

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 327**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/527 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014** **E 18205841 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021** **EP 3479825**

54 Título: **Inhibidores de la PDE1 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos de SNC o SNP**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361799603 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2021

73 Titular/es:

INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US

72 Inventor/es:

WENNOGLE, LAWRENCE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 871 327 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

Inhibidores de la PDE1 para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos de SNC o SNP

Campo de la invención

El campo generalmente se refiere al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos del SNC. En un aspecto, el campo se refiere a los inhibidores de la fosfodiesterasa 1 (PDE1) como agentes neuroprotectores y/o agentes regenerativos neurales. En un aspecto adicional, el campo se refiere a prevenir el desarrollo de una enfermedad o trastorno del SNC en un individuo en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno del SNC. La presente invención se refiere a un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII para uso en un método para la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC) como se define en la reivindicación 1, y a un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII para uso en el método del tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso periférico (SNP) como se define en la reivindicación 7. El inhibidor de la PDE1 modula el nivel intracelular de cAMP del sujeto y aumenta la regeneración axonal.

Antecedentes de la invención

Se han identificado once familias de fosfodiesterasas (PDE), pero solamente las PDE de la familia I, las fosfodiesterasas dependientes de Ca^{2+} -calmodulina (las CaM-PDE), que son activadas por la Ca^{2+} -calmodulina, se ha demostrado que median las rutas de señalización del calcio y de los nucleótidos cíclicos (p. ej., cAMP y cGMP). Los tres genes CaM-PDE conocidos, PDE1A, PDE1B y PDE1C, se expresan todos en el tejido del sistema nervioso central. El PDE1A se expresa en todo el cerebro con niveles de expresión más altos en las capas CA1 a CA3 del hipocampo y del cerebelo y a un nivel bajo en el cuerpo estriado. El PDE1A se expresa también en el pulmón y en el corazón. El PDE1B se expresa predominantemente en el cuerpo estriado, la circunvolución dentada, el tracto olfatorio y el cerebelo, y su expresión se correlaciona con las regiones del cerebro que tienen altos niveles de inervación opaminérgica. Aunque el PDE1B se expresa principalmente en el sistema nervioso central, se puede detectar en el corazón. El PDE1C se expresa en el epitelio olfatorio, las células granulosas del cerebelo, el cuerpo estriado, el corazón y el músculo vascular liso.

La neurogénesis es un proceso vital en el cerebro de los animales y de los seres humanos, mediante el cual se generan continuamente nuevas células nerviosas a lo largo de toda la vida del organismo. Las células recién nacidas son capaces de diferenciarse en células funcionales del sistema nervioso central e integrarse en los circuitos neurales que existen en el cerebro. Es sabido que la neurogénesis persiste durante la edad adulta en dos regiones del cerebro de los mamíferos: la zona subventricular (SVZ) de los ventrículos laterales y la circunvolución dentada del hipocampo. En estas regiones, las células progenitoras neurales multipotentes (las NPC) continúan dividiéndose y dan lugar a nuevas neuronas y células gliales funcionales (para revisión Gage 2000). Se ha demostrado que una variedad de factores puede estimular la neurogénesis del hipocampo en adultos, por ejemplo, la adrenalectomía, ejercicio voluntario, entorno enriquecido, aprendizaje dependiente del hipocampo y antidepresivos (Yehuda 1989, van Praag 1999, Brown J 2003, Gould 1999, Malberg 2000, Santarelli 2003). Otros factores, tales como las hormonas suprarrenales, el estrés, la edad y las drogas de abuso influyen negativamente en la neurogénesis (Cameron 1994, McEwen 1999, Kuhn 1996, Eisch 2004).

Aunque no se puede exagerar la importancia de la neurogénesis, el fallo de los axones para regenerarse después de una lesión de la médula espinal sigue siendo uno de los mayores retos que tienen tanto la medicina como la neurociencia. Un desarrollo importante, sin embargo, ha sido la identificación de proteínas inhibitoras en la mielina del SNC. Un problema que causa el fallo de la regeneración de las neuronas del SNC es la inhibición de la fase inicial de crecimiento de las neuritas por ciertas moléculas bioactivas. La mielina contribuye a una serie de proteínas que han demostrado que inhiben el proceso de excrecencia de las neuritas. NogoA es la primera proteína identificada en la superficie de los oligodendrocitos y algunos axones. Otras proteínas que pueden contribuir a la inhibición incluyen la glucoproteína asociada a la mielina (MAG), la glucoproteína de la mielina oligodendrocítica (OMgp) y el versican proteoglicano.

Se cree que el ambiente del sistema nervioso central (SNC) podría limitar la regeneración axonal después de una lesión. De hecho, la mielina del SNC se ha identificado como un factor importante que contribuye al fallo regenerativo. Hay en este campo quienes creen y han proporcionado señales de que la mielina del SNC contiene proteínas que inhiben el crecimiento axonal.

Se han propuesto varias estrategias para superar la inhibición de la mielina. Una estrategia que ha sido eficaz ha sido elevar los niveles de cAMP intracelular. Algunas maneras en las que se puede hacer esto incluyen: una lesión de acondicionamiento periférico, la administración de análogos de cAMP, el cebado con neurotrofinas o tratamiento con el inhibidor de la fosfodiesterasa rolipram (inhibidor de la PDE4). Los efectos de cAMP pueden ser dependientes de la transcripción, y la activación de CREB mediada por cAMP puede llevar a la regulación por incremento y a la expresión de genes tales como arginasa I e interleucina 6. Se cree que los productos de estos genes promueven la regeneración axonal, lo que aumenta la posibilidad de que otros genes regulados por cAMP puedan producir agentes adicionales que pueden ser beneficiosos en el tratamiento de las lesiones de la médula espinal. Sin embargo, con respecto al aumento de la expresión de IL-6, una desventaja significativa de este mecanismo de

acción puede ser que la IL-6 es una citocina proinflamatoria potencialmente perjudicial, lo que significa que es posible que niveles altos de IL-6 puedan realmente exacerbar la inflamación que se produce después de una lesión de la médula espinal lo que podría llevar entonces a un aumento de la muerte celular. De hecho, un factor que apoya esta preocupación es que se ha observado que los ratones IL-6 transgénicos tienen astrogliosis extensa, neurodegeneración y degradación de la barrera hematoencefálica.

Los documentos WO-2009/075784A1 y WO2006/133261^{a2} describen compuestos que corresponden a la presente fórmula VII como inhibidores de la PDE1 para uso en el tratamiento, entre otras, de las enfermedades de Parkinson, de Huntington y de Alzheimer; temblores, discinesias, trastornos del movimiento inducidos por fármacos, enfermedades caracterizadas por bajos niveles de cAMP; ictus o enfermedad cerebrovascular. Los compuestos aumentan los niveles intracelulares de cAMP.

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines de información solamente. Todas las referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Es una ventaja de la presente invención que un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII puede actuar como un agente neuroprotector y/o como un agente neurorregenerativo. En el caso de una enfermedad o trastorno del SNC, los compuestos y usos descritos en la presente memoria se pueden emplear para ayudar o mejorar la excrecencia de neuritas y la regeneración axonal incluso en presencia de inhibidores de la mielina.

Sin limitarse por ninguna teoría particular, se cree que al menos una ventaja de la presente invención es que la administración de un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII puede actuar para aumentar los niveles de cAMP intracelular e iniciar la transcripción de genes que son necesarios para superar a los inhibidores de la mielina y promover la excrecencia de neuritas y/o la regeneración axonal en el caso de una enfermedad, trastorno o lesión del SNC.

Además, se cree que es una ventaja que la administración de un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII pueda elevar los niveles intracelulares tanto de cAMP como de cGMP. Sin limitarse por la teoría, este aumento de ambos, cAMP y cGMP, puede servir como un contrapeso a los efectos potencialmente perjudiciales que pueden estar asociados con niveles crónicamente elevados de calcio intracelular. Se ha observado que los niveles elevados de calcio intracelular podrían tener algún tipo de implicación en el desarrollo de diversas enfermedades degenerativas. Por ejemplo, una posible explicación es que los niveles elevados de calcio intracelular (p. ej., niveles crónicamente elevados de calcio intracelular) podrían llevar a la activación de PDE1 por calmodulina lo que tendría un efecto negativo en la expresión de cAMP.

Sin embargo, sin limitarse por ninguna teoría, se cree que un beneficio potencial de la administración de un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII es que éste puede llevar no sólo a un aumento de cAMP, sino también de cGMP. Este aumento de cGMP intracelular puede llevar a un aumento en la actividad de PKG, previniendo un aumento adicional en los niveles de calcio intracelular. Por lo tanto, sin limitarse por ninguna teoría, la administración de un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII puede tener el doble beneficio, por ejemplo, de desempeñar un papel beneficioso en la regeneración axonal (y/o ser neuroprotector) a la vez que simultáneamente disminuir o aliviar los efectos degenerativos que posiblemente están asociados con niveles elevados de calcio intracelular.

En un aspecto, la divulgación comprende composiciones y métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o lesión del SNC (p. ej., lesión de la médula espinal, por ejemplo, atrofia muscular de la columna, por ejemplo, lesión de las neuronas motoras), en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) para modular los niveles intracelulares de cAMP. En una realización, este aumento en el cAMP intracelular es neuroprotector y/o ayuda en el aumento o estimulación de la neurogénesis (p. ej., el inhibidor de la PDE1 aumenta la excrecencia de neuritas y/o la regeneración axonal). Según la invención, un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII es para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una lesión del sistema nervioso central (SNC) como se define en la reivindicación 1, por el cual el inhibidor de la PDE1 aumenta los niveles intracelulares de cAMP del sujeto y mejora la regeneración axonal.

En un aspecto adicional más, la divulgación comprende composiciones y métodos para tratar o prevenir lesiones en el sistema nervioso periférico (SNP), en donde el método comprende la administración de un inhibidor de la PDE1 para aumentar los niveles intracelulares de cAMP lo que (directa o indirectamente) aumenta la regeneración nerviosa y/o es protector contra el daño nervioso adicional. Según la invención, un inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII es para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad, trastorno o lesión del sistema nervioso periférico (SNP) como se define en la reivindicación 2, por el cual el inhibidor de la PDE1 aumenta los niveles intracelulares de cAMP del sujeto y mejora la regeneración axonal.

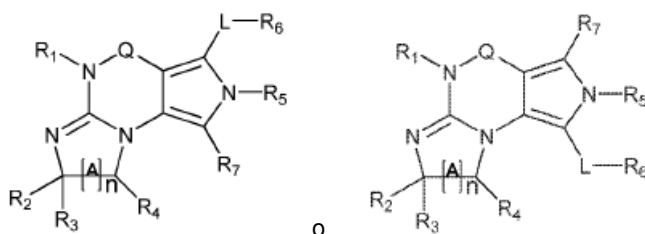
En un aspecto (no conforme a la invención) la divulgación comprende composiciones y métodos para prevenir una enfermedad o trastorno del SNC en un sujeto que está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad o trastorno, en donde el método comprende:

- 1.) Obtener una muestra del sujeto;
- 2.) Medir los niveles de calcio intracelular de la muestra;
- 3.) Comparar los niveles de calcio intracelular en la muestra biológica con un estándar de referencia;
- 4.) Determinar si un paciente está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno del SNC en base al nivel de calcio intracelular en comparación con el estándar de referencia;
- 5.) Administrar un inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) a un sujeto en base a los niveles de calcio intracelular del sujeto (p. ej., administración de un inhibidor de la PDE1 a un sujeto porque tiene niveles elevados de calcio intracelular en comparación con el estándar de referencia).

Descripción detallada de la invención

- 10 Compuestos para uso en los métodos de la invención.

En un aspecto de la divulgación (no conforme a la invención), los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina o 4,5,7,8,9-pentahidro-2H-pirrido[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina opcionalmente sustituidos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula II, por ejemplo, II-A o II-B :



Fórmula II-A

Fórmula II-B

en donde

- (i) Q es C(=O), C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;
- (ii) L es un enlace sencillo, -N(H)-, -CH₂-, -S-, -S(O)- o -S(O₂)-;
- (iii) R₁ es H o alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo);
- (iv) R₄ es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o isopropilo) y R₂ y R₃ son, independientemente,

H

alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con halo o hidroxi (p. ej., R₂ y R₃ son ambos metilos, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

arilo,

heteroarilo,

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

(opcionalmente hetero)arilalquilo C₁₋₆; o

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

o

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

o

- (v) R₅ es

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

D es alquileo C₁₋₄ (p. ej., metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace sencillo, alquinileno C₂₋₄ (p. ej., -C≡C-), arileno (p. ej., fenileno) o heteroarileno (p. ej., piridileno);

F es

H

arilo (p. ej., fenilo),

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

halo (p. ej., F, Br, Cl),

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

-C(O)-R₁₅,

-N(R₁₆)(R₁₇), o

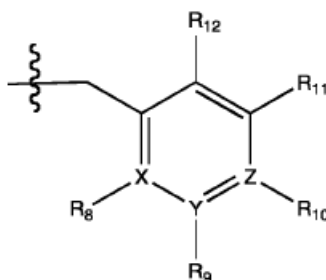
cicloalquilo C₃₋₇ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N u O (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (p. ej., pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo);

en donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halos (p. ej., F, Cl o Br), alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi), hidroxi, carboxi C₁₋₄, o un arilo o heteroarilo adicional (p. ej., bifenilo o piridilfenilo),

por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo sustituido con uno o más halos (p. ej., 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo), 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo C₁₋₄ (p. ej., 5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo, fenilo, sustituido con uno o más halos (p. ej., 4-fluorofenilo) o F es un heterocicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆ (p. ej., 1-metilpirrolidin-3-ilo); o

b) un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo C₁₋₄;

c) está unido al nitrógeno en la porción pirrolo de las fórmulas II-A o II-B y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

