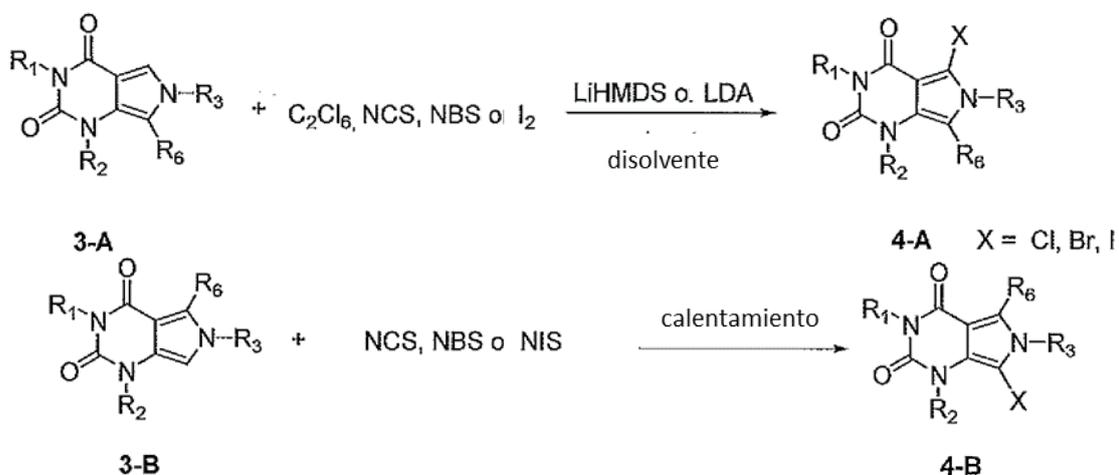
El compuesto intermedio **3-A** y **3-B** se puede formar haciendo reaccionar un compuesto **2-A** y **2-B** con, por ejemplo, un R₃-X en un disolvente tal como DMF y una base tal como K₂CO₃ o carbonato de cesio a temperatura ambiente o con calentamiento.

20

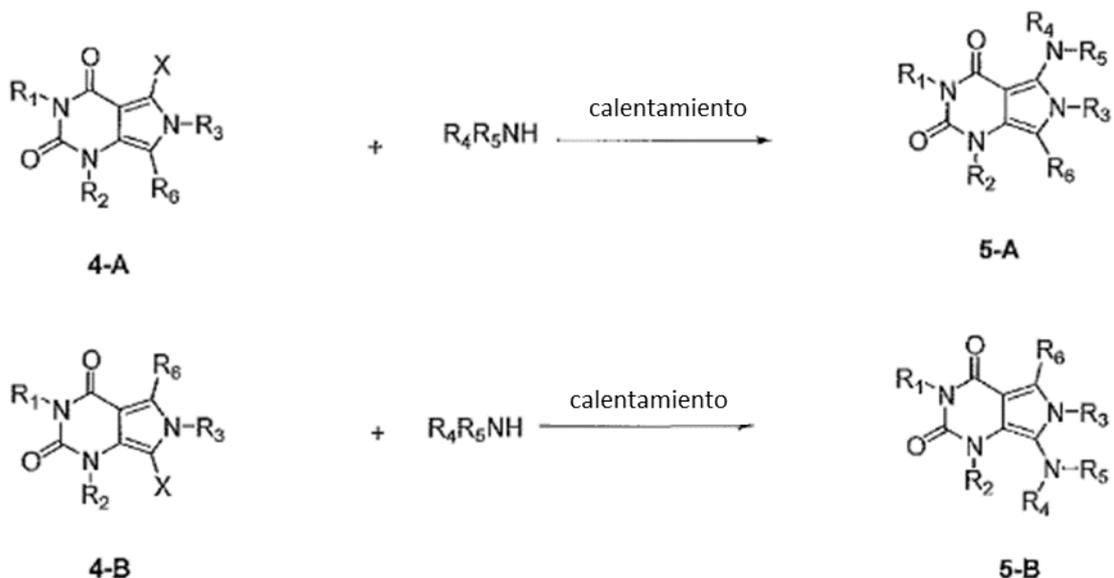


El compuesto **4-A** y **4-B**, en el que X es halo, por ejemplo, Cl, Br o I, se puede preparar mediante halogenación del compuesto **3-A** and **3-B**. Por ejemplo, el compuesto **4-A** se puede formar haciendo reaccionar un Compuesto **3-A** con, por ejemplo, N-clorosuccinimida (NCS), hexacloroetano, N-bromosuccinimida (NBS), N-yodosuccinimida (NIS) o I₂ en un disolvente tal como THF y una base tal como LiHMDS, LDA o BuLi a temperatura ambiente o a baja temperatura. El Compuesto **4-B** se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto **3B** con un reactivo de cloración tal como NCS en un disolvente tal como CCl₄.

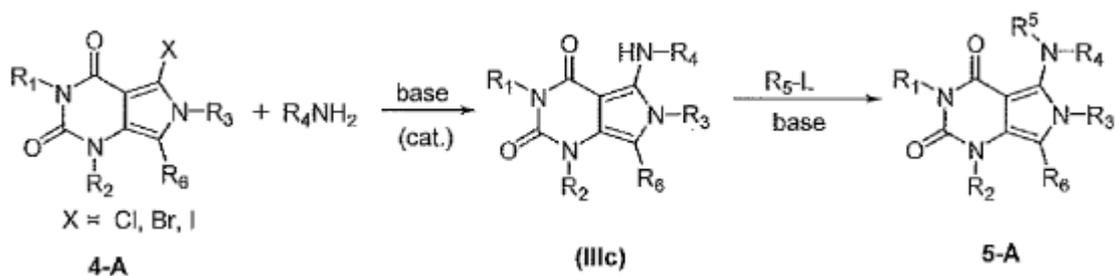
25

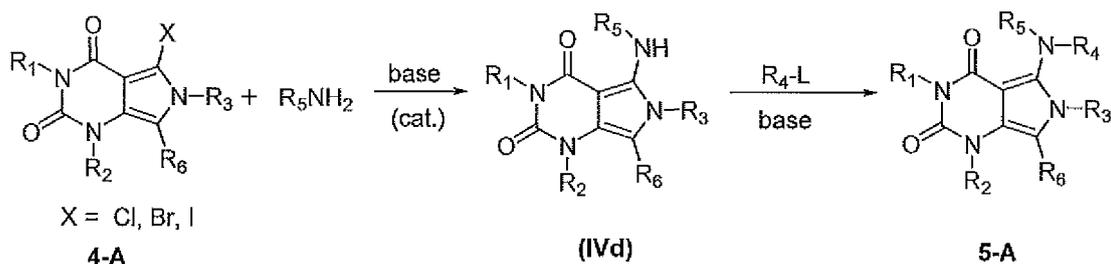


- 5 El Compuesto (I)-A y (I)-B en el que Q es C(=O) se puede preparar a continuación haciendo reaccionar un compuesto de 4-A y 4-B respectivamente con, por ejemplo, un HN(R₄)(R₅) a temperatura elevada. La reacción se puede acelerar añadiendo una cantidad catalítica de ácido tal como ácido tricloroacético (TCA).



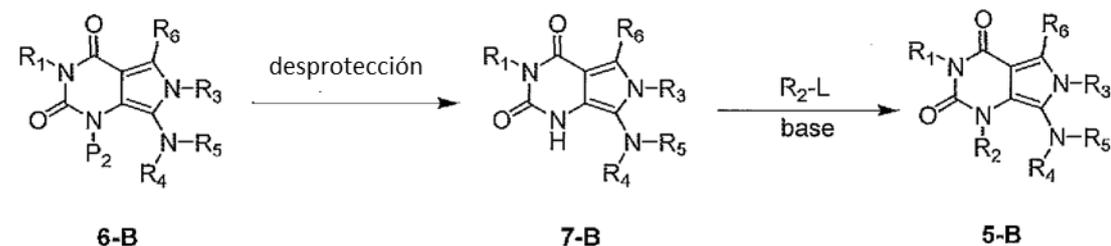
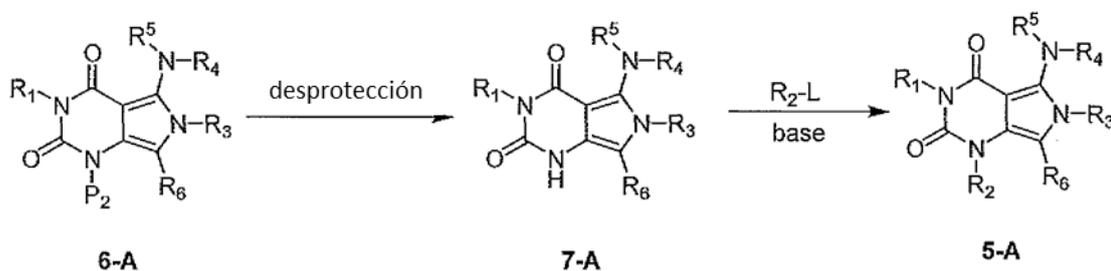
- 10 Como alternativa, El Compuesto 5-A o 5-B se puede formar por la aminación de 4-A o 4-B con R₄NH₂ o R₅NH₂ para obtener IIIc o IVd en condiciones básicas tras calentamiento, y a continuación IIIc o IVd pueden reaccionar con R₅-L o R₄-L en condiciones básicas para obtener el compuesto 5-A o 5-B.





en la que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente; L es un grupo saliente tal como un grupo halógeno.

- 5 El Compuesto **5-A** o **5-B** también se puede sintetizar a partir del compuesto intermedio protegido **6-A** o **6-B**. Tras la desprotección, el compuesto intermedio obtenido **7-A** o **7-B** puede reaccionar con R_2-L en un disolvente tal como DMF y una base tal como K_2CO_3 a temperatura ambiente o con calentamiento para obtener el compuesto **5-A** o **5-B**.



- 10 en la que todos los sustituyentes son como se han definido anteriormente; L es un grupo saliente tal como un grupo halógeno; P_2 es un grupo protector, tal como el grupo para-metoxibencilo (PMB).

- 15 Los 4-tioxocompuestos de la invención, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (1) en la que Q es $C(=S)$ se pueden preparar a continuación haciendo reaccionar un compuesto **5-A** o **5-B** con P_4S_{10} en un vial para microondas en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y calentando la mezcla a temperatura elevada, por ejemplo, en un microondas, por ejemplo, hasta aproximadamente 150°C . La invención proporciona, de esta forma, métodos para preparar un 4-tioxocompuesto de la invención, por ejemplo, el Compuesto de la Fórmula (I) en la que Q es $C(=S)$ tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por ejemplo, que comprende hacer reaccionar una 3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2(6H)-ona opcionalmente sustituida de Fórmula I con P_4S_{10} en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y calentar la mezcla de reacción a temperatura elevada, por ejemplo, a $>50^\circ\text{C}$, por ejemplo, $>100^\circ\text{C}$, por ejemplo, $>150^\circ\text{C}$, por ejemplo, en un microondas a aproximadamente 150°C .