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

halógeno,

alquilo C₁₋₄,

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo)

alcoxi C₁₋₄ (p. ej., metoxi),

cicloalquilo C₃₋₇,

heterocicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., pirrolidinilo o piperidinilo),

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

arilo (p. ej., fenilo),

- heteroarilo (p. ej., piridilo (p. ej., pirid-2-ilo o pirid-4-ilo), o tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo (p. ej., imidazol-1-ilo), triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo,
- arilcarbonilo (p. ej., benzoilo),
- alquilsulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),
- 5 heteroarilcarbonilo, o
- alcoxicarbonilo;
- en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₄ (p. ej., metilo), halógeno (p. ej., cloro o fluoro), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), hidroxilo, carboxi C₁₋₄, -SH o un arilo, heteroarilo (p. ej., bifenilo o piridilfenilo) o
- 10 cicloalquilo C₃₋₈ adicional,
- preferiblemente R₁₀ es fenilo, piridilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido con los sustituyentes definidos previamente, por ejemplo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo
- con la condición de que cuando X, Y o Z son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes;
- 15 (vi) R₆ es
- H,
- alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),
- cicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., ciclopentilo o ciclohexilo),
- heterocicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
- 20 arilo (p. ej., fenilo),
- heteroarilo (p. ej., pirid-4-ilo),
- arilalquilo C₁₋₄ (p. ej., bencilo),
- arilamino (p. ej., fenilamino),
- heteroarilamino,
- 25 N,N-di-alquilamino C₁₋₄,
- N,N-diarilamino,
- N-aril-N-(aril-alquil C₁₋₄)amino (p. ej., N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o
- N(R₁₈)(R₁₉),
- 30 en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos C₁₋₄ (p. ej., metilo), halógeno (p. ej., cloro o fluoro), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), hidroxilo, carboxi C₁₋₄, o un arilo, heteroarilo (p. ej., bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo C₃₋₈ adicional;
- (vii) R₇ es H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o etilo), halógeno (p. ej., Cl), -N(R₁₈)(R₁₉), hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
- (viii) n = 0 o 1;
- (ix) cuando n = 1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi C₁₋₄, (opcionalmente hetero)aril-alquilo C₁₋₄ o R₁₄ puede
- 35 formar un puente con R₂ o R₄;
- (x) R₁₅ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH o -O-alquilo C₁₋₄ (p. ej., -OCH₃)
- (xi) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo C₁₋₄;
- (xii) R₁₈ y R₁₉ son independientemente
- 40 H
- alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isobutilo),

cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclohexilo o ciclopentilo),
 heterocicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo),
 arilo (p. ej., fenilo) o
 heteroarilo (p. ej., piridilo),

5 en donde dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más
 halo (p. ej., fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo),
 hidroxilo (p. ej., hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),
 alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo),
 haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

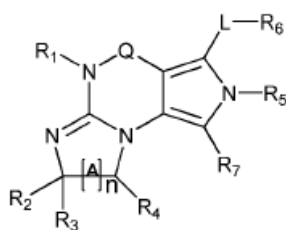
10 carboxi C₁₋₄, o

un arilo, heteroarilo (p. ej., bifenilo o piridilfenilo) o cicloalquilo C₃₋₈ adicional,

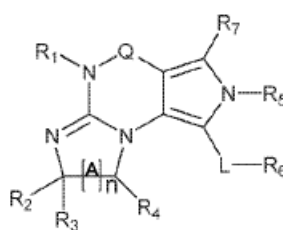
(xiii) R₂₀ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

en forma libre o en forma de sal.

15 En otro aspecto de la divulgación (no conforme a la invención), los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son compuestos de la fórmula I, por ejemplo, fórmula IA y IB:



Fórmula I-A



Fórmula I-B

en donde

20 (i) Q es C(=O), C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;

(ii) L es un enlace sencillo, -N(H)-, -CH₂-, -S-, -S(O)- o -S(O₂)-;

(iii) R₁ es H o alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo);

(iv) R₄ es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o isopropilo) y R₂ y R₃ son, independientemente,

25 H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo (p. ej., R₂ y R₃ son ambos metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo),

Arilo,

heteroarilo

(opcionalmente hetero)arilalcoxi, o

(opcionalmente hetero)arilalquilo C₁₋₆;

30 o

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

(v) R₅ es

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

D es alquileo C₁₋₄ (p. ej., metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace sencillo, alquínico C₂₋₄ (p. ej., -C≡C-), arileno (p. ej., fenileno) o heteroarileno (p. ej., piridileno);

F es

H,

arilo (p. ej., fenilo),

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

halo (p. ej., F, Br, Cl),

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

-C(O)-R₁₅,

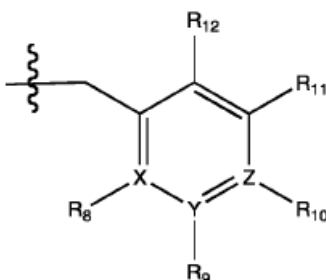
-N(R₁₆)(R₁₇), o

cicloalquilo C₃₋₇ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N u O (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (p. ej., pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo);

en donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halos (p. ej., F, Cl o Br), alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), por ejemplo, F es heteroarilo p. ej., piridilo sustituido con uno o más halos (p. ej., 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo C₁₋₄ (p. ej., 5-metilpirid-2-ilo), o F es arilo, por ejemplo fenilo, sustituido con uno o más halos (p. ej., 4-fluorofenilo) o F es un heterocicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆ (p. ej., 1-metilpirrolidin-3-ilo); o

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

c) está unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la fórmula IA o IB y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

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

halógeno

alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₇,

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

arilo (p. ej., fenilo),

heteroarilo (p. ej., piridilo (p. ej., pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolino, triazolilo, tetrazolino,

arilcarbonilo (p. ej., benzoilo),

alquilsulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

alcoxicarbonilo;

5 con la condición de que cuando X, Y o Z son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes;

(vi) R₆ es

H,

alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., ciclopentilo),

10 arilo (p. ej., fenilo),

heteroarilo (p. ej., pirid-4-ilo),

arilalquilo C₁₋₄ (p. ej., bencilo),

arilamino (p. ej., fenilamino),

heteroarilamino,

15 N,N-di-alquilamino C₁₋₄,

N,N-diarilamino,

N-aril-N-(aril-alquil C₁₋₄)amino (p. ej., N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o

-N(R₁₈)(R₁₉);

20 en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., F, Cl), hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

(vii) R₇ es H, alquilo C₁₋₆, halógeno (p. ej., Cl), -N(R₁₈)(R₁₉);

(viii) n = 0 o 1;

(ix) cuando n = 1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)aril-alcoxi C₁₋₄ o (opcionalmente hetero)aril-alquilo C₁₋₄;

25 (x) R₁₅ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH o -O-alquilo C₁₋₄ (p. ej., -OCH₃)

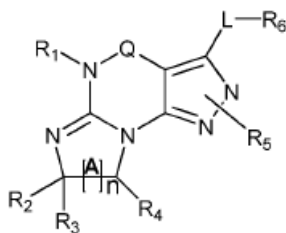
(xi) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo C₁₋₄;

(xii) R₁₈ y R₁₉ son independientemente H, alquilo C₁₋₄ o arilo (p. ej., fenilo) en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxilo (p. ej., hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo)

30 (xiii) R₂₀ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

en forma libre o en forma de sal.

La divulgación proporciona además compuestos (no conforme a la invención) de 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-tioxo o 4-imino)-(1H o 2H)-imidazo [1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina o 4,5,7,8,9-pentahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina opcionalmente sustituidos, en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, compuestos de 35 4,5,7,8-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-imina, 7,8-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-tiona o 7,8-dihidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-tiona, sustituidos en 1 o 2 y/o 3 y/o 5, por ejemplo, un compuesto de la fórmula III:



Fórmula III

en donde

(xiv) Q es C(=S), C(=N (R₂₀)) o CH₂;

5 (xv) L es un enlace sencillo, -N(H)-, -CH₂-;

(xvi) R₁ es H o alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo o etilo);

(xvii) R₄ es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, isopropilo) y R₂ y R₃ son, independientemente:

H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o isopropilo) opcionalmente sustituido con halo o hidroxi (p. ej., R₂ y R₃ son ambos metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxi etilo),

10 arilo

heteroarilo

(opcionalmente hetero)arilalcoxi,

(opcionalmente hetero)arilalquilo C₁₋₆, o

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

15 o

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

(xviii) R₅ es

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

D es alquilenos C₁₋₄ (p. ej., metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace sencillo, alquínico C₂₋₄ (p. ej., -C≡C-), arileno (p. ej., fenileno) o heteroarileno (p. ej., piridileno);

F es

25 H,

arilo (p. ej., fenilo),

heteroarilo (p. ej., piridilo, diazolilo, triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo),

halo (p. ej., F, Br, Cl),

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

30 -C(O)-R₁₅,

-N(R₁₆)(R₁₇),

-S(O)₂R₂₁ o

cicloalquilo C₃₋₇ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N u O (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (p. ej., pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo);

35

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

halo (p. ej., F, Cl o Br),

alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo),

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

5 alcoxi C₁₋₄ o

alquilo C₁₋₄ (p. ej., 5-metilpirid-2-ilo),

por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo sustituido con uno o más halos (p. ej., 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo), 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo),

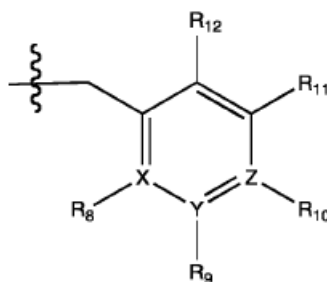
o F es arilo, por ejemplo, fenilo, sustituido con uno o más halos (p. ej., 4-fluorofenilo)

10 o F es un heterocicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆ (p. ej., 1-metilpirrolidin-3-ilo);

o

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

f) está unido a uno de los nitrógenos en la porción de pirazolo de la fórmula III y es un resto de la fórmula A



15

Fórmula A

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

halógeno,

20 alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₇,

heterocicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., pirrolidinilo o piperidinilo),

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

arilo (p. ej., fenilo),

25 heteroarilo (p. ej., piridilo (p. ej., pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazol-4-ilo)), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

arilcarbonilo (p. ej., benzoilo),

alquilsulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

heteroarilcarbonilo, o

30 alcoxicarbonilo;

en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halos (p. ej., F o Cl), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), -SH;

preferiblemente R_{10} es fenilo, piridilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido con los sustituyentes definidos previamente, por ejemplo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo

con la condición de que cuando X, Y o Z son nitrógeno, R_8 , R_9 o R_{10} , respectivamente, no están presentes;

(xix) R_6 es

- 5 H,
alquilo C_{1-4} ,
cicloalquilo C_{3-7} (p. ej., ciclopentilo),
arilo (p. ej., fenilo),
heteroarilo (p. ej., piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),
10 aril-alquilo C_{1-4} (p. ej., bencilo),
arilamino (p. ej., fenilamino),
heteroarilamino,
N,N-di-alquilamino C_{1-4} ,
N,N-diarilamino,
15 N-aril-N-(aril-alquil C_{1-4})amino (p. ej., N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino), o
-N(R_{18})(R_{19});

en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., F, Cl), hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , por ejemplo, R_6 es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo

(xx) $n = 0$ o 1 ;

- 20 (xxi) cuando $n = 1$, A es $-C(R_{13}R_{14})-$, en donde R_{13} y R_{14} , son, independientemente, H o alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)aril-alcoxi C_{1-4} , (opcionalmente hetero)aril-alquilo C_{1-4} o R_{13} o R_{14} pueden formar un puente con R_2 o R_4 ;

(xxii) R_{15} es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -OH o -O-alquilo C_{1-4} (p. ej., $-OCH_3$)

(xxiii) R_{16} y R_{17} son independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

- 25 (xxiv) R_{18} y R_{19} son independientemente

H,

alquilo C_{1-4} ,

cicloalquilo C_{3-8} ,

heterocicloalquilo C_{3-8} ,

- 30 arilo (p. ej., fenilo), o

heteroarilo

en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más

halo (p. ej., fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo),

hidroxilo (p. ej., hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo),

- 35 alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C_{1-6} ,

alcoxi C_{1-6} ,

arilo,

heteroarilo, o

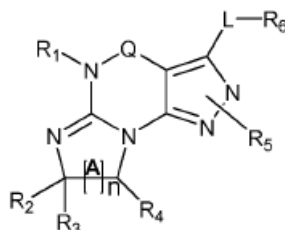
cicloalquilo C₃₋₈;

(xxv) R₂₀ es H, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo) o cicloalquilo C₃₋₇,

(xxvi) R₂₁ es alquilo C₁₋₆;

5 en forma libre o en forma de sal.