- 25 Los 4-iminocompuestos de la invención, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula (1) en la que Q es $C(=N(R_6))$ o la Fórmula II en la que Q es $C(=N(R_7))$ pueden convertirse a su vez desde el 4-tioxoderivado (es decir, los Compuestos de Fórmula (1) en la que Q es $X(=S)$ por reacción del 4-tioxoderivado con $NH_2(R_6)$ o la Fórmula II en la que Q es $C(=N(R_7))$ en presencia de $HgCl_2$, por ejemplo, en un disolvente tal como THF, y calentar la mezcla de reacción a temperatura elevada, por ejemplo, en un microondas, por ejemplo, hasta aproximadamente 110°C . La invención proporciona también métodos para preparar 4-aminocompuestos de la invención, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula 1, en la que Q de la Fórmula 1 es $C(=N(R_6))$ o la Fórmula II en la que Q es $C(=N(R_7))$ tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por ejemplo, que comprende hacer reaccionar el Compuesto de Fórmula 1 en la que Q es $C(=S)$, con $NH_2(R_6)$ o Fórmula II en la que Q es $C(=N(R_7))$ en presencia de $HgCl_2$, por ejemplo, en un disolvente tal como THF, y calentar la mezcla de reacción en un microondas, por ejemplo, a $>50^\circ\text{C}$, por ejemplo, $>75^\circ\text{C}$, por ejemplo, $>100^\circ\text{C}$, por ejemplo, en un microondas a aproximadamente 110°C .

Los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de Fórmula (1) en la que Q es CH_2 también se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto **5-A** o **5-B** con un agente reductor, por ejemplo, hidruro de

diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, preferentemente, DIBAL-H. La invención proporciona, por tanto, métodos para preparar los Compuestos de la invención, por ejemplo, los Compuestos de Fórmula 1, en la que Q es CH₂ que comprende hacer reaccionar un compuesto 5-A o 5-B con un agente reductor, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, preferentemente, DIBAL-H.

Métodos para usar los Compuestos de la invención

Los Compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la perturbación o el daño a las rutas mediadas por AMPc y GMPc, por ejemplo, como resultado de un aumento en la expresión de PDE1 o una disminución en la expresión de AMPc y GMPc debida a la inhibición o a niveles reducidos de inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos, tales como dopamina y óxido nítrico (NO). Al prevenir la degradación de AMPc y GMPc mediante PDE1B, incrementando de esta forma los niveles intracelulares de AMPc y GMPc, los Compuestos de la invención potencian la actividad de los inductores de la síntesis de nucleótidos cíclicos.

La invención proporciona compuestos y estos mismos compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de una cualquiera o más de las siguientes dolencias:

- (i) Enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos;
- (ii) Trastornos mentales, incluyendo depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, deterioro cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome de X frágil, abstinencia de sustancias psicoestimulantes, y drogodependencia;
- (iii) Trastornos circulatorios y cardiovasculares, incluyendo la enfermedad cerebrovascular, ictus, cardiaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y disfunción sexual;
- (iv) Trastornos respiratorios y alérgicos, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias;
- (v) Cualquier enfermedad o dolencia caracterizada por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o la inhibición de las rutas de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1; y/o
- (vi) Cualquier enfermedad o dolencia caracterizada por una actividad de señalización del receptor dopamina D1 reducida,

que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I o 1-1.50, o una composición que comprende un Compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I o 1-1.50, a un paciente humano o animal que lo necesite. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento de las enfermedades anteriormente citadas que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Fórmula II, Fórmula P-A o P-B, o cualquiera de 3.1-3.12, tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite.

En una realización especialmente preferida, la invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis para la narcolepsia. En esta realización, los inhibidores de PDE1 se pueden utilizar como el único agente terapéutico, pero también se puede utilizar combinado o para la administración simultánea con otros principios activos. Por tanto, la invención comprende además compuestos para su uso en un método de tratamiento de la narcolepsia que comprende administrar simultáneamente, secuencialmente, o administrar al mismo tiempo cantidades terapéuticamente eficaces de

- (i) un inhibidor de PDE1 de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I o 1-1.50, o I(i) o I(ii); y
- (ii) un compuesto para estimular la vigilia o regular el sueño, por ejemplo, seleccionado entre (a) una anfetamina estimulante del sistema nervioso central y compuestos de tipo anfetamina, por ejemplo, metilfenidato, dextroanfetamina, metanfetamina y pemolina; (b) modafinilo, (c) antidepresivos, por ejemplo, tricíclicos (incluyendo imipramina, desipramina, clomipramina y protriptilina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (incluyendo fluoxetina y sertralina); y/o (d) gamma hidroxibutirato (GHB),

en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite.

En otra realización, la invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis para la narcolepsia tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en la que el inhibidor de PDE1 está en la forma de una composición farmacéutica. En otra realización adicional más, los métodos de tratamiento o profilaxis de la narcolepsia tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Fórmula II, Fórmula P-A o P-B, o cualquiera de 3.1-3.12 tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, como el único agente terapéutico o usarse combinado para administrarse junto con

otro principio activo.

En otra realización, la invención proporciona además compuestos para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis de una dolencia que se puede aliviar potenciando la señalización de la progesterona que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula 1-1.50 o la Fórmula I, I(i) o I(ii) en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite. La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento como se divulga en el presente documento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Fórmula II, Fórmula P-A o P-B, o cualquiera de 3.1-3.12 tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. La enfermedad o dolencia que puede mejorar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona incluye, pero no de forma limitativa, disfunción sexual femenina, amenorrea secundaria (por ejemplo, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas de la menopausia, hipotiroidismo), síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, por ejemplo, infertilidad debido a abortos sucesivos, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anómalo, osteoporosis, enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, alargamiento de la próstata, cáncer de próstata, e hipotiroidismo. Por ejemplo, para potenciar la señalización de la progesterona, se pueden utilizar inhibidores de PDE1 para estimular la implantación del óvulo mediante los efectos sobre el revestimiento del útero, y ayudar a mantener el embarazo en mujeres que son propensas al aborto debido a una respuesta inmunitaria al embarazo o baja función de progesterona. Los novedosos inhibidores de PDE1, por ejemplo, tal como se describe en el presente documento, también puede ser útil para potenciar la eficacia del tratamiento de sustitución hormonal, por ejemplo, administrarse junto con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestina en mujeres postmenopáusicas, e hiperplasia endometrial inducida por estrógeno y carcinoma. Los compuestos de la invención para usar en los métodos de la invención también son útiles en la reproducción animal, por ejemplo, para inducir la receptividad sexual y/o el estro en un mamífero hembra no humano a reproducir.

En esta realización, se pueden utilizar los inhibidores de PDE1 en los métodos de tratamiento o profilaxis anteriores como único agente terapéutico, pero también se puede utilizar combinado o para la administración simultánea con otros principios activos, por ejemplo, junto con terapia de sustitución hormonal. Por tanto, la invención comprende además compuestos para su uso en un método de tratamiento de trastornos que se pueden mejorar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona que comprende administrar simultáneamente, secuencialmente, o administrar al mismo tiempo cantidades terapéuticamente eficaces de

- (i) un inhibidor de PDE1, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de la Fórmula 1,1-1.50 o la Fórmula I, y
- (ii) una hormona, por ejemplo, seleccionada entre estrógeno y análogos del estrógeno (por ejemplo, estradiol, estriol, ésteres de estradiol) y progesterona y análogos de progesterona (por ejemplo, progestinas)

en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente humano o animal que lo necesite. En otra realización, la invención proporciona el método anteriormente descrito en el que el inhibidor de PDE 1 es un Compuesto de Fórmula II, Fórmula P-A o P-B, o cualquiera de 3.1-3.12 tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona compuestos para su uso en un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la invención que sea suficiente para inhibir la actividad de PDE1B. La invención adicionalmente proporciona compuestos para su uso en un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de dopamina D1 en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de Fórmula II, Fórmula P-A o P-B, o cualquiera de 3.1-3.12 tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o en forma de sal, suficiente para inhibir la actividad de PDE1, por ejemplo, la actividad de PDE1A o de PDE1B.

La invención también proporciona compuestos para su uso en un método para mejorar o potenciar la actividad de señalización intracelular de la progesterona en una célula o tejido que comprende poner en contacto dicha célula o tejido con una cantidad de un Compuesto de la invención que sea suficiente para inhibir la actividad de PDE1B.

La invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PDE1, especialmente un trastorno relacionado con PDE1B, un trastorno de la ruta de señalización intracelular del receptor dopamina D1, o trastornos que se pueden aliviar potenciando la ruta de señalización de la progesterona en una paciente que lo necesita que comprende administrar a la paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la invención que inhibe PDE1B, en la que la actividad de PDE1B modula la fosforilación de DARPP-32 y/o del receptor GluR1 AMPA. De manera similar, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con PDE1, especialmente un trastorno relacionado con PDE1B, un trastorno de la ruta de señalización intracelular del receptor dopamina D1, o trastornos que se pueden aliviar potenciando la ruta de señalización de la progesterona en una paciente que lo necesita que comprende administrar a la paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de Fórmula, Fórmula P-A o P-B, o cualquiera de 3.1-3.12 tal

como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento del glaucoma o presión intraocular elevada que comprende la administración tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo I (PDE1) de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible al ojo del paciente que lo necesita. Sin embargo, el tratamiento puede incluir alternativamente un tratamiento sistémico. El tratamiento sistémico incluye el tratamiento que puede alcanzar directamente el torrente sanguíneo, o bien métodos de administración oral, por ejemplo.

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

15 Opcionalmente, el inhibidor de PDE1 se puede administrar secuencialmente o simultáneamente con un segundo fármaco útil para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada. Cuando se administran dos principios activos, la cantidad terapéuticamente eficaz de cada agente puede estar por debajo de la cantidad necesaria para su actividad en monoterapia. De acuerdo con ello, una cantidad subumbral (es decir, una cantidad inferior al nivel necesario para su eficacia como monoterapia) se puede considerar terapéuticamente eficaz y también se puede denominar, alternativamente, como cantidad eficaz. De hecho, una ventaja de administrar diferentes agentes con diferentes mecanismos de acción y diferentes perfiles de efectos secundarios puede ser reducir las dosis y los efectos secundarios de cualquiera o ambos agentes, así como potenciar o mejorar su actividad como monoterapia.

25 La invención proporciona por tanto compuestos para su uso en el método de tratamiento de una dolencia seleccionada entre glaucoma y presión intraocular elevada que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad subumbral, de un agente conocido por disminuir la presión intraocular en paralelo, simultáneamente o secuencialmente con una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad subumbral, de un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, de tal forma que la cantidad del agente conocido por disminuir la presión intraocular y la cantidad del inhibidor de PDE1 en combinación sean eficaces para tratar la dolencia.

30 En una realización, uno o ambos de los agentes se administran al ojo por vía tópica. Así, invención proporciona compuestos para su uso en un método para reducir los efectos secundarios del tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada mediante la administración de una dosis reducida de un agente conocido por disminuir en paralelo la presión intraocular, simultáneamente o secuencialmente con una cantidad eficaz de un inhibidor de PDE1. Sin embargo, también se pueden utilizar métodos diferentes a la administración tópica, tal como la administración sistémica terapéutica.

40 El agente o agentes adicionales opcionales para su uso junto con un inhibidor de PDE1 puede seleccionarse, por ejemplo, entre los fármacos existentes que comprenden normalmente una instilación de una prostaglandina, pilocarpina, epinefrina, o un tratamiento con betabloqueantes tópicos, por ejemplo, con timolol, así como mediante la administración sistémica de inhibidoras de la anhidrasa carbónica, e.j. acetazolamida. También se pueden utilizar inhibidores de la colinesterasa tales como fisostigmina y ecotiopato, que tienen un efecto similar al de la pilocarpina.

45 Los fármacos actualmente utilizados para tratar el glaucoma incluyen, por tanto, por ejemplo,

1. análogos de prostaglandinas tales como latanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan), que aumentan la salida del flujo uveoescleral del humor acuoso. Bimatoprost también aumenta el flujo de salida trabecular.
- 50 2. Antagonistas tópicos del receptor beta adrenérgico, tales como el timolol, levobunolol (Betagan), y betaxolol, que disminuyen la producción del humor acuoso mediante el cuerpo cilial.
3. Los agonistas alfa₂-adrenérgicos tales como brimonidina (Alphagan), que actúa por un mecanismo doble, disminuyendo la producción del acuoso y aumentando la salida de flujo uveoescleral.
4. Algunos simpaticomiméticos menos selectivos como epinefrina y dipivefrina (Propine) aumentan la salida de flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular y posiblemente mediante la ruta de salida de flujo uveoescleral, probablemente mediante una acción beta₂-agonista.
- 55 5. Agentes mióticos (parasimpaticomiméticos) como pilocarpina actúan por contracción del músculo ciliar, reforzando la malla trabecular y permitiendo un mayor flujo de salida del humor acuoso.
6. Los inhibidores de la carbónico anhidrasa como dorzolamida (Trusopt), brinzolamida (Azopt), acetazolamida (Diamox) disminuyen la secreción del humor acuoso inhibiendo la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar.
- 60 7. La fisostigmina también se utiliza para tratar el glaucoma y el vaciado gástrico retrasado.

Por ejemplo, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PDE1 de la invención y un agente seleccionado entre (i) los prostanoides, unoprostona, latanoprost, travoprost, o bimatoprost; (ii) un agonista alfa adrenérgico tal como brimonidina, apraclonidina, o dipivefrina y (iii) un agonista muscarínico, tal como pilocarpina. Por ejemplo, la invención proporciona formulaciones oftálmicas que comprenden un inhibidor de

PDE-1 junto con bimatoprost, abrimonidina, brimonidina, timolol, o sus combinaciones, en forma libre o en una forma de sal oftalmológicamente aceptable, en combinación o asociación con un diluyente o vehículo oftalmológicamente aceptable. Además de seleccionar una combinación, sin embargo, una persona normalmente experta en la materia puede seleccionar un agonista o antagonista selectivo adecuado al subtipo de receptor. Por ejemplo, para los

5 agonistas alfa adrenérgicos, se puede seleccionar un agonista selectivo para un receptor alfa 1 adrenérgico, o un agonista selectivo de un receptor alfa₂ adrenérgico tal como brimonidina, por ejemplo. Para un antagonista del receptor beta adrenérgico, se puede seleccionar un antagonista selectivo para p₁, o p₂, o p₃, dependiendo de la aplicación terapéutica adecuada. También se puede seleccionar un agonista muscarínico selectivo para un subtipo de receptor concreto tal como M₁-M₅,

10 El inhibidor de PDE 1 se puede administrar en la forma de una composición oftálmica, que incluye una solución, crema o pomada oftálmica. La composición oftálmica puede incluir adicionalmente un agente para la disminución de la presión intraocular.

15 En otro ejemplo más, los inhibidores de PDE-1 divulgados se pueden combinar con una cantidad subumbral de un agente para la disminución de la presión intraocular que puede ser una solución oftálmica de bimatoprost, una solución oftálmica de tartrato de brimonidina, o una oftálmica de tartrato de brimonidina/maleato de timolol.

20 Además de los métodos anteriormente mencionados, se ha descubierto sorprendentemente que los inhibidores de PDE1 son útiles para tratar la psicosis, por ejemplo, cualquier dolencia caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delusiones paranoides o aberrantes, o pensamiento o habla desorganizados, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastornos psicóticos, trastorno delirante, y manía, tales como episodios de manía aguda y trastorno bipolar. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos tales como clozapina derivan principalmente su actividad

25 agonista en el receptor dopamina D2. Los inhibidores de PDE1, sin embargo, actúan principalmente para potenciar la señalización del receptor dopamina D1. Al potenciar la señalización del receptor D1, los inhibidores de PDE1 pueden aumentar la función del receptor NMDA en diferentes regiones del cerebro, por ejemplo, en las neuronas del núcleo accumbens y en la corteza prefrontal. Esta potenciación de la función se puede observar, por ejemplo, en los receptores NMDA que contienen la subunidad NR2B, y puede suceder, por ejemplo, mediante la activación de la

30 familia de quinasas Src y de la proteína quinasa A.

Por tanto, la invención proporciona compuestos para su uso en un nuevo método para el tratamiento de la psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastornos psicóticos, trastorno delirante, y manía, tales como episodios de manía aguda y trastorno bipolar, que comprende administrar una

35 cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la fosfodiesterasa-1 (PDE1) de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita.

Se pueden utilizar los inhibidores de PDE1 en los métodos de tratamiento o profilaxis anteriores como único agente terapéutico, pero también se puede utilizar combinado o para la administración simultánea con otros principios

40 activos. Por tanto, la invención comprende además compuestos para su uso en un método de tratamiento de la psicosis, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastornos psicóticos, trastorno delirante, o manía, que comprende administrar de forma simultánea, secuencialmente, o administrar al mismo tiempo cantidades terapéuticamente eficaces de:

- 45 (i) un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
(ii) un antipsicótico, por ejemplo,

Antipsicóticos típicos, por ejemplo,

50 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 (Fenergan), pimozida (Orap);

55 tioxantenos, por ejemplo, clorprotixeno, flupentixol (Depixol, Fluanxol), tiotixeno (Navane), zuclopentixol (Clopixol, Acuphase);

Antipsicóticos atípicos, por ejemplo,

60 clozapina (Clozaril), olanzapina (Zyprexa), risperidona (Risperdal), quetiapina (Seroquel), ziprasidona (Geodon), amisulprida (Solian), paliperidona (Invega), aripiprazol (Abilify), bifeprunox; norclozapina,

en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita.

65 En una realización particular, los Compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia.

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

5 En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para el tratamiento o profilaxis de la lesión cerebral traumática que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE1 de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita. La lesión cerebral traumática (TBI) abarca tanto la lesión primaria como la lesión secundaria, incluyendo lesiones cerebrales tanto focalizadas como difusas. Las lesiones secundarias son cascadas de reacciones biológicas múltiples, paralelas, interactuantes e interdependientes que surgen de procesos subcelulares discretos (por ejemplo, toxicidad debida a especies de oxígeno reactivo, estimulación en exceso de los receptores del glutamato, entrada excesiva de calcio y sobreexpresión inflamatoria) que están causadas o agravadas por la respuesta inflamatoria y progreso tras la lesión inicial (primaria). Se cree que la homeostasia del calcio anómala es un componente fundamental de la evolución de la lesión secundaria tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. Para una revisión sobre la TBI, véase Park et al., CMAJ (2008) 178(9):1163-1170, cuyo contenido se ha incorporado en su totalidad al presente documento. Los estudios han demostrado que la cascada de señalización AMPc-PKA se regula por defecto tras la TBI y el tratamiento con inhibidores de PDE IV tales como rolipram para aumentar o restaurar el nivel de AMPc y mejora el resultado histopatológico y disminuye la inflamación tras la TBI. Como el Compuesto de la presente invención es un inhibidor de PDE1 útil para modular el AMPc y/o los niveles de calcio, se cree que estos compuestos son también útiles para el tratamiento de la TBI, por ejemplo, restaurando el nivel de AMPc y/o la homeostasia del calcio tras una lesión cerebral traumática.

La presente invención también proporciona

- 25 (i) un Compuesto de la invención para su uso como sustancia farmacéutica, por ejemplo, para su uso en cualquier método o en el tratamiento de cualquier enfermedad o dolencia como se ha definido anteriormente en el presente documento,
- (ii) el uso de un Compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o dolencia como se ha definido anteriormente en el presente documento,
- 30 (iii) una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la invención combinado o asociado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- (iv) una composición farmacéutica comprende un Compuesto de la invención en combinación o asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o dolencia tal como se ha definido anteriormente en el presente documento.

35 Por tanto, la invención proporciona el uso de un Compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o tratamiento profiláctico de las siguientes enfermedades: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome de X frágil, abstinencia de sustancias psicoestimulantes, y/o drogodependencia; enfermedad cerebrovascular, ictus, cardiaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar, y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia, síntomas de la menopausia, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anómalo, osteoporosis, esclerosis múltiple, alargamiento de la próstata, cáncer de próstata, hipotiroidismo, hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma; y/o cualquier enfermedad o dolencia caracterizada por bajos niveles de AMPc y/o GMPc (o la inhibición de las rutas de señalización de AMPc y/o GMPc) en células que expresan PDE1, y/o mediante una actividad de señalización del receptor dopamina D1 reducida; y/o cualquier enfermedad o dolencia que puede mejorar mediante la potenciación de la señalización de la progesterona.