En otro aspecto más (no conforme a la invención) la divulgación proporciona también un compuesto de la fórmula IV:



Fórmula IV

en donde

10 (i) Q es C(=S), C(=N(R₂₀)) o CH₂;

(ii) L es un enlace sencillo, -N(H)-, -CH₂-;

(iii) R₁ es H o alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo o etilo);

15 (iv) R₄ es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, isopropilo) y R₂ y R₃ son, independientemente, H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o isopropilo) opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo (p. ej., R₂ y R₃ son ambos metilo, o R₂ es H y R₃ es metilo, etilo, isopropilo o hidroxietilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi, o (opcionalmente hetero)aril-alquilo C₁₋₆;

o

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

(v) R₅ es

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

D es alquileno C₁₋₄ (p. ej., metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

E es un enlace sencillo, alquilileno C₂₋₄ (p. ej., -C≡C-), arileno (p. ej., fenileno) o heteroarileno (p. ej., piridileno);

25 F es H, arilo (p. ej., fenilo), heteroarilo (p. ej., piridilo, diazolino, triazolilo, por ejemplo, pirid-2-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo), halo (p. ej., F, Br, Cl), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), -C(O)-R₁₅, -N(R₁₆)(R₁₇), S(O)₂R₂₁ o cicloalquilo C₃₋₇ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N u O (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo (p. ej., pirrolidin-3-ilo), tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo);

30 en donde D, E y F están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más:

halo (p. ej., F, Cl o Br),

alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo),

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

35 por ejemplo, F es heteroarilo, por ejemplo, piridilo sustituido con uno o más halos (p. ej., 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo), 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo C₁₋₄ (p. ej., 5-metilpirid-2-ilo),

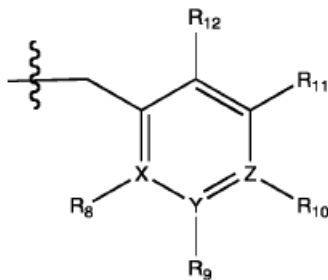
o F es arilo, por ejemplo, fenilo, sustituido con uno o más halos (p. ej., 4-fluorofenilo)

o F es un heterocicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₆ (p. ej., 1-metilpirrolidin-3-ilo);

o

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

5 c) está unido a uno de los nitrógenos en la porción de pirazolo de la fórmula IV y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

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

10 halógeno

alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₇,

haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo),

arilo (p. ej., fenilo),

15 heteroarilo (p. ej., piridilo (p. ej., pirid-2-ilo), o

tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo,

arilcarbonilo (p. ej., benzoilo),

alquilsulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

eteroarilcarbonilo, o

20 alcóxicarbonilo;

con la condición de que cuando X, Y o Z son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes;

(vi) R₆ es

H,

alquilo C₁₋₄,

25 cicloalquilo C₃₋₇ (p. ej., ciclopentilo),

arilo (p. ej., fenilo),

heteroarilo (p. ej., piridilo, por ejemplo, pirid-4-ilo),

aril-alquilo C₁₋₄ (p. ej., bencilo),

arilamino (p. ej., fenilamino),

30 heteroarilamino,

N,N-di-alquilamino C₁₋₄,

N,N-diarilamino,

N-aril-N- (aril-alquilo C₁₋₄)amino (p. ej., N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetilo)amino), o

-N (R₁₈) (R₁₉);

en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., F, Cl), hidroxilo o alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, R₆ es 4-hidroxifenilo o 4-fluorofenilo,

5 (vii) n = 0 o 1;

(viii) cuando n = 1, A es -C(R₁₃R₁₄)-, en donde R₁₃ y R₁₄, son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)aril-alcoxi C₁₋₄ o (opcionalmente hetero)aril-alquilo C₁₋₄;

(ix) R₁₅ es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH o -O-alquilo C₁₋₄ (p. ej., -OCH₃)

(x) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H o alquilo C₁₋₄;

10 (xi) R₁₈ y R₁₉ son independientemente H, alquilo C₁₋₄ o arilo (p. ej., fenilo) en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo) o hidroxilo (p. ej., hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo)

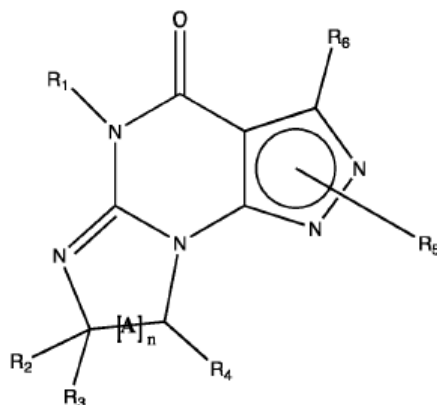
(xii) R₂₀ es H, alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo) o cicloalquilo C₃₋₇,

(xiii) R₂₁ es alquilo C₁₋₆;

15 en forma libre o en forma de sal.

Todavía en otro aspecto más (no conforme a la invención) la invenciónj establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis que se describen en la presente memoria se seleccionan de cualquiera de las publicaciones y aplicaciones del mismo solicitante: US 2008-0188492 A1, US 2010-0173878 A1, US 2010-0273754 A1, US 2010-0273753 A1, WO 2010/065153, WO 2010/065151, WO 2010/065149, WO 2010/065147, WO 2010/065152, WO 2011/153129, WO 2011/133224, WO 2011/153135, WO 2011/153136, WO 2011/153138, US Ser. No. 12/064,599, US Ser. No. 12/514,712, US Ser. No. 12/517,945, US Ser. No. 13/203,365, US Ser. No. 13/319,807, US Ser. No. 13/500,941 y US Ser. 14/209,258.

20 Todavía en otro aspecto más (no conforme a la invención) la divulgación establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son compuestos de la fórmula V:



Fórmula V

en donde

(i) R₁ es H o alquilo C₁₋₄ (p. ej., metilo);

30 (ii) R₄ es H o alquilo C₁₋₄ y R₂ y R₃ son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄ (p. ej., R₂ y R₃ son ambos metilo, o R₂ es H y R₃ es isopropilo), arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi o (opcionalmente hetero)arilalquilo;

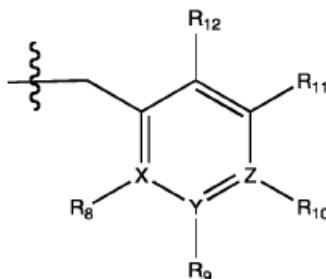
o

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

(iii) R_5 es un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo

o

R_5 está unido a uno de los nitrógenos en la porción de pirazolo de la fórmula V y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

en donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R_8 , R_9 , R_{11} y R_{12} son independientemente H o halógeno (p. ej., Cl o F), y R_{10} es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo (p. ej., trifluorometilo), arilo (p. ej., fenilo), heteroarilo (p. ej., piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo), o tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, arilcarbonilo (p. ej., benzoilo), alquilsulfonilo (p. ej., metilsulfonilo), heteroarilcarbonilo o alcocarbonilo; con la condición de que cuando X, Y o Z son nitrógeno, R_8 , R_9 o R_{10} , respectivamente, no están presentes; y

(iv) R_6 es H, alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (p. ej., bencilo), arilamino (p. ej., fenilamino), heteroarilamino, N,N-dialquilamino, N,N-diarilamino o N-aril-N-(arilalquil)amino (p. ej., N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amino); y

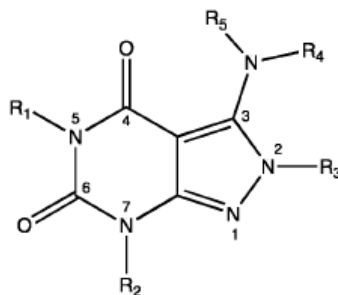
(v) $n = 0$ o 1 ;

(vi) cuando $n = 1$, A es $-C(R_{13}R_{14})-$

en donde R_{13} y R_{14} son, independientemente, H o alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, (opcionalmente hetero)arilalcoxi o (opcionalmente hetero)arilalquilo;

en forma libre, o en forma de sal o de profármaco, incluyendo sus enantiómeros, diastereoisómeros y racematos.

En un aspecto (no conforme a la invención) la divulgación establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son compuestos de la fórmula VI:



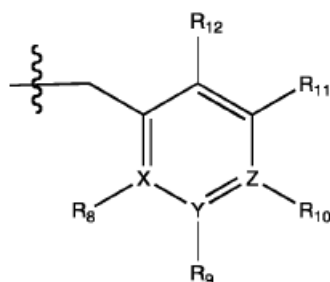
Fórmula VI

en donde:

(i) R_1 es H o alquilo;

(ii) R_2 es H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o alcoxiarilalquilo;

(iii) R_3 es heteroarilmetilo o fórmula A



Fórmula A

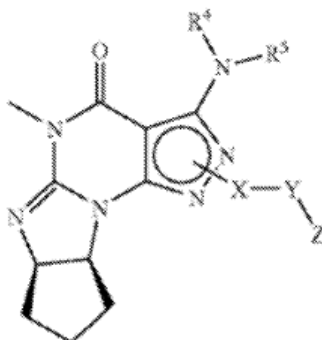
en donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno; y R₁₀ es halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil-sulfonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo o aminocarbonilo;

(iv) R₄ es arilo o heteroarilo; y

(v) R₅ es H, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, p-bencilarilo;

con la condición de que cuando X, Y o X son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes; en donde "alq" o "alquilo" se refiere a alquilo C₁₋₆ y "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C₃₋₆, en forma libre, en forma de sal o en forma de profármaco éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable.

La invención establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son compuestos de la fórmula VII:



Fórmula VII

(i) X es alquilenos C₁₋₆ (p. ej., metileno, etileno o prop-2-in-1-ileno);

(ii) Y es un enlace sencillo, alquinileno (p. ej., -C≡C-), arileno (p. ej., fenileno) o heteroarileno (p. ej., piridileno);

(iii) Z es H, arilo (p. ej., fenilo), heteroarilo (p. ej., piridilo, por ejemplo, pirid-2-ilo), halo (p. ej., F, Br, Cl), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo), -C(O)-R₁, -N(R₂)(R₃), o cicloalquilo C₃₋₇ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N u O (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, o morfolinilo);

(iv) R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OH o -O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., -OCH₃);

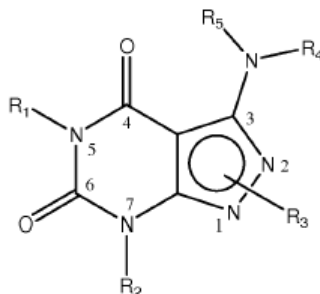
(v) R₂ y R₃ son independientemente H o alquilo C₁₋₆;

(vi) R₄ y R₅ son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o arilo (p. ej., fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., fluorofenilo, por ejemplo, 4-fluorofenilo), hidroxilo (p. ej., hidroxifenilo, por ejemplo, 4-hidroxifenilo o 2-hidroxifenilo) o alcoxi C₁₋₆;

(vii) en donde X, Y y Z están independientemente y opcionalmente sustituidos con uno o más halos (p. ej., F, Cl o Br), alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo), por ejemplo, Z es heteroarilo, p. ej. piridilo sustituido con uno o más halos (p. ej., 6-fluoropirid-2-ilo, 5-fluoropirid-2-ilo, 6-fluoropirid-2-ilo, 3-fluoropirid-2-ilo, 4-fluoropirid-2-ilo, 4,6-dicloropirid-2-ilo), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., 5-trifluorometilpirid-2-ilo) o alquilo C₁₋₆ (p. ej., 5-metilpirid-2-ilo), o Z es arilo, por ejemplo, fenilo, sustituido con uno o más halos (p. ej., 4-fluorofenilo),

en forma libre, o en forma de sal.

En un aspecto (no conforme a la invención) la divulgación establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son compuestos de la fórmula VIII:



Fórmula VIII

en donde

(i) R_1 es H o alquilo C_{1-6} ;

(ii) R_2 es

H,

alquilo C_{1-6} ,

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno o más amino,

heterocicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,

cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C_{1-6} ,

alquilamino C_{0-6} alquilo C_{0-6} ,

hidroxialquilo C_{1-6} ,

aril-alquilo C_{0-6} ,

heteroarilalquilo,

alcoxi C_{1-6} aril-alquilo C_{1-6} , o

-G-J en donde:

G es un enlace sencillo o alquileo;

J es cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo;

(iii) R_3 es

a) -D-E-F en donde

1. D es un enlace sencillo, alquileo C_{1-6} o aril-alquileo C_{1-6} ;

2. E es un alquileo C_{1-6} , arileno, alquil C_{1-6} -arileno, amino-alquileo C_{1-6} - o amino; y

3. F es heterocicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

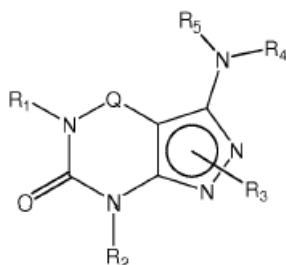
(iv) R_4 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ; heteroarilo; o heterocicloalquilo C_{3-6} ; y

(v) R_5 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo, arilo o p-bencilarilo;

en donde "alq", "alquilo", "haloalquilo" o "alcoxi" se refieren a alquilo C_{1-6} y "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C_{3-8} ;

en forma libre o en forma de sal.