La invención proporciona también un Compuesto de la invención, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o el tratamiento profiláctico de:

- a) glaucoma o presión intraocular elevada,
- b) psicosis, por ejemplo, cualquier dolencia caracterizada por síntomas psicóticos tales como alucinaciones, delusiones paranoides o aberrantes, o pensamiento o habla desorganizados, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastornos psicóticos, trastorno delirante, y manía, tales como episodios de manía aguda y trastorno bipolar,
- 60 c) lesión cerebral traumática.

La expresión "Compuestos de la invención" o "inhibidores de PDE1 de la invención" abarca todos y cada uno de los compuestos divulgados en el presente documento, por ejemplo, un Compuesto de fórmula I o cualquiera de 1.1-1.50, Fórmula II-A, II-B, y Fórmula P-A o P-B, o cualquiera de 3.1-3.12, en forma libre o en forma de sal.

Los términos "tratamiento" y "tratar" deben entenderse de acuerdo con ello para abarcar la profilaxis y el tratamiento o mejora de síntomas de la enfermedad, así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

5 Para los métodos de tratamiento, se pretende que el término "cantidad eficaz" abarca una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad o trastorno específico.

Se pretende que el término "hipertensión pulmonar" abarque la hipertensión arterial pulmonar.

10 El término "paciente" incluye pacientes humanos y no humanos (es decir, un animal). En una realización particular, la invención abarca tanto seres humanos como seres no humanos. En otra realización, la invención comprende seres no humanos. En otra realización, el término abarca seres humanos.

15 Está previsto que el término "que comprende" tal como se usa en la presente divulgación sea no limitativo, y no excluye elementos o etapas del método adicionales no citadas.

Los Compuestos de la invención son especialmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, narcolepsia y disfunción sexual femenina.

20 Los Compuestos de la invención se pueden utilizar como el único agente terapéutico, pero también se puede utilizar combinado o para la administración simultánea con otros principios activos. Por ejemplo, como los Compuestos de la invención potencian la actividad de los agonistas de D1, tales como la dopamina, se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente, o en paralelo con medicamentos dopaminérgicos convencionales, tales como levodopa y auxiliares de la levodopa (carbidopa, inhibidores de COMT, inhibidores de MAOB), agonistas de dopamina, y anticolinérgicos, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que tiene enfermedad de Parkinson.

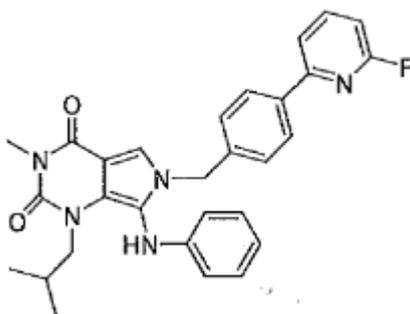
25 Además, los novedosos inhibidores de PDE1 de la invención, por ejemplo, los Compuestos de la invención tal como se describe en el presente documento, también se pueden administrar junto con estrógeno/estradiol/estriol y/o progesterona/progestinas para potenciar la eficacia de la terapia de sustitución hormonal o el tratamiento de la hiperplasia endometrial inducida por estrógenos o carcinoma.

30 Las dosificaciones utilizadas para llevar a la práctica la presente invención pueden variar, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o dolencia concreta a tratar, el Compuesto de la invención particular utilizado, el modo de administración, y el tratamiento deseado. Los Compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta adecuada, incluyendo la vía oral, parenteral, transdérmica, o mediante inhalación, pero preferentemente se administran por vía oral. En general, se indica que se van a obtener resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de las enfermedades que se han citado anteriormente en el presente documento con la administración oral en dosis con un nivel de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos mayores, por ejemplo, seres humanos, la dosis diaria indicada para administración oral estará, de acuerdo con ello, en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, administrada de forma conveniente de una vez, o en dosis divididas de 2 a 4 veces, diariamente o en una forma de liberación continuada. De este modo, las formas farmacéuticas unitarias para administración oral pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a 75 o 40 150 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 o de 2,0 a 50, 75 o 100 mg de un Compuesto de la invención, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los Compuestos de la invención se pueden preparar usando diluyentes o excipientes convencionales, y técnicas conocidas en la farmacopea. Así, las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

Ejemplos

50 Los métodos de síntesis de diferentes Compuestos de la presente invención se ilustran a continuación. Otros compuestos de la invención y sus sales se pueden preparar usando métodos análogos a los descritos a continuación y/o por métodos similares a los generalmente descritos en la descripción detallada y por métodos conocidos en el campo químico. Los Compuestos de la invención también se pueden fabricar usando métodos de síntesis generales o específicos divulgados en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/235.888, presentada 55 el 21 de agosto de 2009

Ejemplo 1: 6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-7-isobutil-3-metil-7-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

5

1) 1-isobutil-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Una suspensión de 3-metiluracilo (3,0 mg, 23,8 mmol), yoduro de isobutilo (7 ml, 60 mmol) y carbonato de cesio (11,6 g, 35,7 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trató con agua, y a continuación se extrajo con diclorometano cuatro veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y a continuación se filtró a través de una columna de gel de sílice corta. El filtrado se concentró hasta sequedad, para proporcionar el producto en forma de sólidos de color crema, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 183,1 [M+H]⁺.

15

2) 1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Hidruro de sodio (95 %, 1,74 g, 69 mmol) se suspendió en 20 ml de THF anhidro, y a continuación una mezcla de 1-isobutil-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (aprox. 23 mmol) e isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (97 %, 7,0 g, 35 mmol) en 20 ml de THF anhidro se añade gota a gota durante 80 minutos a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora tras finalizar la adición, y a continuación se inactivó cuidadosamente con agua. La mezcla se diluyó con 50 ml de solución saturada de NaHCO₃, y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ cinco veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, y a continuación se secó con Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el producto en forma de sólidos de color marrón claro, que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 222,2 [M+H]⁺.

25

3) 6-(4-(6-Fluoropiridin-2-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Una suspensión de 1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (540 mg, 2,46 mmol), 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina (0,60 g, 2,7 mmol) y carbonato de cesio (1,6 g, 4,9 mmol) en DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con 200 ml de agua, y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, y a continuación se secó con Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto en forma de sólidos de color amarillo pálido (705 mg, rendimiento: 71 %). MS (ESI) m/z 407,2 [M+H]⁺.

35

4) 7-Cloro-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

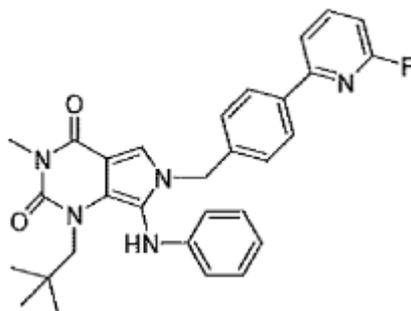
5-(4-(6-Fluoropiridin-2-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (81 mg, 0,2 mmol) se disolvió en una mezcla de CCl₄ y DMF (3/1, v/v), y a continuación N-clorosuccinimida (27 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 100°C durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó mediante una HPLC semipreparativa para proporcionar producto puro en forma de sólidos de color crema (50 mg, rendimiento del 70 %). MS (ESI) m/z 441,2 [M+H]⁺.

40

5) 7-Cloro-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

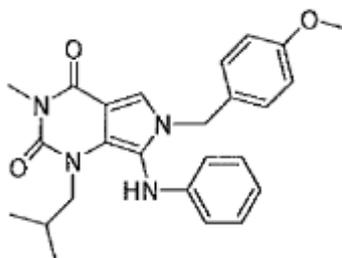
7-Cloro-6-(4-(6-fluoropiridin-2-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (22 mg, 0,05 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro, y a continuación ácido tricloroacético (8,2 mg, 0,05 mmol), seguido por anilina (14 ul, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un instrumento de microondas Biotage a 100°C durante 2 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC semipreparativa para obtener 6 mg de producto en forma de sólidos de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z 498,3 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 2:**6-(4-(6-Fluoropiridin-2-il)bencil)-3-metil-1-neopentil-7-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

5

El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1** en el que el yoduro de neopentilo se utiliza en la **etapa 1** en lugar de yoduro de isobutilo. MS (ESI) m/z 416,2 [M+H]⁺.

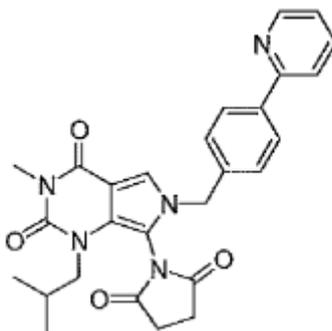
10 Ejemplo 3:**1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3-metil-7-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

15

El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1** en la que se utiliza 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno en la **etapa 3** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina. MS (ESI) m/z 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4:

20

7-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

25

1) 1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Una suspensión de 1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (100 mg, 0,45 mmol), 2-(4-(bromometil)fenil)piridina (160 mg, 0,65 mmol) y carbonato potásico (120 mg, 0,87 mmol) en DMF anhidro se agitó a

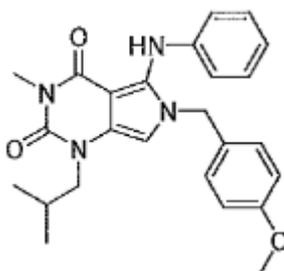
temperatura ambiente durante la noche. Tras elaboración rutinaria, el producto crudo obtenido se purificó mediante una HPLC semipreparativa para obtener el producto puro en forma de sólidos de color blanco. MS (ESI) m/z 389,2 [M+H]⁺.

5 **2) 7-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

10 1-Isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (186 mg, 0,48 mmol) se disolvió en una mezcla de CCl₄ y DMF (3/1, v/v), y a continuación N-clorosuccinimida (67 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas Biotage a 100°C durante 30 min. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó mediante una HPLC semipreparativa para proporcionar producto puro en forma de sólidos de color blanco (40 mg, rendimiento del 20 %). MS (ESI) m/z 486,2 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 5:**

1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



20 **1) 5-Cloro-1-isobutil-6-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

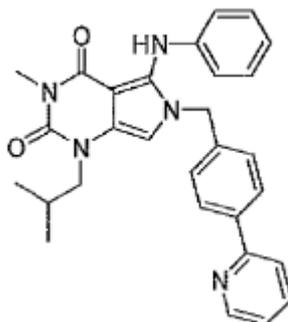
25 1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (106 mg, 0,3 mmol) y hexafluoro etano (368 mg, 1,55 mmol) se disolvieron en THF anhidro, y a continuación LiHMDS 1,0 M en THF (0,6 ml, 0,6 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y a continuación se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 60 mg del producto puro (rendimiento: 51 %). MS (ESI) m/z 376,1 [M+H]⁺.

30 **2) 1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3-metil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

35 5-Cloro-1-isobutil-6-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (14 mg, 0,025 mmol) se introdujo en un tubo para microondas Biotage, y a continuación anilina (0,5 ml, 5,4 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C durante 4 h. La mezcla se purificó mediante una HPLC semipreparativa para obtener 13 mg de producto puro (rendimiento: 81 %). MS (ESI) m/z 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6:

6-((4-Piridin-2il)-bencil)-1-isobutil-3-metil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



40

1) 5-Cloro-1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

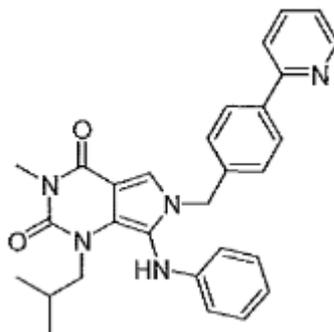
A una solución de 5-cloro-1-isobutil-6-(4-metoxibencil)-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (14 mg, 0,032 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió TFA (100 µl) y TFMSA (50 µl). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, y a continuación se basificó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido por extracciones con CH₂Cl₂. La combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida para obtener un producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 256,1 [M+H]⁺.

2) 5-Cloro-1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

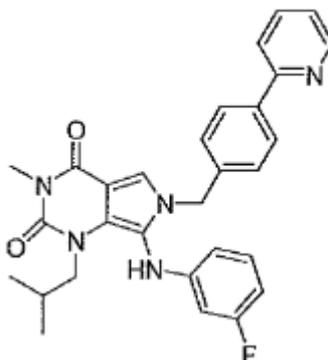
Una suspensión de 5-cloro-1-isobutil-3-metil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona bruto (0,032 mmol), 2-(4-(clorometil)fenil)piridina (9,7 mg, 0,048 mmol) y carbonato de cesio (15,6 mg, 0,048 mmol) en DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguido por extracciones con CH₂Cl₂. La combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a sequedad a presión reducida para obtener un producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 423,1 [M+H]⁺.

3) 6-((4-Piridin-2il)-bencil)-1-isobutil-3-metil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

El 5-cloro-1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona bruto (0,032 mmol) se introduce en un tubo de microondas Biotage, y a continuación se añadió anilina (0,2 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante una hora, y a continuación se purificó mediante una HPLC semipreparativa para obtener 7 mg de producto puro (rendimiento global: 46 %). MS (ESI) m/z 480,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: 1-Isobutil-3-metil-7-(fenilamino)-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

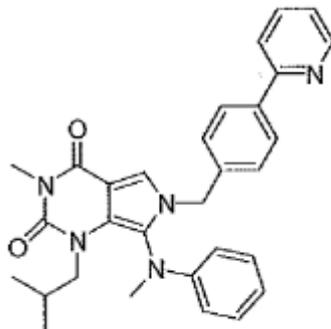
El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1** en el que se utiliza 2-(4-(clorometil)fenil)piridina en la **etapa 3** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina. MS (ESI) m/z 480,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8:**7-(3-Fluorofenilamino)-1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1** en el que se utiliza 2-(4-(clorometil)fenil)piridina en la **etapa 3** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina, y se utilizó 3-fluorobencenammina en la **etapa 5** en lugar de anilina. MS (ESI) m/z 498,2 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 9:**

1-Isobutil-3-metil-7-(metil(fenil)amino)-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina2,4(3H,6H)-diona

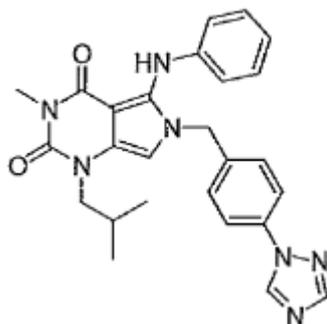


10 El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1** en el que se utiliza 2-(4-(clorometil)fenil)piridina en la **etapa 3** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina, y N-metil bencenammina se utiliza en la **etapa 5** en lugar de anilina. MS (ESI) m/z 494,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 10:

15

6-(4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina2,4(3H,6H)-diona

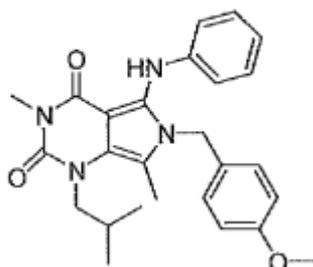


20 El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 1-(4-(bromometil)fenil)1H-1,2,4-triazol en lugar de la **etapa 2** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS (ESI) m/z 470,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11:

25

1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3,7-dimetil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



1) 1-Isobutil-3,7-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Hidruro de sodio (95 %, 116 mg, 4,6 mmol) se suspendió en 10 ml de THF anhidro, y a continuación una mezcla de 1-isobutil-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (300 mg, 1,65 mmol) y isocianuro de 1-(p-toluenosulfonil)-etilo (413 mg, 1,98 mmol) en 5 ml de THF anhidro se añade gota a gota durante 1 h a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h a temperatura ambiente tras finalizar la adición, y a continuación se inactivó cuidadosamente con agua. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ cinco veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, y a continuación se secó con Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina básica para obtener 247 mg del producto (rendimiento: 64 %). MS (ESI) m/z 236,1 [M+H]⁺.

2) 1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3,7-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

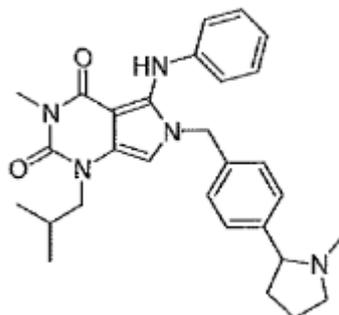
Una suspensión de 1-isobutil-3,7-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (78 mg, 0,33 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (88 µl, 0,63 mmol) y carbonato de cesio (344 mg, 1,06 mmol) en DMF anhidro se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con 30 ml de agua, y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, y a continuación se secó con Na₂SO₄ anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina básica para obtener 110 mg del producto (rendimiento: 93 %). MS (ESI) m/z 356,2 [M+H]⁺.

3) 5-Cloro-1-isobutil-6-(4-metoxibencil)-3,7-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

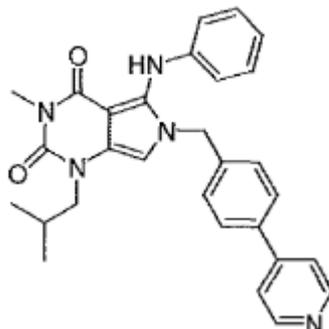
1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3,7-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (103 mg, 0,29 mmol) y hexacloroetano (400 mg, 1,7 mmol) se disolvieron en THF anhidro, y a continuación LiHMDS 1,0 M en THF (1,4 ml, 1,4 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y a continuación se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto puro en forma de sólidos de color crema (rendimiento: 64 %). MS (ESI) m/z 390,2 [M+H]⁺,

4) 1-Isobutil-6-(4-metoxibencil)-3,7-dimetil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

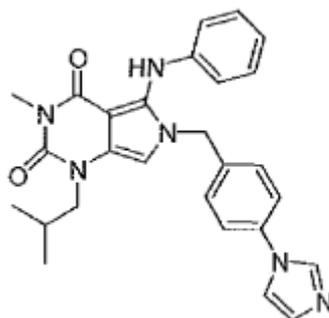
5-Cloro-1-isobutil-6-(4-metoxibencil)-3,7-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (12 mg, 0,03 mmol) se introdujo en un tubo para microondas Biotage, y a continuación se añadió anilina (0,22 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 3 h, y a continuación se purificó mediante una HPLC semipreparativa para obtener 4 mg de producto puro. MS (ESI) m/z 447,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 12:**1-Isobutil-3-metil-6-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)bencil)-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

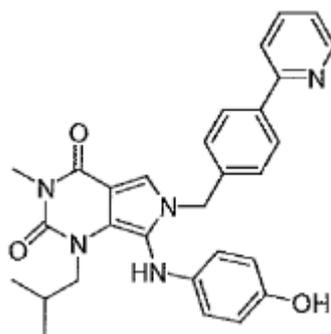
El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 2-(4-(bromometil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en la **etapa 2** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. El 2-(4-((5-cloro-1-isobutil-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)metil)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se desprotege con TFA en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente para obtener 5-cloro-1-isobutil-3-metil-3-(4-(pirrolidin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona, que se N-metila con una solución acuosa de formaldehído al 37 % y borohidruro de sodio en metanol a temperatura ambiente para proporcionar 5-cloro-1-isobutil-3-metil-6-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona con buen rendimiento global. El compuesto intermedio reacciona con anilina usando el procedimiento descrito en la etapa 3 del **EJEMPLO 6** para obtener el producto puro tras la purificación mediante HPLC. MS (ESI) m/z 486,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 13:**1-Isobutil-3-metil-5-(fenilamino)-6-(4-(piridin-4-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

5 El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 4-(4-(clorometil)fenil)piridina en la **etapa 2** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS (ESI) m/z 480,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14:**6-(4-(1H-Imidazol-1-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

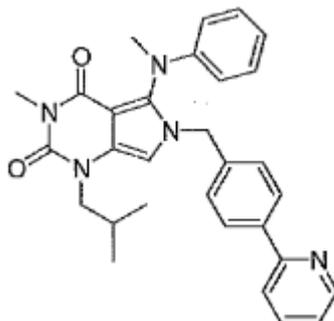
15 El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 1-(4-(clorometil)fenil)1H-imidazol en la **etapa 2** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS (ESI) m/z 469,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 15:**7-(4-Hidroxifenilamino)-1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

25 El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1** en el que se utiliza 2-(4-(clorometil)fenil)piridina en la **etapa 3** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina, y 4-aminofenol se usó en la **etapa 5** en lugar de anilina. MS (ESI) m/z 496,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16:

1-Isobutil-3-metil-5-(metil(fenil)amino)-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

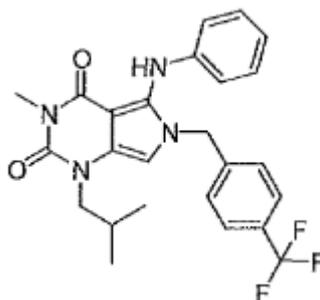


5

El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza N-metil bencenammina en la **etapa 3** en lugar de anilina. MS (ESI) m/z 494,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 17:

1-Isobutil-3-metil-5-(fenilamino)-6-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