En un aspecto (no conforme a la invención) la divulgación establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son compuestos de la fórmula IX:



Fórmula IX

5 en donde

(i) Q es -C(=S)-, -C(=N(R₆))- o -C(R₁₄)(R₁₅)-;

(ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o etilo);

(iii) R₂ es

H,

10 alquilo C₁₋₆ (p. ej., isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo o 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., fluoro) o hidroxilo (p. ej., hidroxilo-alquilo C₁₋₆, por ejemplo 1-hidroxiprop-2-ilo o 3-hidroxio-2-metilpropilo),

haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo),

N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., 2-(dimetilamino)etilo o 2-aminopropilo),

15 aril-alquilo C₀₋₆ (p. ej., fenilo o bencilo), en donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, por ejemplo, alcoxi C₁₋₆-arilalquilo C₁₋₆ (p. ej., 4-metoxibencilo),

heteroaril-alquilo C₀₋₆ (p. ej., piridinilmetilo), en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆ (p. ej., alcoxi C₁₋₆-heteroaril-alquilo C₁₋₆);

20 -G-J en donde G es un enlace sencillo o alquileo C₁₋₆ (p. ej., metileno) y J es cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., oxetan-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo) en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos C₁₋₆ o amino, por ejemplo,

-alquil C₀₋₄ -cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., -alquil C₀₋₄-ciclopentilo, -alquil C₀₋₄-ciclohexilo o -alquil C₀₋₄-ciclopropilo), en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₆ o amino (por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo),

25 -alquil C₀₋₄-heterocicloalquilo (p. ej., -alquil C₀₋₄-pirrolidinilo, por ejemplo, -alquil C₀₋₄-pirrolidin-3-ilo) en donde dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-il-metilo o 1-metil-pirrolidin-3-il-metilo);

(iv) R₃ es

1) -D-E-F en donde:

30 D es un enlace sencillo, alquileo C₁₋₆ (p. ej., metileno) o aril-alquileo C₁₋₆ (p. ej., bencileno o -CH₂C₆H₄-);

E es

un enlace sencillo,

alquileo C₁₋₄ (p. ej., metileno, etinileno, prop-2-in-1-ileno),

35 alquil C₀₋₄-arileno (p. ej., fenileno o -C₆H₄-, -bencileno- o -CH₂C₆H₄-), en donde el grupo arileno está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., Cl o F),

heteroarileno (p. ej., piridinileno o pirimidinileno),

amino-alquileo C₁₋₆ (p. ej., -CH₂N(H)-),

amino (p. ej., -N(H)-);

cicloalquileo C₃₋₈ que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N u O (p. ej., piperidinileno),

F es

5 H,

halo (p. ej., F, Br, Cl),

alquilo C₁₋₆ (p. ej., isopropilo o isobutilo),

haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo),

arilo (p. ej., fenilo),

10 cicloalquilo C₃₋₈ que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de un grupo que consiste en N, S u O (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo), y opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₆ (p. ej., 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,

15 heteroarilo (p. ej., piridilo (por ejemplo, pirid-2-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (p. ej., pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo)), triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-5-ilo), alquiloxadiazolilo (p. ej., 5-metil-1,2,4-oxadiazol), en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₆, halo (p. ej., fluoro) o haloalquilo C₁₋₆;

alcoxi C₁₋₆,

20 -O-haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., -O-CF₃),

alquilsulfonilo C₁₋₆ (p. ej., metilsulfonilo o -S(O)₂CH₃),

-C(O)-R₁₃, en donde R₁₃ es -N(R₁₄)(R₁₅), alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), -O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., -OCH₃), haloalquilo C₁₋₆ (trifluorometilo), arilo (p. ej., fenilo), o heteroarilo;

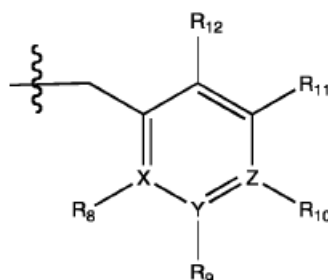
-N(R₁₄)(R₁₅);

25 o

2) un heteroaril-alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, sustituido con halo-alquilo C₁₋₆;

o

3) está unido a uno de los nitrógenos en la porción pirazolo de la fórmula I y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

30

en donde:

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

R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (p. ej., Cl o F); y

R₁₀ es

35 halógeno (p. ej., fluoro o cloro),

alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₈,

hetero-cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., pirrolidinilo o piperidinilo),

haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo),

5 arilo (p. ej., fenilo) o heteroarilo (p. ej., piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o p. ej., tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-5-ilo), alquinoxadiazolilo (p. ej., 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (p. ej., pirazol-1-ilo),

10 en donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₆ (p. ej., metilo), halógeno (p. ej., cloro o fluoro), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo), hidroxilo, carboxi, -SH, o un arilo o heteroarilo adicional (p. ej., bifenilo o piridilfenilo),

alquil C₁₋₆-sulfonilo (p. ej., metil-sulfonilo),

arilcarbonilo (p. ej., benzoilo),

heteroarilcarbonilo,

alcoxi C₁₋₆ carbonilo (p. ej., metoxycarbonilo),

15 aminocarbonilo,

-N(R₁₄)(R₁₅);

preferiblemente, R₁₀ es fenilo, piridilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido con los sustituyentes definidos previamente, por ejemplo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo;

con la condición de que cuando X, Y o X son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes;

20 (v) R₄ y R₅ son independientemente:

H,

alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo, isopropilo, isobutilo, n-propilo),

cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopentilo o ciclohexilo),

25 heterocicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-3-ilo o pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo), morfolinilo),

alquil C₀₋₆ arilo (p. ej., fenilo o bencilo) o

alquil C₀₋₆ heteroarilo (p. ej., pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo)

en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., 4-fluorofenilo), hidroxilo (p. ej., 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ u otro grupo arilo (p. ej., bifenil-4-ilmetilo);

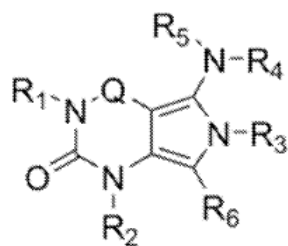
30 (vi) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o etilo) o cicloalquilo C₃₋₈;

(vii) R₁₄ y R₁₅ son independientemente H o alquilo C₁₋₆,

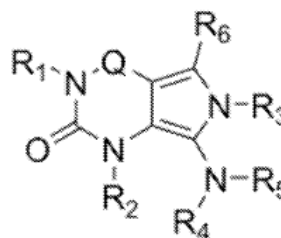
en forma libre o en forma de sal.

En un aspecto (no conforme a la invención) la divulgación establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son de la fórmula X, p. ej.:

35



Fórmula XA



Fórmula XB

en donde

- 5 (i) Q es -C(=S)-, -C(=O)-, -C(=N(R₇))- o -C(R₁₄)(R₁₅)-;
- (ii) R₁ es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o etilo);
- (iii) R₂ es H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., isopropilo, isobutilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., fluoro) o hidroxilo (p. ej., 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxipropan-2-ilo), por ejemplo, R₂ puede ser un trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo, N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., 2-(dimetilamino)etilo o 2-aminopropilo), aril-alquilo C₁₋₆ (p. ej., fenilo o bencilo), heteroaril-alquilo C₁₋₆ (p. ej., piridinilmetilo), alcoxi C₁₋₆-arilalquilo C₁₋₆ (p. ej., 4-metoxibencilo); -G-J en donde:

G es un enlace sencillo o alquileno (p. ej., metileno); J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (p. ej., oxetan-2-ilo, pirrolin-3-ilo, pirrolin-2-ilo) opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₆ (p. ej., (1-metilpirrolidin-2-ilo)), amino (p. ej., -NH₂), por ejemplo, -G-J puede ser -alquilo C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo) opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₆, amino (p. ej., -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo, en donde dicho cicloalquilo opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N y O (p. ej., pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo o pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-il-metilo o 1-metil-pirrolidin-3-il-metilo);

- (iv) R₃ es

- 1) -D-E-F en donde:

D es un enlace sencillo, alquileno C₁₋₆ (p. ej., metileno) o arilalquileno

(p. ej., p-bencileno o -CH₂C₆H₄-);

E es un enlace sencillo,

alquileno C₁₋₆ (p. ej., metileno) alquilileno C₂₋₆ (p. ej., etilileno, prop-2-in-1-ileno), etinileno, prop-2-in-1-ileno), -alquil C₀₋₄ arileno (p. ej., fenileno o C₆H₄-, bencileno o CH₂C₆H₄-), en donde el grupo arileno está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., Cl o F), heteroarileno (p. ej., piridinileno o pirimidinileno), amino alquileno C₁₋₆ (por ejemplo, -CH₂N(H)-), amino (p. ej., -N(H)-);

cicloalquileno C₃₋₈ que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N u O (p. ej., piperidinileno),

F es

H,

halo (p. ej., F, Br, Cl), alquilo C₁₋₆ (p. ej., isopropilo o isobutilo), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo),

arilo (p. ej., fenilo),

cicloalquilo C₃₋₈ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N u O (p. ej., ciclopentilo, N-ciclohexilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo o morfolinilo), dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (p. ej., 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, (p. ej., piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (p. ej., pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo) o imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 4-metilimidazolilo, 1-metilimidazol-2-ilo), triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (p. ej., 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (p. ej., pirazol-1-ilo), en donde dicho

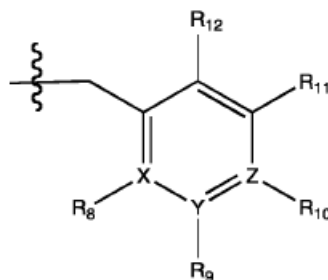
heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., fluoro) o halo-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, 6-fluoropirid-2-ilo; amino (p. ej., -NH₂), alcoxi C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., -O-CF₃), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo o -S(O)₂CH₃),

-C(O)-R₁₃,

5 -N(R₁₄)(R₁₅); o

2) un heteroarilalquilo sustituido, por ejemplo, sustituido con haloalquilo; o

3) está unido al nitrógeno en la porción pirrolo de la fórmula I y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

10 en donde X, Y y Z son, independientemente, N o C, y R₈, R₉, R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (p. ej., Cl o F); y R₁₀ es halógeno, alquilo C₁₋₆,

15 alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi), cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., pirrolidinilo) haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo), arilo (p. ej., fenilo), heteroarilo (p. ej., piridilo, (por ejemplo, piridilo-2-ilo) o, p. ej., tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo (p. ej., imidazolilo o pirazolilo), triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (p. ej., 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (p. ej., pirazol-1-ilo), alquil C₁₋₆-sulfonilo (p. ej., metil-sulfonilo), arilcarbonilo (p. ej., benzilo), heteroarilcarbonilo,

20 alcoxycarbonilo (p. ej., metoxycarbonilo), aminocarbonilo; en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C₁₋₆ (p. ej., metilo), halógeno (p. ej., cloro o fluoro), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo), hidroxilo, carboxi, -SH, o un arilo o heteroarilo adicional (p. ej., bifenilo o piridilfenilo), preferiblemente R₁₀ es fenilo o piridilo, por ejemplo, 2-piridilo opcionalmente sustituido con los sustituyentes definidos previamente;

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 (p. ej., metilo, isopropilo),

25 cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopentilo), heterocicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., pirrolidin-3-ilo), arilo (p. ej., fenilo) o heteroarilo (p. ej., pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., 4-fluorofenilo), hidroxilo (p. ej., 4-hidroxifenilo), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ u otro grupo arilo (p. ej., bifenil-4-ilmetilo);

(vi) R₆ es H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ariloxi, -N(R₁₆)(R₁₇), oxo (p. ej., = O), o cicloalquilo C₃₋₈;

30 (vii) R₇ es H, alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo) o cicloalquilo C₃₋₈ en donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más oxo (p. ej., 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo);

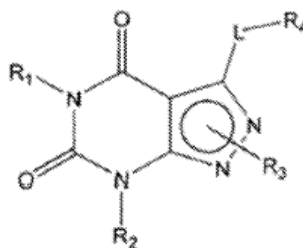
(viii) R₁₃ es -N(R₁₄)(R₁₅), alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), -O-alquilo C₁₋₆ (p. ej., -OCH₃), haloalquilo C₁₋₆ (trifluorometilo), arilo (p. ej., fenilo), o heteroarilo; y

(ix) R₁₄ y R₁₅ son independientemente H o alquilo C₁₋₆;

35 (x) R₁₆ y R₁₇ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, arilo (p. ej., fenilo), heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., fluoro), alcoxi C₁₋₆ (p. ej., metoxi);

en forma libre o en forma de sal.

En un aspecto (no conforme a la invención) la divulgación establece que los inhibidores de la PDE1 para uso en los métodos de tratamiento y profilaxis descritos en la presente memoria son de la fórmula XI:



Fórmula XI

en donde

(i) L es S, SO o SO₂;

5 (ii) R₂ es H o alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo o etilo);

(iii) R₂ es

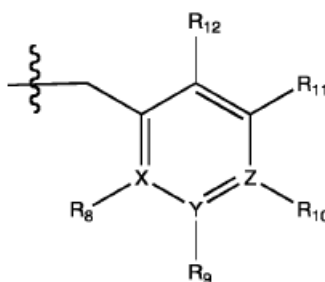
H,

10 alquilo C₁₋₆ (p. ej., isopropilo, isobutilo, neopentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo) en donde dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., fluoro) o hidroxilo (p. ej., 1-hidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxio-2-metilpropilo), -alquil C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con uno o más amino (p. ej., -NH₂), por ejemplo, 2-aminociclopentilo o 2-aminociclohexilo), en donde dicho cicloalquilo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N y O y está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (p. ej., 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-il-metilo o 1-metil-pirrolidin-3-il-metilo), heterocicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., pirrolidinilo, por ejemplo, pirrolidin-3-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (p. ej., metilo), por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ (p. ej., ciclopropilmetilo), haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo), -N(R₁₄)(R₁₅)-alquilo C₁₋₆ (p. ej., 2-(dimetilamino)etilo, 2-aminopropilo), hidroxio-alquilo C₁₋₆ (p. ej., 3-hidroxio-2-metilpropilo, 1-hidroxio-prop-2-ilo), aril-alquilo C₀₋₆ (p. ej., bencilo), heteroarilalquilo C₁₋₆ (p. ej., piridinilmetilo), alcoxi C₁₋₆ aril-alquilo C₁₋₆ (p. ej., 4-metoxibencilo); -G-J en donde:

20 G es un enlace sencillo o alquileo (p. ej., metileno);

J es cicloalquilo o heterocicloalquilo (p. ej., oxetan-2-ilo, pirrolin-3-ilo, pirrolin-2-ilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (p. ej., (1-metilpirrolidin-2-ilo));

(iv) R₃ está unido a uno de los nitrógenos en la porción de pirazolo de la fórmula I y es un resto de la fórmula A