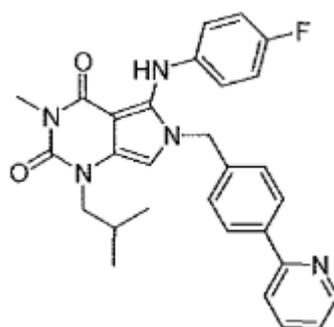


15

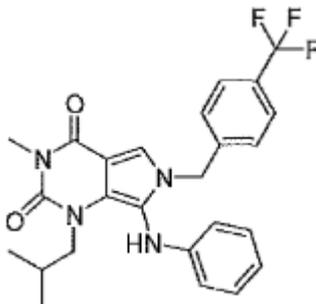
El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno en la **etapa 2** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS (ESI) m/z 471,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 18:

5-(4-Fluorofenilamino)-1-isobutil-3-metil-6-(4-(piridin-2-il)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

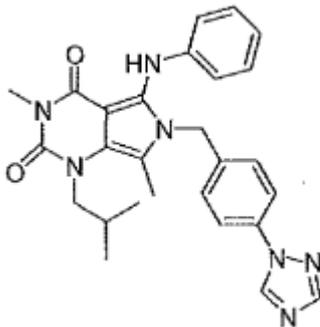


25 El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 4-fluorobencenammina en la **etapa 3** en lugar de anilina. MS (ESI) m/z 498,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 19:**1-Isobutil-3-metil-7-(fenilamino)-6-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

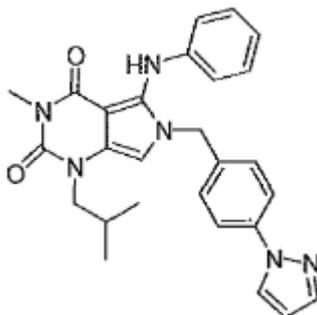
5

El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 1** en el que se utiliza 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno en la **etapa 3** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)-6-fluoropiridina. MS (ESI) m/z 471,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 20:**6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)-1-isobutil-3,7-dimetil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

15

El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 11** en el que se utiliza 1-(4-(bromometil)fenil)1H-1,2,4-triazol en la **etapa 2** en lugar de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno, y se utilizó la cloración NeS en la **etapa 3** en lugar del método del hexacloroetano y LiHMDS. MS (ESI) m/z 484,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 21:**6-(4-(1H-Pirazol-1-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-5-(fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona**

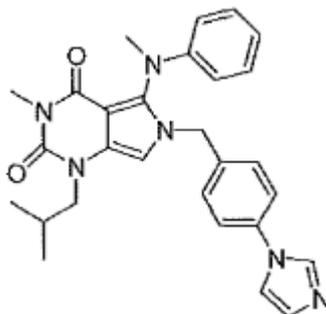
25

El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 1-(4-(bromometil)fenil)1H-pirazol en la **etapa 2** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina. MS (ESI) m/z 469,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 22:

6-(4-(1H-Imidazol-1-il)bencil)-1-isobutil-3-metil-5-(metil(fenil)amino)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina2,4(3H,6H)-diona

5



El procedimiento de síntesis de este compuesto es análogo al del **EJEMPLO 6** en el que se utiliza 1-(4-(clorometil)fenil)1H-imidazole en la **etapa 2** en lugar de 2-(4-(clorometil)fenil)piridina, y N-metilbencenammina se usa en la **etapa 3** en lugar de anilina. MS (ESI) m/z 483,3 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 23**Medición de la inhibición de PDE18 *in vitro* usando el kit de ensayo de IMAP fosfodiesterasa**

15

La fosfodiesterasa 1B (PDE1B) es una enzima fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que él monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) en monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). PDE1B también se puede convertir en un sustrato GMPc modificado, tal como la molécula fluorescente GMPc-fluoresceína, a la correspondiente GMP-fluoresceína. La generación de GMP-fluoresceína a partir de GMPc-fluoresceína se puede cuantificar usando, por ejemplo, el reactivo IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) de partícula inmovilizada por afinidad con metal.

20

En resumen, el reactivo IMAP se une con elevada afinidad con el 5'-fosfato libre que se encuentra en la GMP-fluoresceína y no en la GMPc-fluoresceína. El complejo GMP-fluoresceína-IMAP resultante es grande comparado con la GMPc-fluoresceína. Los fluoróforos pequeños que se unen en un complejo grande, de giro lento, se pueden distinguir de los fluoróforos no unidos, ya que los fotones emitidos durante la fluorescencia retienen la misma polaridad a medida que los fotones utilizados excitan la fluorescencia.

25

En el ensayo de la fosfodiesterasa, la GMPc-fluoresceína, que no se puede unir al IMAP, y por tanto retiene poca polarización de la fluorescencia, se convierte en la GMPc-fluoresceína que, cuando se une a IMAP, proporciona un importante aumento en la polarización de fluorescencia (Δmp). La inhibición de la fosfodiesterasa, por tanto, se detecta como un aumento en Δmp .

30

Ensayo de la enzima

35

Materiales: Todos los reactivos químicos se adquirieron de Sigma-Aldrich (St Louis, MO) salvo los reactivos IMAP (tampón de reacción, tampón de unión, FL-GMP y perlas IMAP), que se obtuvieron de Molecular Devices (Sunnyvale, CA).

Ensayo: Fosfodiesterasa de cerebro de bobino específica del nucleótido 3',5'-cíclico (Sigma, San Luis, MO) se reconstruyó con un 50 % de glicerol a 2,5 U/ml. Una unidad de la enzima hidrolizará 1,0 μ mol de 3',5'-AMPc en 5'-AMP por min a pH 7,5 a 30°C. Una parte de la enzima se añade a 1999 partes de tampón de reacción (30 μ M CaCl₂, 10 U/ml de calmodulina (Sigma P2277), Tris-HCl 10 mM pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1 %, NaN₃ al 0,05 %) para proporcionar una concentración final de 1,25 mU/ml. 99 ml de solución diluida de la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de poliestireno de 96 pocillos al que se había añadido 1 μ l del compuesto de ensayo disuelto en DMSO al 100 %. Los Compuestos de la invención seleccionados se mezclaron y se preincubaron con la enzima durante 10 min a temperatura ambiente.

40

45

La reacción de conversión FL-GMP se inicia combinando 4 partes de enzima y mezcla de inhibidor con 1 parte de solución de sustrato (0,225 μ M) en una placa de microvaloración de 384 pocillos. La reacción se incuba en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se detiene por adición de 60 μ l de reacción de unión (dilución 1:400 de perlas de IMAP en tampón de unión suplementado con una dilución 1:1800 de antiespumante) a cada pocillo de la placa de 384 pocillos. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que la unión de IMAP continuara hasta la finalización, y a continuación se introdujo en un lector de microplacas

50

multimodal Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de la fluorescencia (Δmp).

5 Una disminución en la concentración de GMP, medida como disminución de Δmp , es indicativa de la inhibición de la actividad de PDE. Los valores de CI_{50} se determinaron midiendo la actividad enzimática en presencia de 8 a 16 concentraciones de compuesto comprendidas entre 0,0037 nM y 80.000 nM y a continuación representando las concentraciones de PLGA que variaban frente a Δmp , lo que permite estimar los valores de CI_{50} utilizando un programa informático de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, MA).

10 Los compuestos de la invención se seleccionan y analizan en este ensayo para mostrar la actividad inhibidora de PDE1. Los compuestos de la invención ilustrados tienen por lo general valores de CI_{50} de 25 μM , algo inferior a 1 μM , algo inferior a 500 nM, algo inferior a 200 nM, algo con actividades PDE1A, por ejemplo, se muestra que los Ejemplos 1-3, 5 and 6 tienen un valor de CI_{50} inferiores a 200 nM.

15 **Ejemplo 24**

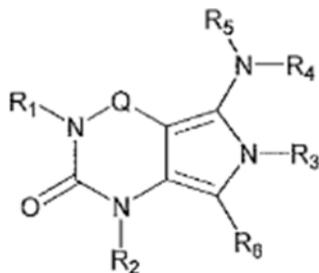
Efecto del inhibidor de PDE1 sobre la respuesta sexual en ratas hembra

20 El efecto de los inhibidores de PDE1 sobre la respuesta de lordosis en ratas hembra se midió como se describe en Mani, et al., Science (2000) 287: 1053. Ratas silvestres sometidas a ovariectomía y canuladas se estimulan con 2 μg de estrógeno, seguido 24 horas después por una inyección intracerebroventricular (icv) de progesterona (2 μg). Los inhibidores de PDE1 de la presente invención (0,1 mg, 1,0 mg o, 2,5 mg) o vehículo de aceite de sésamo (control). Se analizaron las ratas para determinar la respuesta de lordosis en presencia de ratas macho. La respuesta de lordosis se cuantifica mediante el cociente de lordosis (LQ = número de lordosis/10 montas x 100). El LQ de las ratas estimuladas con estrógeno que recibieron los Compuestos de la invención, a 0,1 mg, probablemente será similar al

25 de las ratas estimuladas con estrógeno que recibieran progesterona y mayor que para las ratas estimuladas con estrógeno que recibieron vehículo.

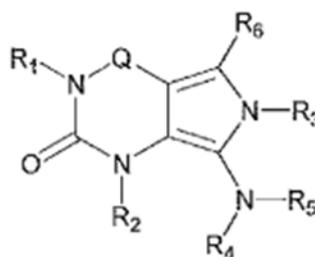
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmulas II-A o II-B:



Fórmula II-A

O



Fórmula II-B

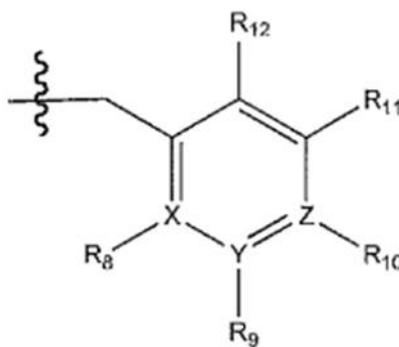
5 en las que

- 10 (i) Q es C(=O);
 (ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
 (iii) R₂ es

15 H,
 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, flúor)
 o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxio-2-metilpropilo), por ejemplo, R₂ puede ser trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo,
 o G-J en donde G es un enlace simple o metileno; y
 J es 1-metilpirrolidin-2-ilo, o 1-metilpirrolidin-3-ilo

20 (iv) R₃ es

- 1) unido al nitrógeno de la parte del pirrolo de la Formula I y es un resto de la Fórmula A



Fórmula A

25 en la que X, Y y Z son C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H; y
 R₁₀ es

- 30 halógeno,
 alquilo C₁₋₆,
 alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi),
 cicloalquilo C₃₋₈,
 heterocicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, pirrolidinilo o piperidinilo), haloalquilo C₁₋₆(por ejemplo, trifluorometilo),
 arilo (por ejemplo, fenilo),
 heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o, por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-
 35 tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo),
 alcóxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo),

en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxilo, carboxi, -SH o un arilo o un heteroarilo adicionales (por ejemplo, bifenilo o piridilfenilo)

5 preferentemente R₁₀ es fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, carboxi, -SH o un arilo o un heteroarilo adicionales;

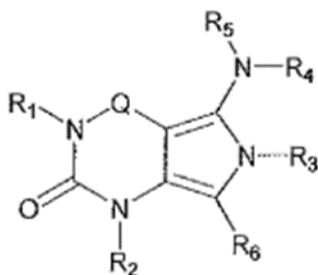
(v) R₄ y R₅ son independientemente

10 H,
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo),
arilo (por ejemplo, fenilo) o
en donde dicho arilo está sustituido adicionalmente con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

15 (vi) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);

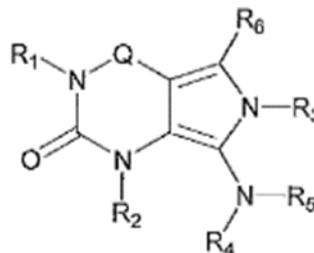
en forma libre o en forma de sal;
o en donde dicho compuesto es un Compuesto de fórmulas I-A o I-B:

20



Fórmula I-A

O



Fórmula I-B

en las que

- 25 (i) Q es C(=O);
(ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
(iii) R₂ es

30 H,
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, flúor) o hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxio-2-metilpropilo),

35 (iv) R₃ es

1) -D-E-F en la que:

D es metileno;

E es

40

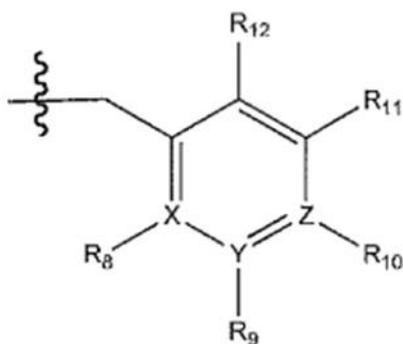
fenileno o -C₆H₄, en donde el fenileno está opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, Cl o F),

F es

45 halo (por ejemplo, F, Br, Cl),
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo o isobutilo),
haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo),
arilo (por ejemplo, fenilo),
cicloalquilo C₃₋₈ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste
50 de N u O (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo), dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o

isopropilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por ejemplo, pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo), en donde dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo, flúor) o haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo; alcoxi C₁₋₆; o

2) unido al nitrógeno de la parte del pirrolo de la Fórmula I y es un resto de la Fórmula A



Fórmula A

en la que X, Y y Z son C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H; y R₁₀ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o, por ejemplo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo); preferiblemente fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo; con la condición de que cuando X, Y o X son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes;

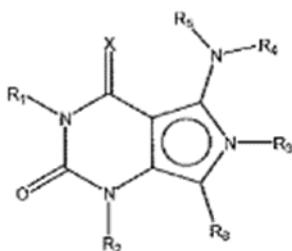
(v) R₄ y R₅ son independientemente

H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo), arilo (por ejemplo, fenilo) en donde dicho arilo está sustituido adicionalmente con halo (por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ u otro grupo arilo (por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

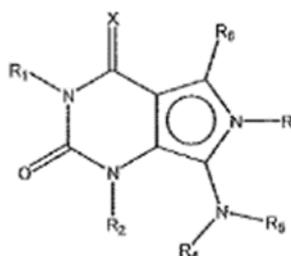
(vi) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo)

en forma libre o en forma de sal, en donde el alquilo está saturado o insaturado y el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están saturados o insaturados.

2. Un compuesto de fórmula P-A o P-B:



Fórmula P-A



Fórmula P-B

en las que

- (i) X = O
- (ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);
- (iii) R₂ es

H,
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetil propilo),

(iv) R₃ es

a) -D-E-F en donde

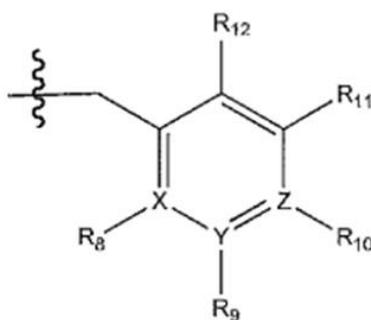
D es metileno;
E es

fenileno o -C₆H₄-), en donde el fenileno está opcionalmente sustituido con uno o más halo,

F es

alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isobutilo, isopropilo), arilo (por ejemplo, fenilo) en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo y/o haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo (por ejemplo, triazolilo, diazolilo, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo) en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo), por ejemplo, pirid-2-ilo, 4,6-dimetilpirid-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o pirimidin-2-ilo, heterocicloalquilo C₃₋₉ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) en donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo, alcoxi C₁₋₆, halo (por ejemplo, cloro o flúor), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CF₃), o

b) R₃ es un resto de Fórmula A



Fórmula A

en la que X, Y y Z son C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son H y R₁₀ es

halógeno (por ejemplo, flúor o cloro),
alquilo C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₉,
haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, trifluorometilo),
arilo (por ejemplo, fenilo) en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo y/o haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo en donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo, 6-fluoro-pirid-2-ilo, 5-trifluorometil-pirid-2-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 4,6-dimetilpirid-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por ejemplo, pirazolilo, por ejemplo, pirazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por

ejemplo, tetrazol-5-ilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), heterocicloalquil C₃₋₉-alquilo C₀₋₆ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo) en donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo), por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-etilpiperidin-2-ilo; con la condición de que cuando X, Y o Z son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes;

(v) R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de

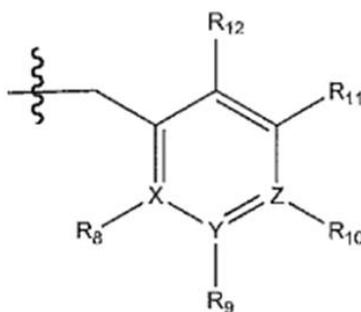
H,
alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o isopropilo),
arilo (por ejemplo, fenilo) o arilalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, bencilo), en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo (por ejemplo, F o Cl), hidroxilo y/u otro arilo, (por ejemplo, p-bencilarilo, por ejemplo, bifenil-4-ilmetilo);

(vi) R₆ es H o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, etilo);

en forma libre o en forma de sal, en donde el alquilo está saturado o insaturado y el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están saturados o insaturados.

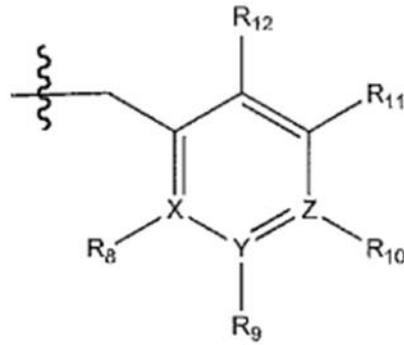
3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que, R₂ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo), en forma libre o en forma de sal, opcionalmente en el que R₄ es H y R₅ está opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo y/u otro arilo, en forma libre o en forma de sal, en donde alquilo está saturado o insaturado.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que R₃ de las Fórmulas P-A y P-B está unido al átomo de nitrógeno de la parte de pirrolo de las Fórmulas P-A o P-B y es un resto de Fórmula A



Fórmula A

en la que 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); R₁₀ es heteroarilo en donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo (por ejemplo, flúor), alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo, piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo, 6-fluoro-pirid-2-ilo, 5-trifluorometil-pirid-2-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 4,6-dimetilpirid-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (por ejemplo, pirazolilo, por ejemplo, pirazol-1-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-5-ilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo) unido al átomo de nitrógeno de la parte de pirrolo de las Fórmulas P-A o P-B y es un resto de Fórmula A



Fórmula A

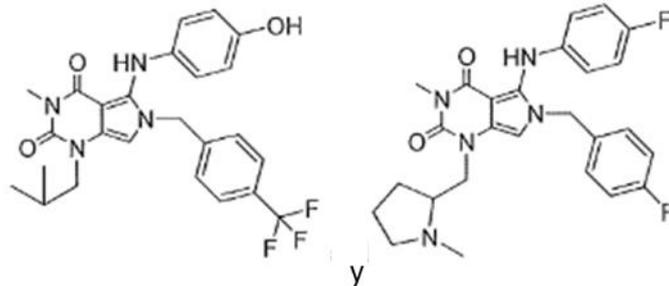
en la que X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (por ejemplo, Cl o F); y R₁₀ es haloalquilo C₁₋₆,

5 en forma libre o en forma de sal, en donde el alquilo está saturado o insaturado y el cicloalquilo y el heterocicloalquilo están saturados o insaturados.

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que R₃ de las Fórmulas P-A y P-B es -D-E-F y D es metileno, E es fenileno opcionalmente sustituido con uno o más halo y F es alcoxi C₁₋₆, imidazol-1-ilo, heterocicloalquilo C₃₋₉ (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo) en donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, en forma libre o en forma de sal.