Fórmula A

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

30 R₁₁ y R₁₂ son independientemente H o halógeno (p. ej., Cl o F); y R₁₀ es halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₃₋₈ (p. ej., pirrolidinilo o piperidinilo) haloalquilo C₁₋₆ (p. ej., trifluorometilo), arilo (p. ej., fenilo), heteroarilo (p. ej., piridilo, (por ejemplo, pirid-2-ilo) o p. ej., tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo), diazolilo, triazolilo (p. ej., 1,2,4-triazol-1-ilo), tetrazolilo (p. ej., tetrazol-5-ilo), alcoxadiazolilo (p. ej., 5-metil-1,2,4-oxadiazol), pirazolilo (p. ej., pirazol-1-ilo), alquil sulfonilo (p. ej., metilsulfonilo),

35 arilcarbonilo (p. ej., benzilo) o heteroarilcarbonilo, alcoxycarbonilo (p. ej., metoxycarbonilo), aminocarbonilo; preferiblemente fenilo, piridilo, por ejemplo, 2-piridilo, piperidinilo o pirrolidinilo; en donde el arilo, heteroaril-cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halos (p. ej., F o Cl), alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ (p. ej., trifluorometilo), y/o -SH, con la condición de que cuando X, Y o X son nitrógeno, R₈, R₉ o R₁₀, respectivamente, no están presentes;

(v) R_4 es

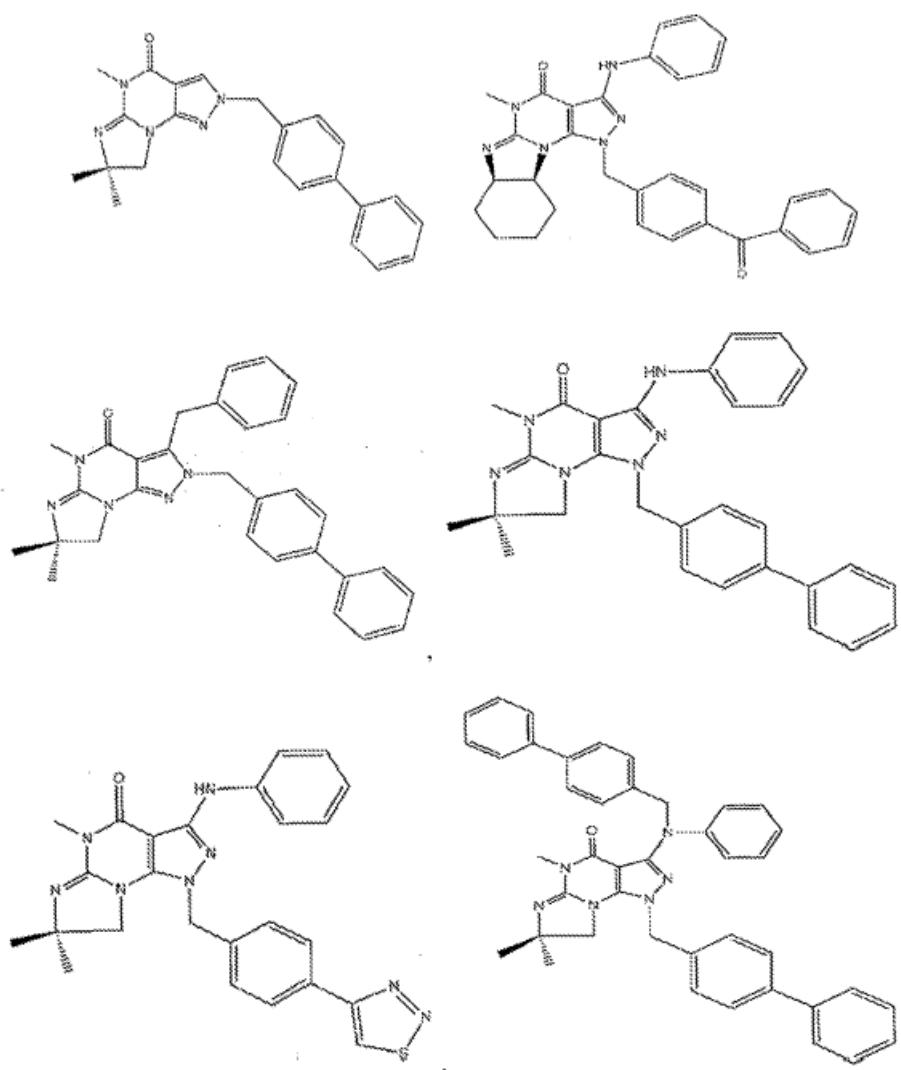
H, alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo, isopropilo),

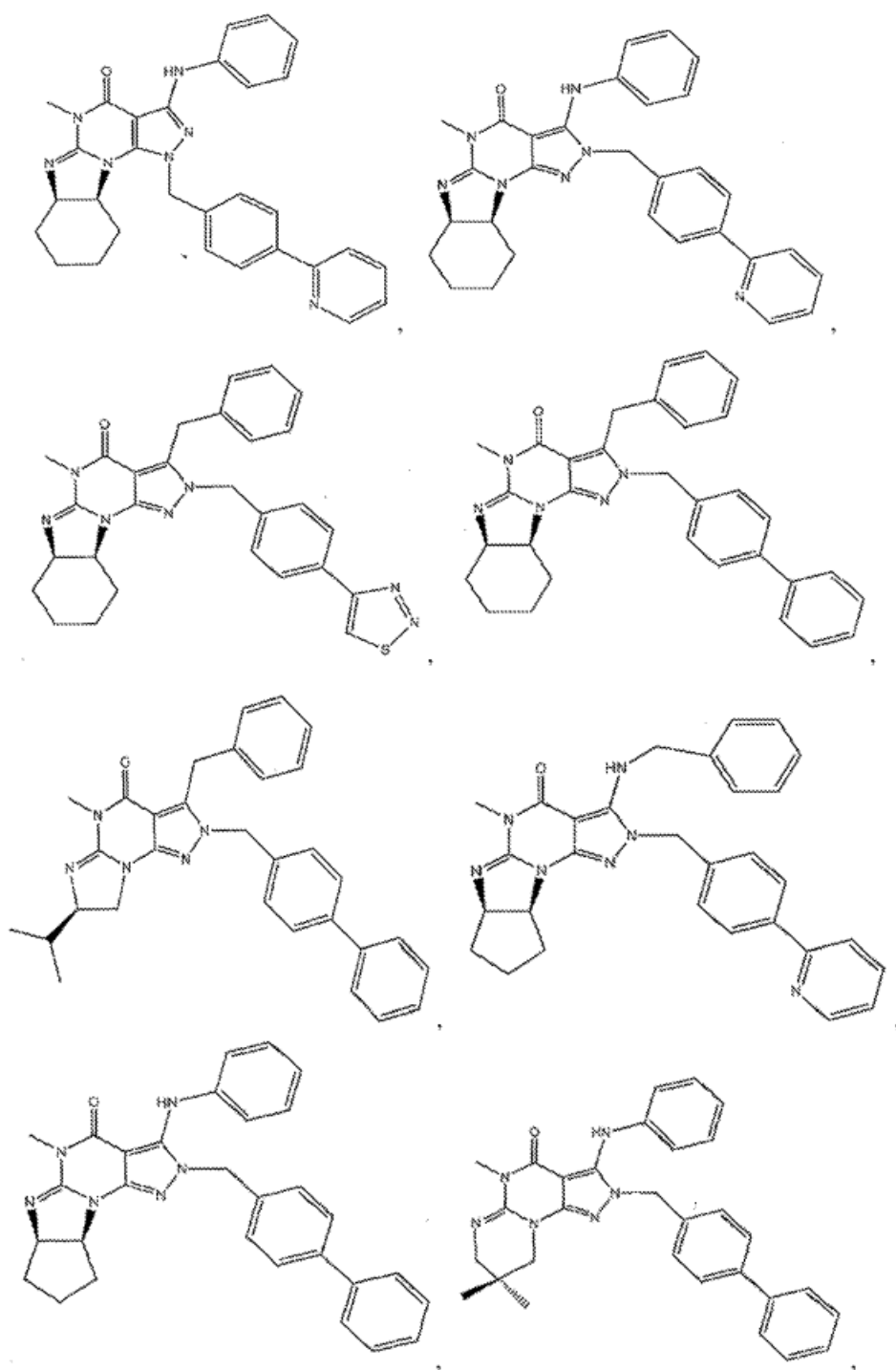
cicloalquilo C_{3-8} (p. ej., ciclopentilo), heterocicloalquilo C_{3-8} (p. ej., pirrolidin-3-ilo), arilo (p. ej., fenilo) o heteroarilo (p. ej., pirid-4-ilo, pirid-2-ilo o pirazol-3-ilo) en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo (p. ej., 4-fluorofenilo), hidroxilo (p. ej., 4-hidroxifenilo), alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} u otro grupo arilo (p. ej., bifenil-4-ilmetilo);

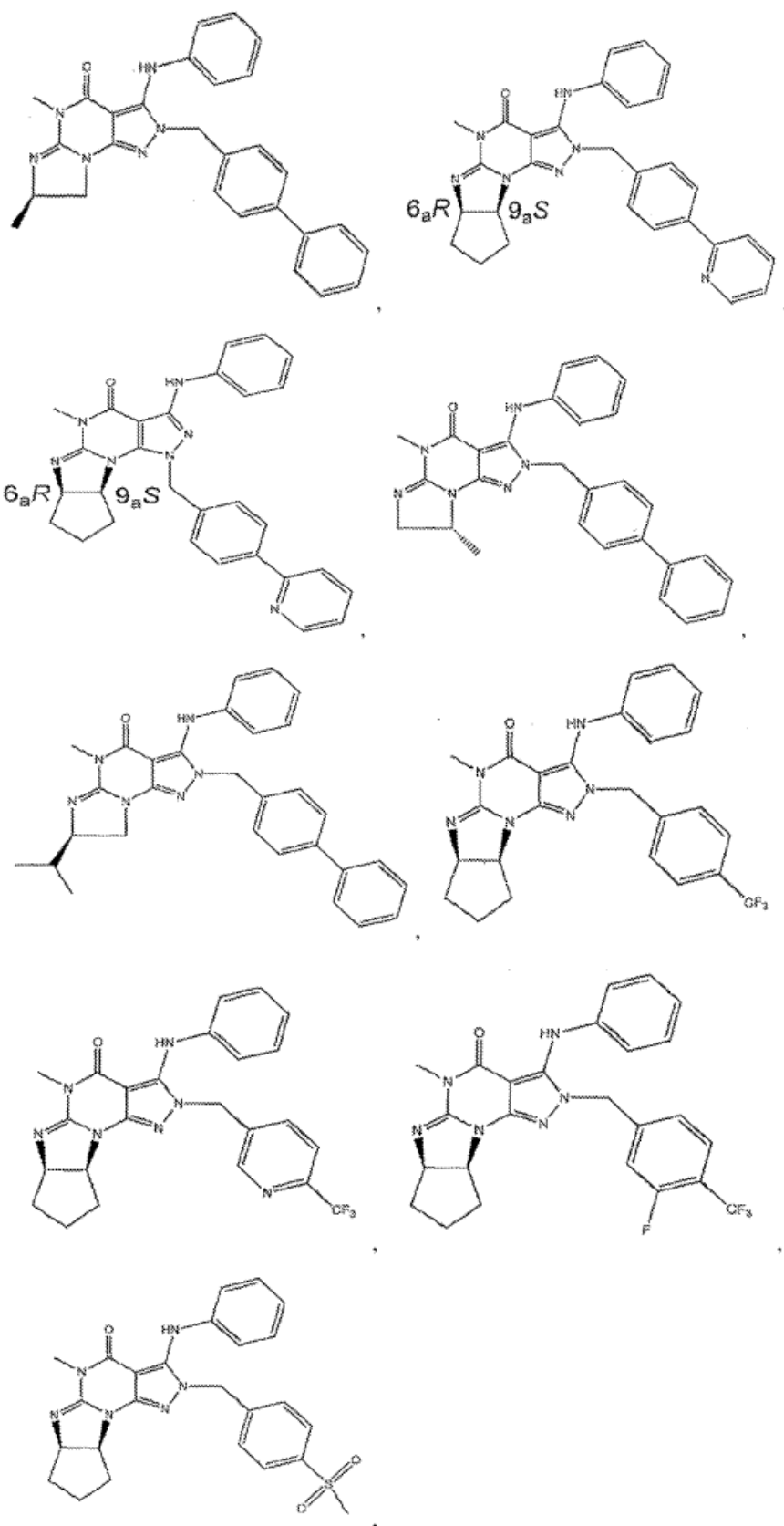
(vi) R_{14} y R_{15} son independientemente H o alquilo C_{1-6} ,

en forma libre o en forma de sal.