10

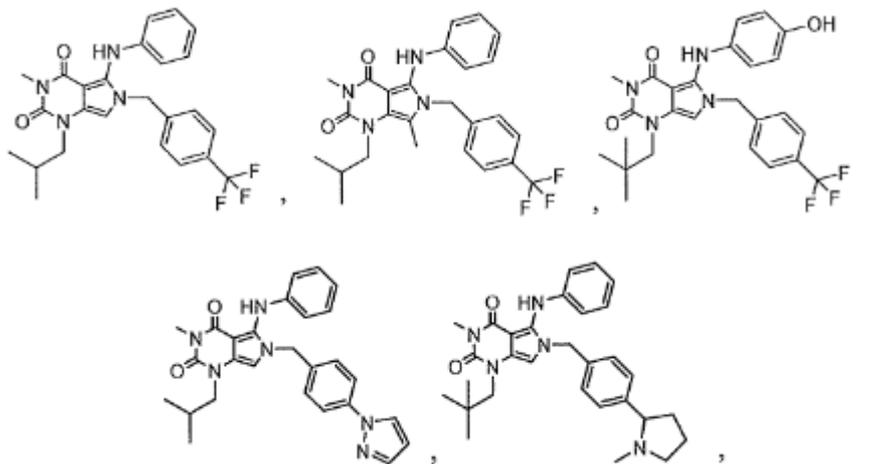
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado de cualquiera de los siguientes:



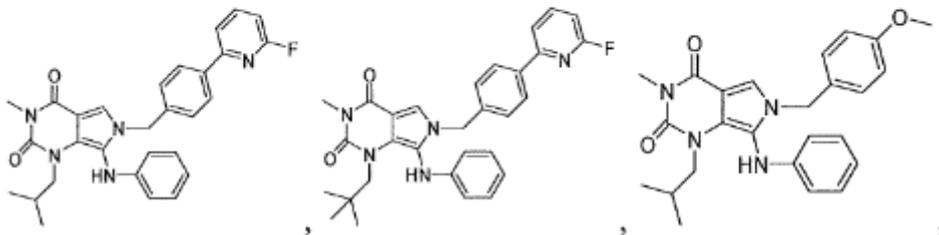
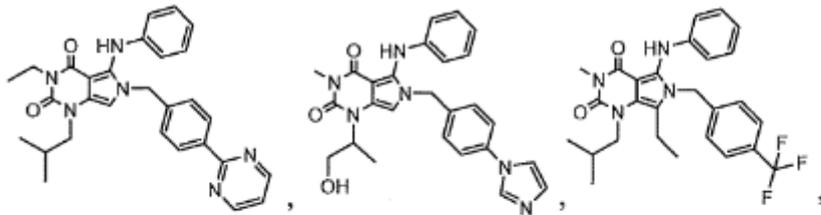
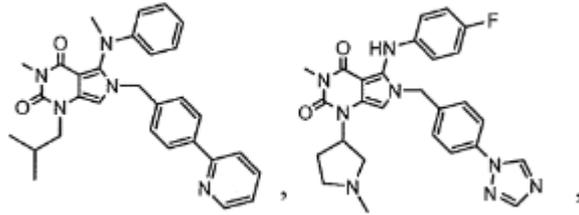
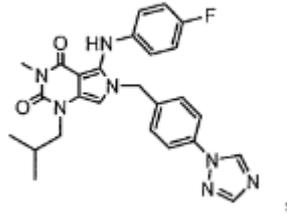
15

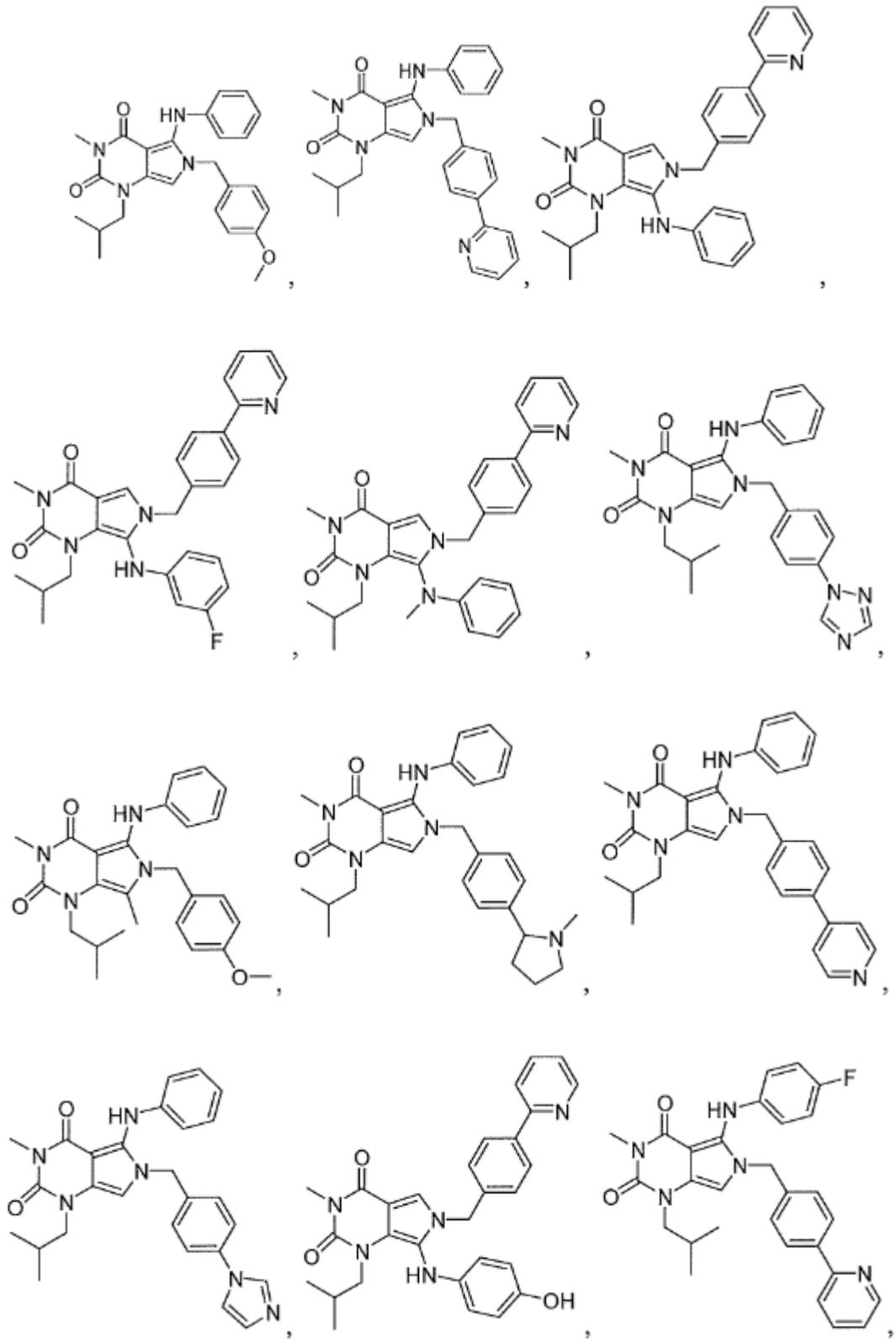
en forma libre o en forma de sal.

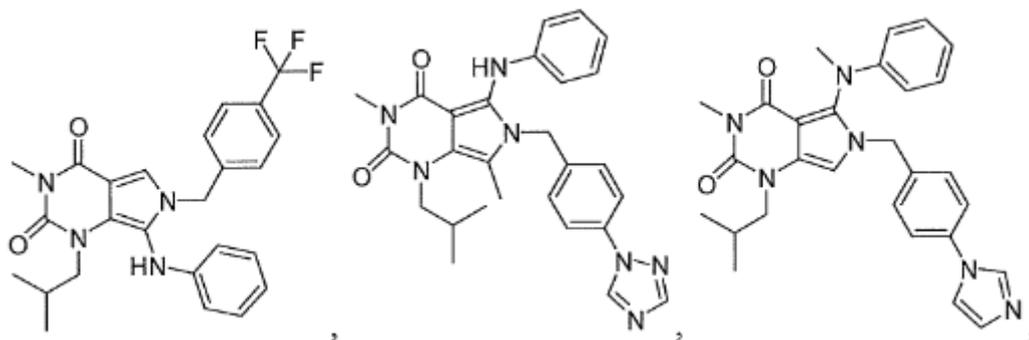
7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, seleccionado entre cualquiera de los siguientes:



20

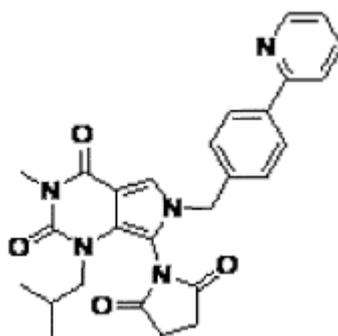






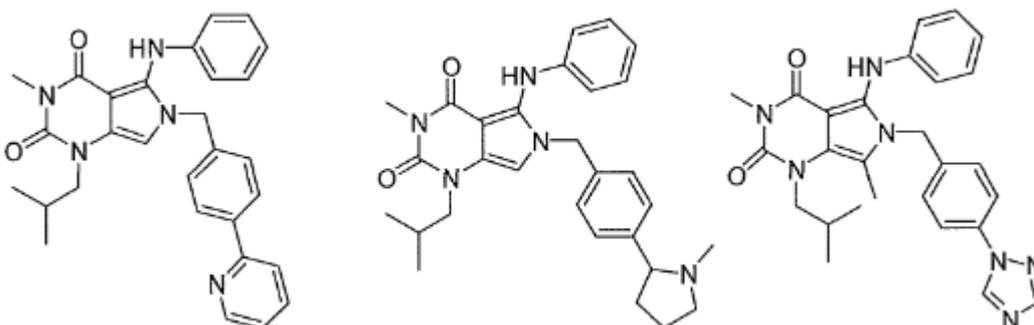
en forma libre o en forma de sal.

5 8. El compuesto:



en forma libre o en forma de sal.

10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 seleccionado entre los siguientes:



15 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, mezclado con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en un método de tratamiento de cualquiera de las siguientes dolencias: enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, temblores, discinesias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y trastornos del movimiento inducidos por fármacos; depresión, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad bipolar, ansiedad, trastorno del sueño, narcolepsia, deterioro cognitivo, demencia, síndrome de Tourette, autismo, síndrome de X frágil, abstinencia de sustancias psicoestimulantes y/o drogodependencia;

25 enfermedad cerebrovascular, ictus, enfermedad cardíaca congestiva, hipertensión, hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual; asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o rinitis alérgica, así como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias; y/o disfunción sexual femenina, amenorrea por ejercicio, anovulación, menopausia,

síntomas de la menopausia, hipotiroidismo, síndrome premenstrual, parto prematuro, infertilidad, ciclos menstruales irregulares, sangrado uterino anómalo, osteoporosis, esclerosis múltiple, alargamiento de la próstata, cáncer de próstata, hiperplasia endometrial inducida por estrógeno o carcinoma.

- 5 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la dolencia es enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo o narcolepsia.
- 10 13. El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en un método para el tratamiento de la narcolepsia que comprende además administrar un compuesto o compuestos seleccionados entre estimulantes del sistema nervioso central, modafinilo, antidepresivos y gamma hidroxibutirato, a un paciente que lo necesita.
- 15 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha dolencia es la disfunción sexual femenina, que comprende opcionalmente además administrar un compuesto o compuestos seleccionados de un grupo que consiste en estradiol, estriol, ésteres de estradiol, progesterona y progestinas a una paciente que lo necesita.
- 20 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en un vehículo oftálmicamente compatible para su uso en un método de tratamiento del glaucoma o de presión intraocular elevada.
- 25 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en una forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para el tratamiento de psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante y manía, tales como episodios de manía aguda y trastorno bipolar.
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en una forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para el tratamiento de la lesión cerebral traumática.