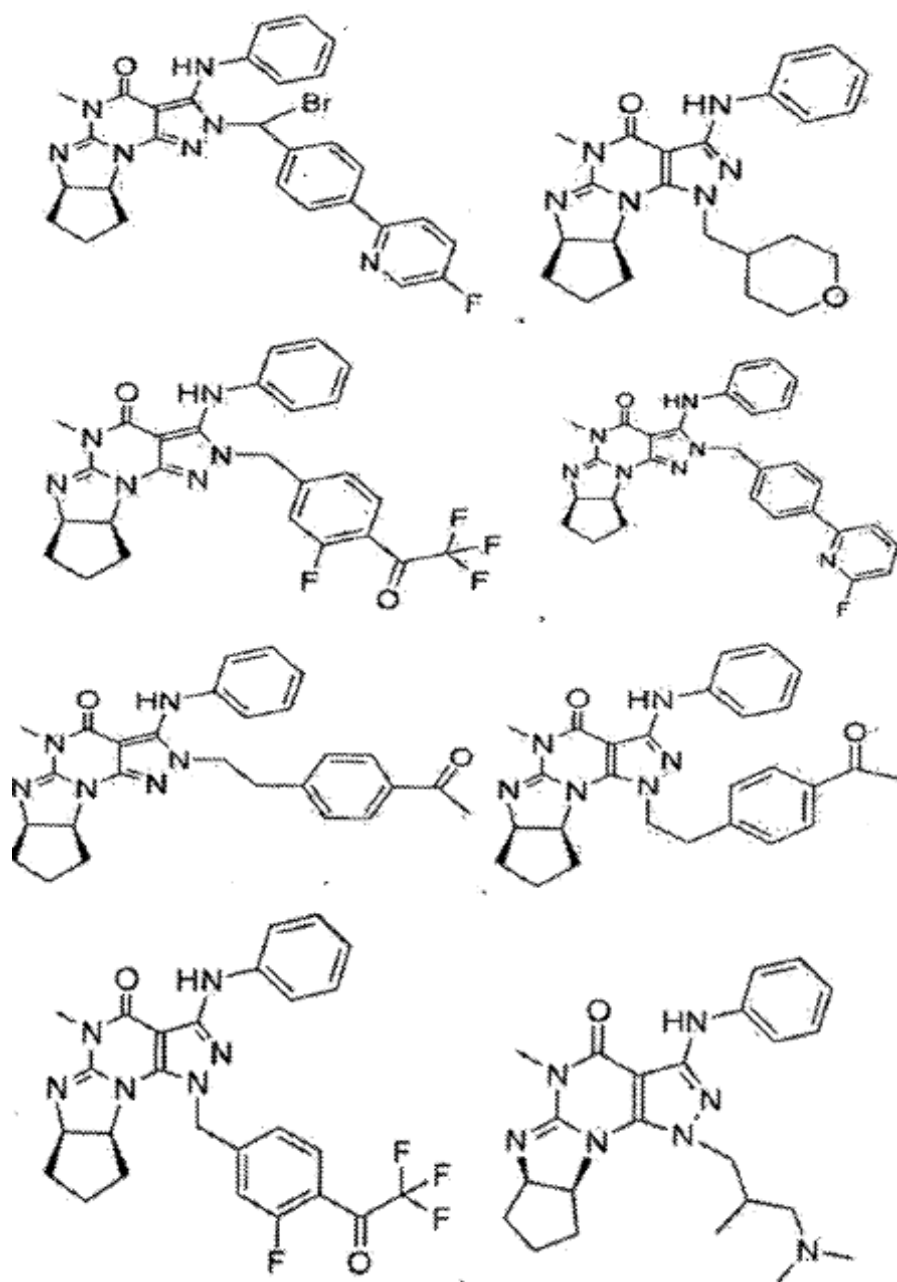
La divulgación proporciona además el uso de inhibidores de la PDE1 de cualquiera de las fórmulas anteriores (p. ej., Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI), en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de los siguientes (de los cuales solamente los compuestos que se ajustan a la fórmula VII son conformes a la invención):

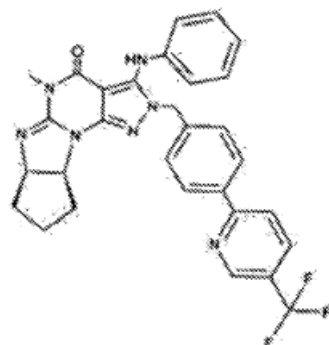
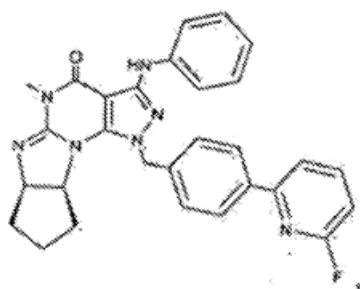
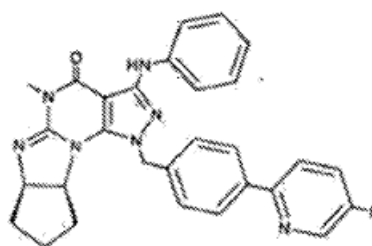
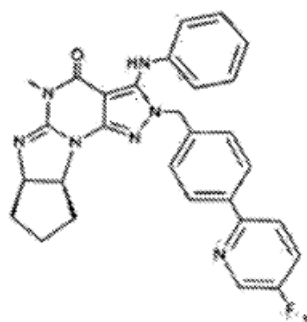
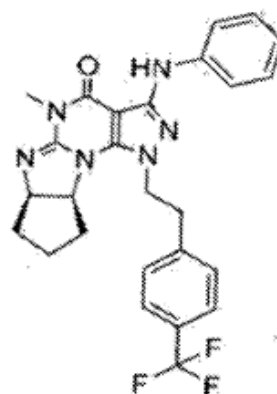
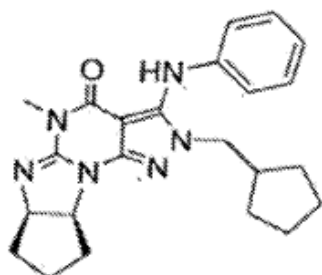
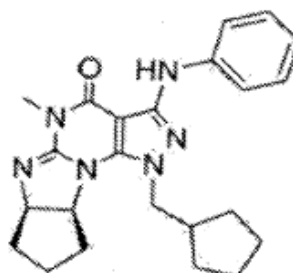
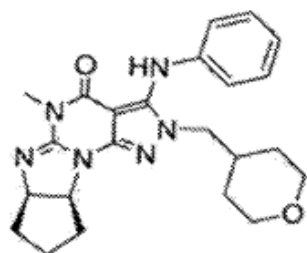
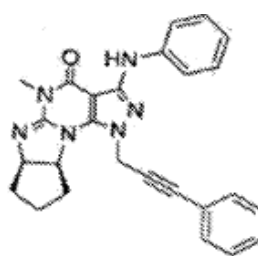
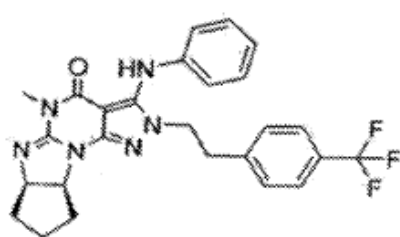


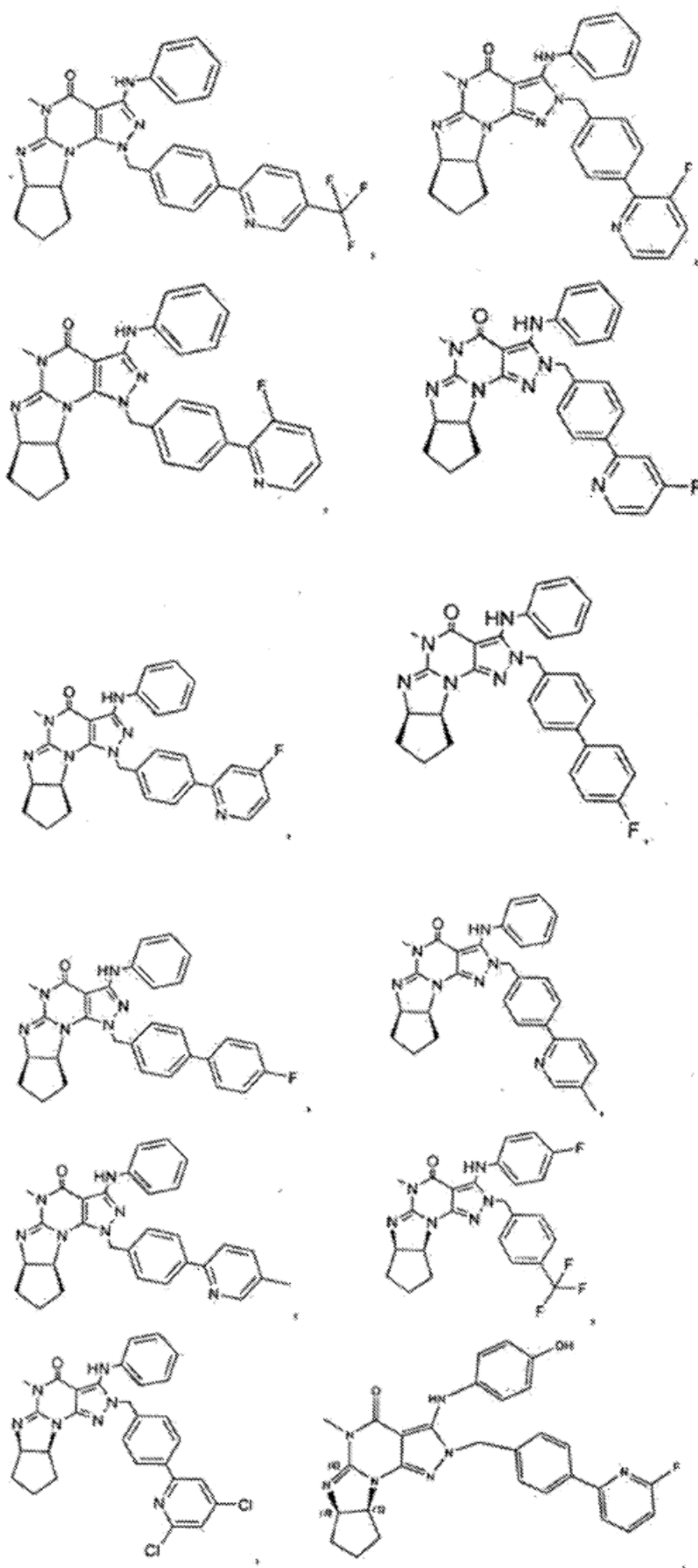


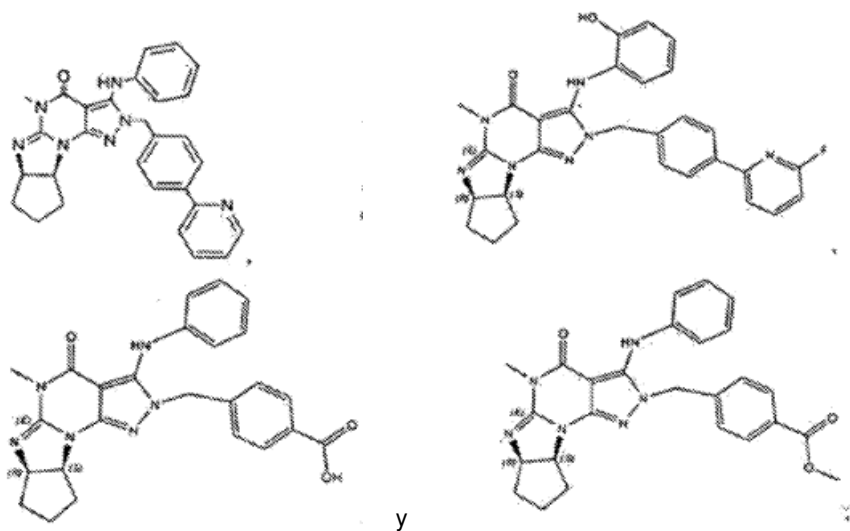


La invención proporciona además el uso de inhibidores de la PDE1 de la fórmula VII como se define en las reivindicaciones, en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de los siguientes:

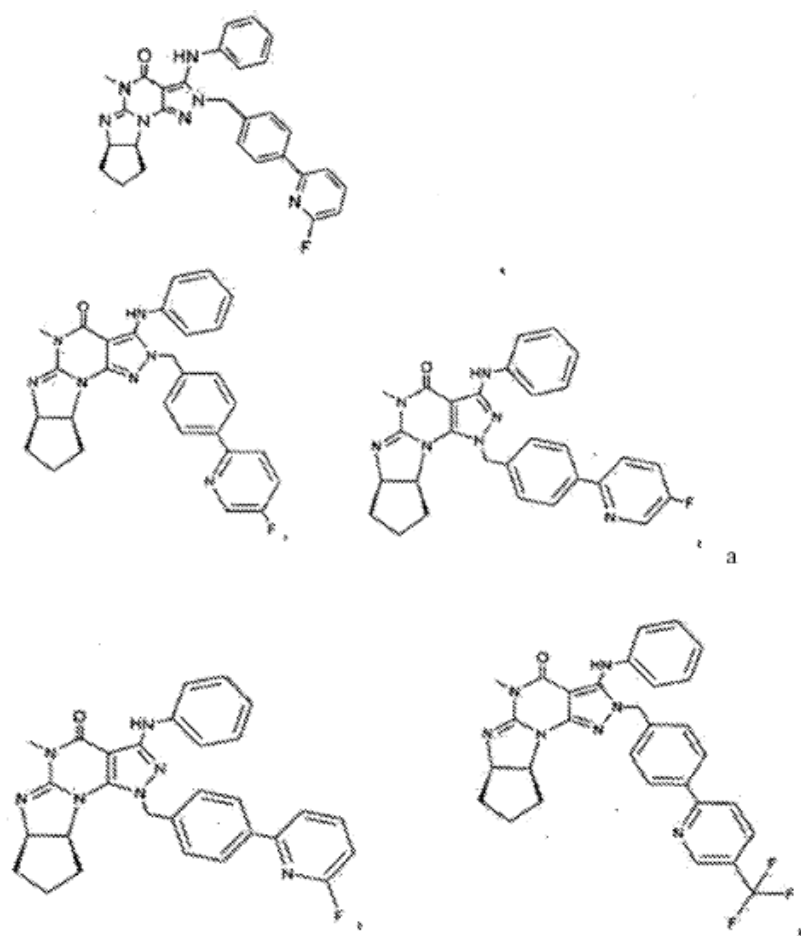


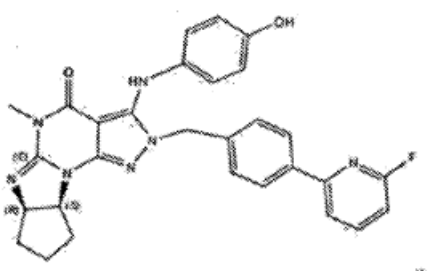
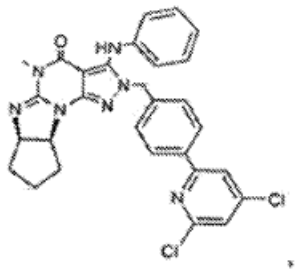
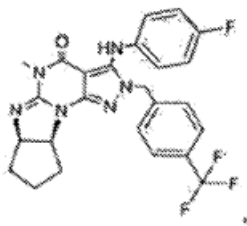
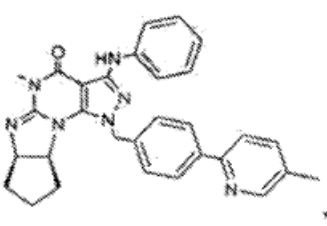
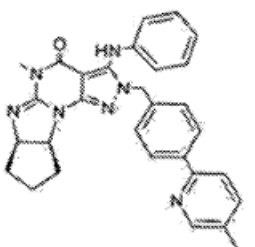
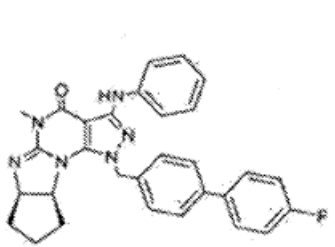
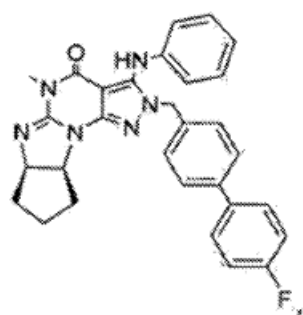
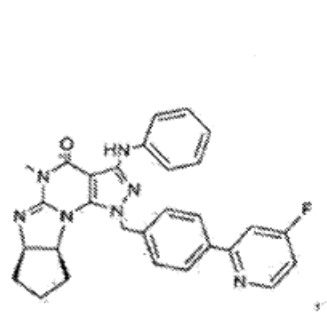
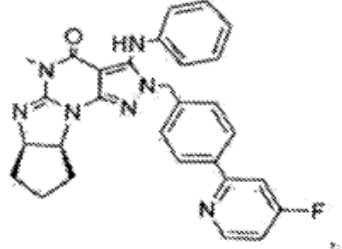
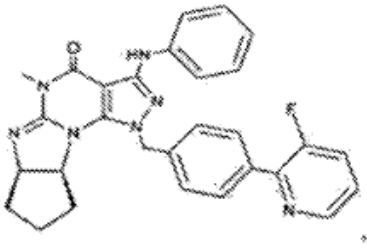
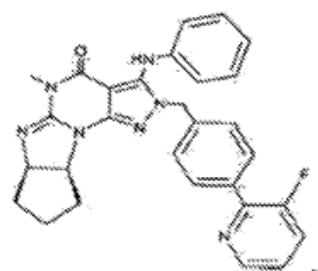
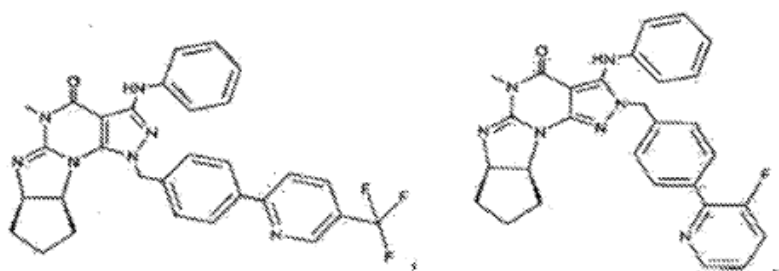


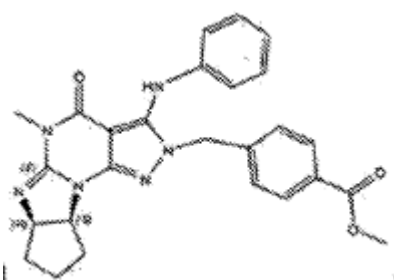
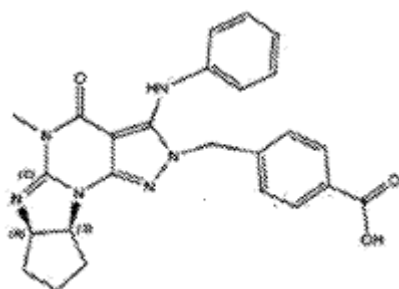
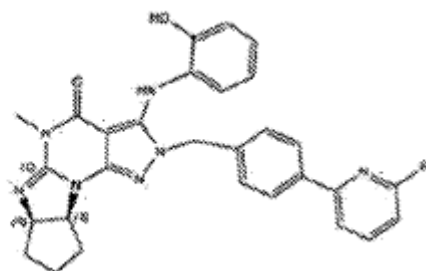
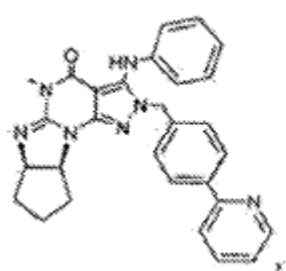




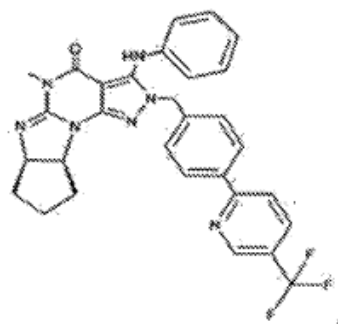
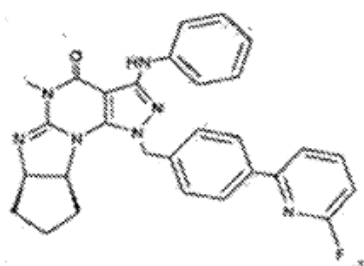
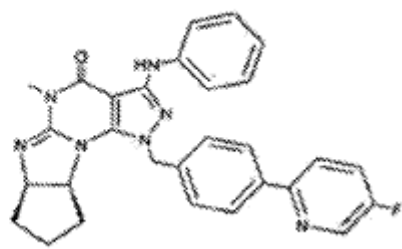
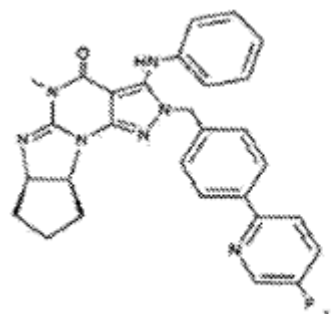
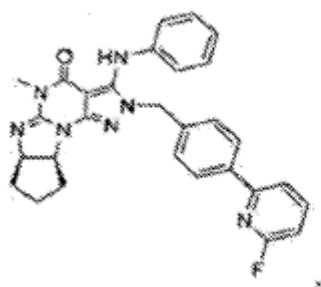
En otra realización más, la invención proporciona además el uso de inhibidores de la PDE1 de la fórmula VII, en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de los siguientes:

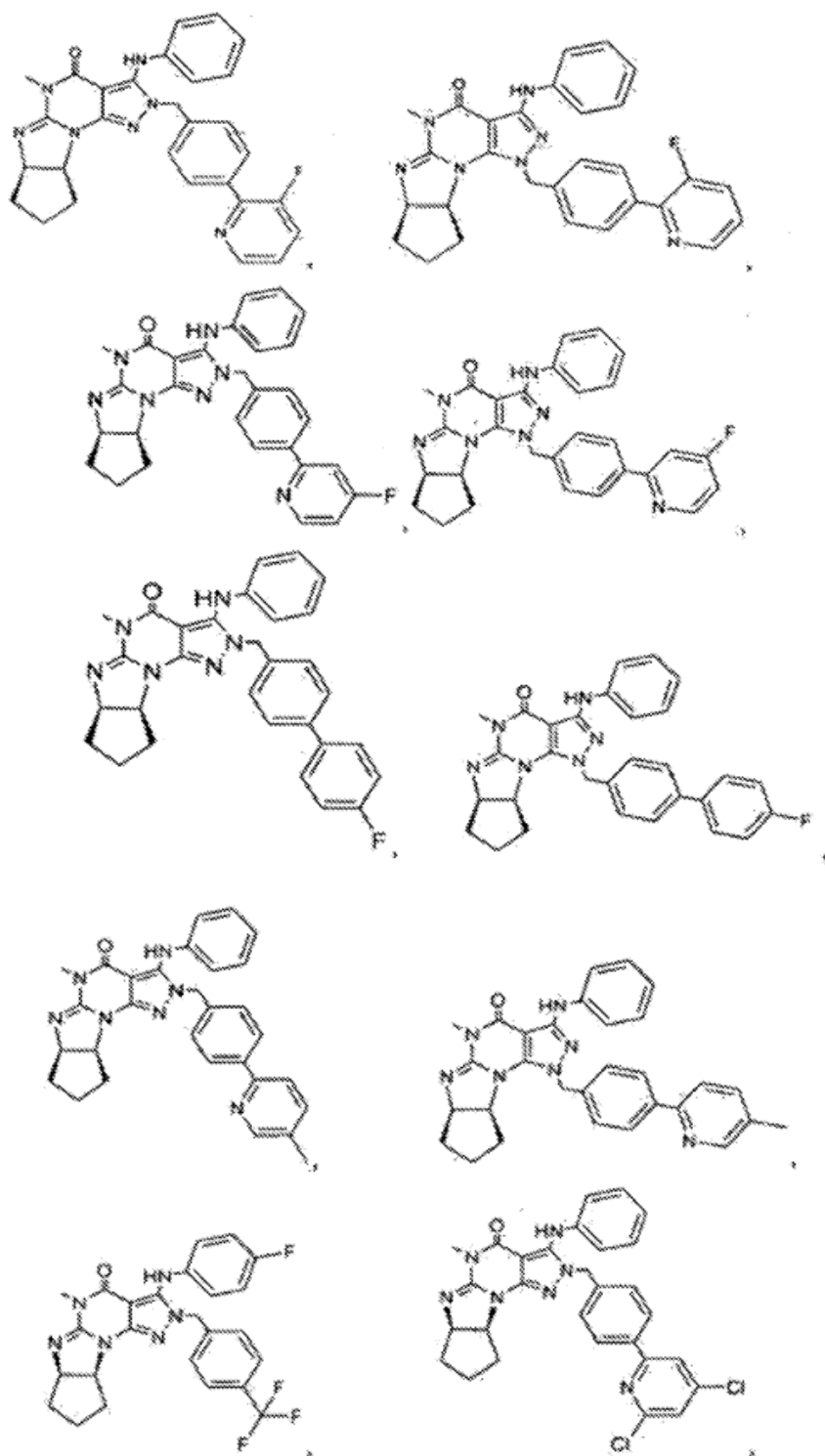


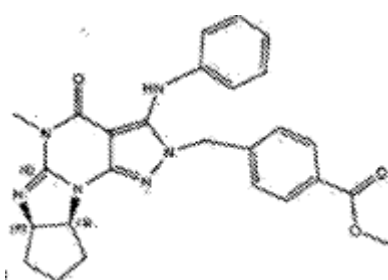
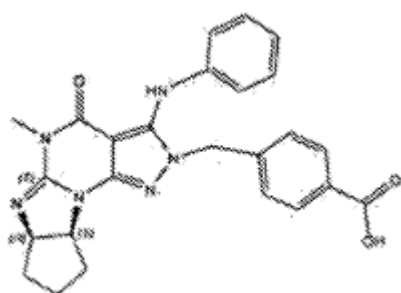
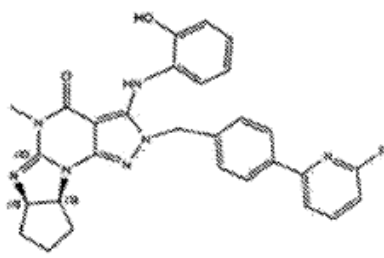
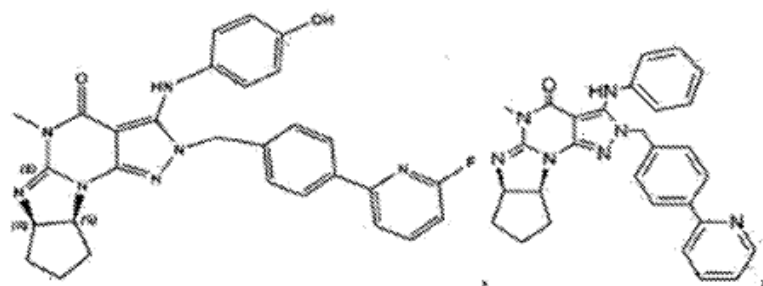




y

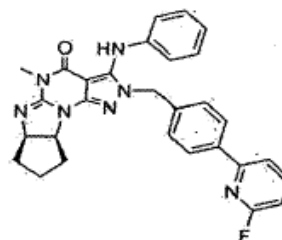
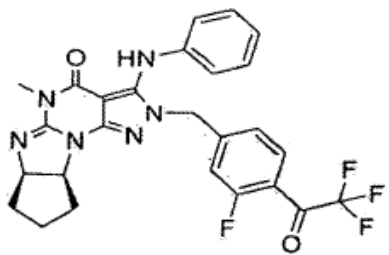
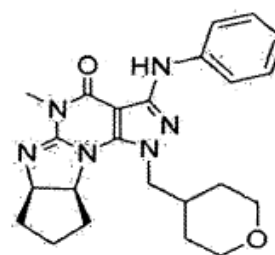
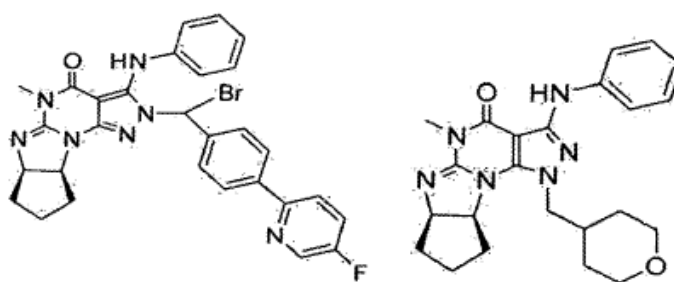


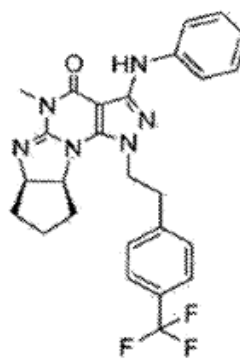
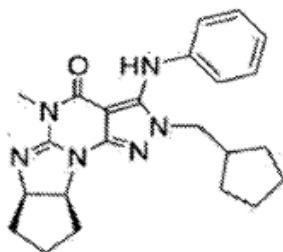
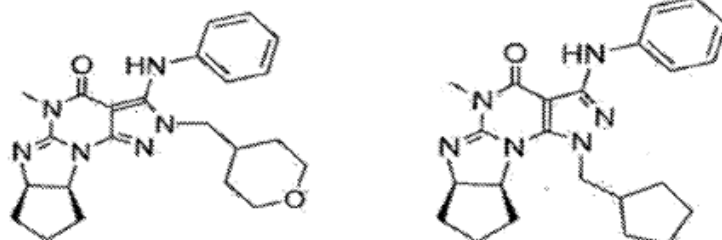
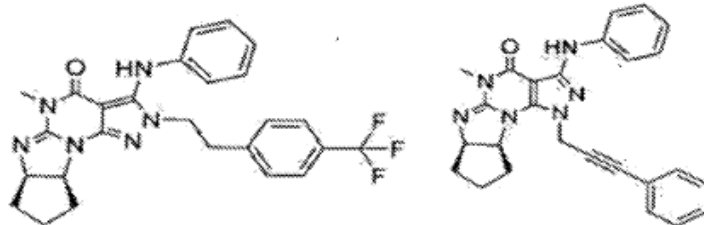
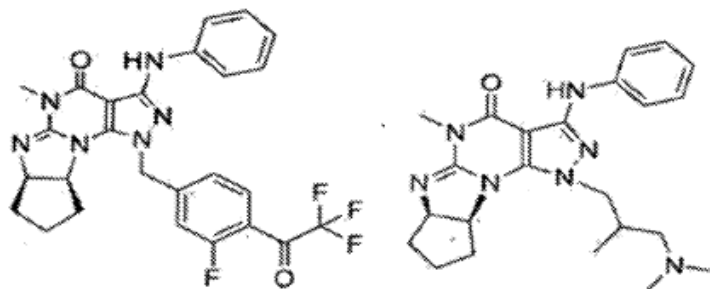
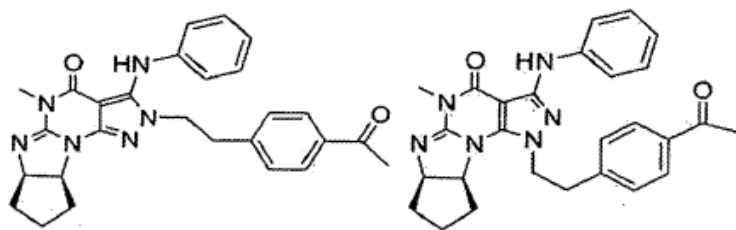




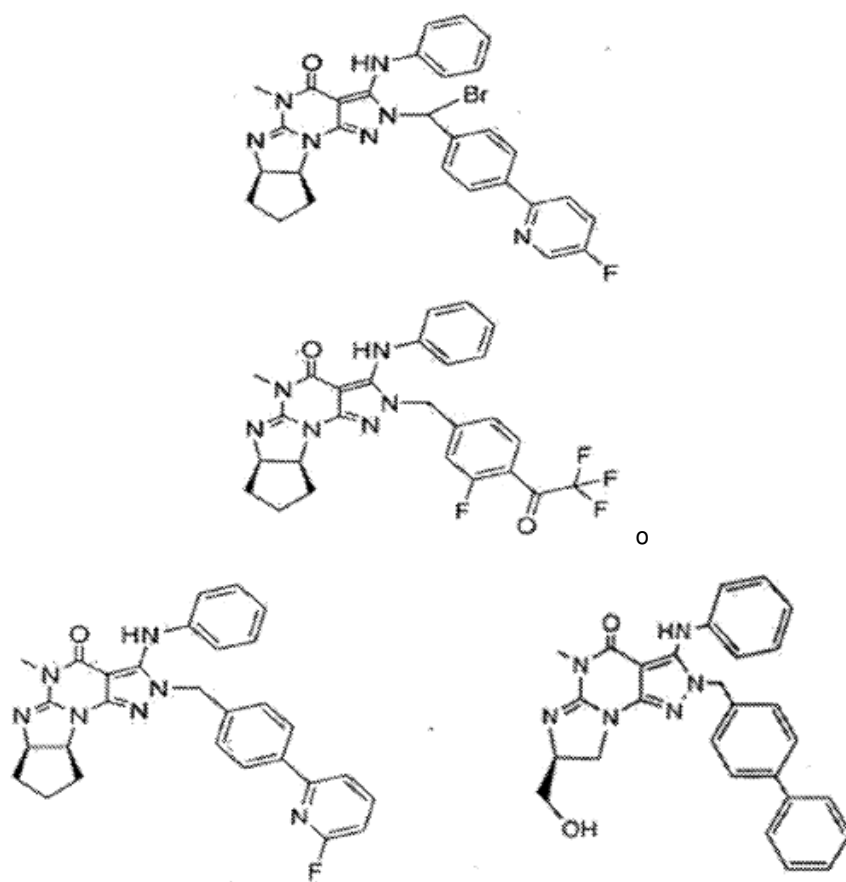
y

5 En otro aspecto más, la divulgación proporciona además el uso de inhibidores de la PDE1 de cualquiera de las fórmulas anteriores (p. ej., fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI), en donde el compuesto se selecciona de cualquiera de los siguientes (de los cuales solamente los compuestos que se ajustan a la fórmula VII son conformes a la invención):

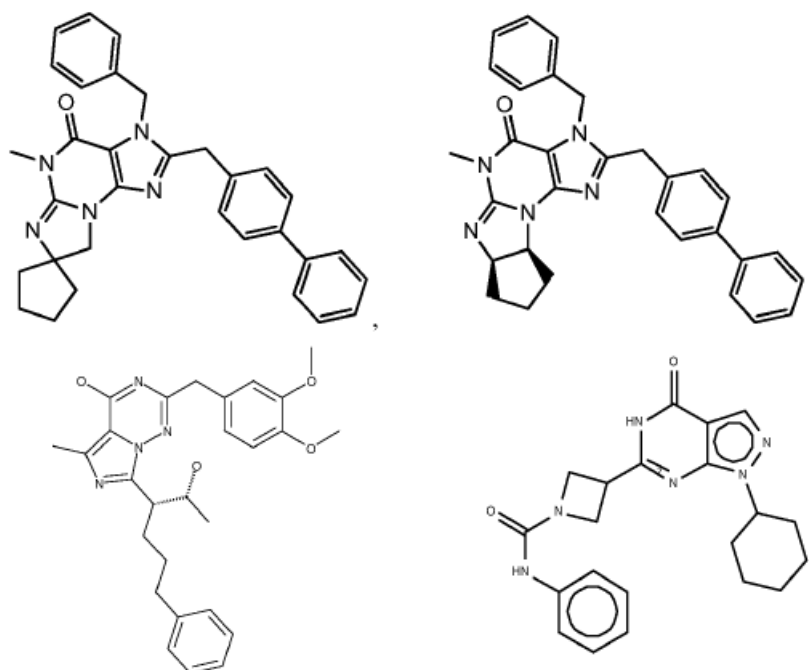


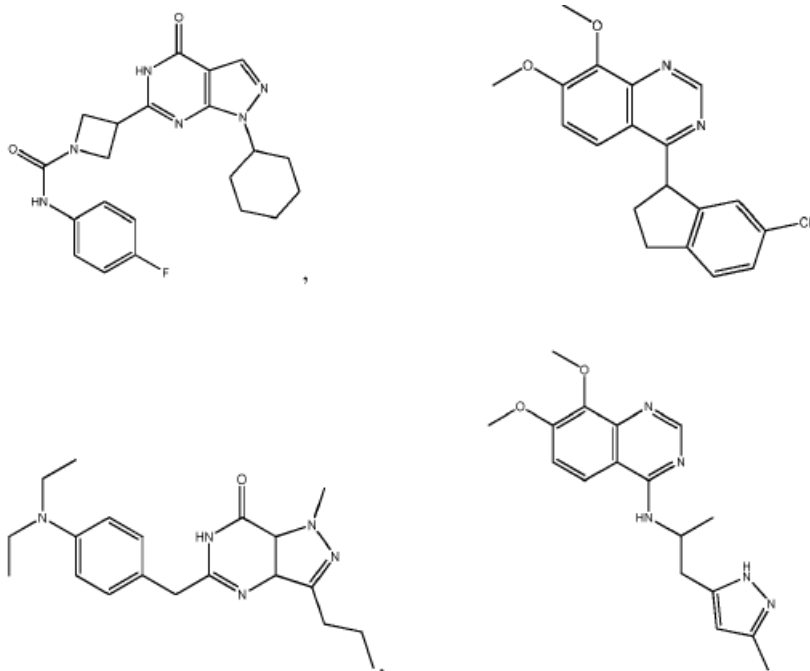


y



Todavía en otro aspecto más de la divulgación los inhibidores selectivos de la PDE1 se seleccionan entre los siguientes compuestos que se pueden usar solos o en combinación con otro inhibidor de PDE (p. ej., cualquiera de las fórmulas I-XI):

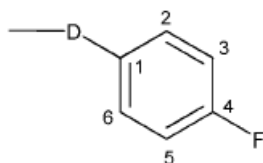




En una realización, los inhibidores selectivos de la PDE1 de la fórmula VII son compuestos que inhiben la hidrólisis de cGMP mediada por fosfodiesterasas (p. ej., mediada por la PDE1, especialmente mediada por PDE1A o PDE1C), por ejemplo, los compuestos preferidos tienen una IC_{50} inferior a 1 μ M, preferiblemente inferior a 500 nM, preferiblemente inferior a 50 nM y preferiblemente inferior a 5 nM en un ensayo de PDE con reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado, en forma libre o en forma de sal.

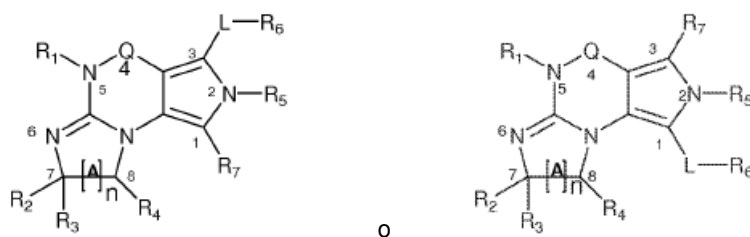
Si no se especifica otra cosa o está claro por el contexto, los siguientes términos de la presente memoria tienen los siguientes significados:

- (a) "Alquilo" como se usa en la presente memoria es un resto hidrocarburo saturado o insaturado, preferiblemente saturado, que tiene preferiblemente uno a seis átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado, y puede estar opcionalmente mono, di o tri-sustituido, por ejemplo, con halógeno (p. ej., cloro o fluoro), hidroxilo o carboxi.
- (b) "Cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, es un resto hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferiblemente saturado, que comprende preferiblemente tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática monocíclica o bicíclica, o cíclica puente, y que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno (p. ej., cloro o fluoro), hidroxilo o carboxi. Cuando el cicloalquilo contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de N y O y/o S, dicho cicloalquilo puede ser también un heterocicloalquilo.
- (c) "Heterocicloalquilo" es, a menos que se indique otra cosa, un resto hidrocarburo no aromático saturado o insaturado, preferiblemente saturado, que comprende preferiblemente tres a nueve átomos de carbono, al menos algunos de los cuales forman una estructura no aromática monocíclica o bicíclica o cíclica puente, en donde al menos un átomo de carbono está reemplazado por N, O o S, cuyo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con halógeno (p. ej., cloro o fluoro), hidroxilo o carboxi.
- (d) "Arido" como se usa en la presente memoria es un hidrocarburo aromático mono o bicíclico, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo (p. ej., metilo), halógeno (p. ej., cloro o fluoro), haloalquilo (p. ej., trifluorometilo), hidroxilo, carboxi, o un arilo o heteroarilo adicional (p. ej., bifenilo o piridilfenilo).
- (e) "Heteroarilo" como se usa en la presente memoria es un resto aromático en el que uno o más de los átomos que forman el anillo aromático es azufre o nitrógeno en lugar de carbono, por ejemplo, piridilo o tiadiazolilo, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o carboxi.
- (f) Para facilitar la referencia, los átomos en el núcleo de pirazolo-pirimidina de los compuestos de la invención se numeran de acuerdo con la numeración representada en la Fórmula I, a menos que se indique otra cosa.
- (g) Cuando E es fenileno, la numeración es como sigue:



(h) Se pretende que, cuando los sustituyentes terminen en "eno", por ejemplo, alquileo, fenileno o arilalquileo, dichos sustituyentes están destinados a formar puente o conectarse con otros dos sustituyentes. Por lo tanto, se pretende que el metileno sea $-\text{CH}_2-$ y se pretende que el fenileno sea $-\text{C}_6\text{H}_4-$ y se pretende que el arilalquileo sea $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4-$.

(i) Se pretende que los compuestos de la invención sean numerados de la siguiente manera:



o

Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido. En esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, expresiones tales como "compuestos de la invención" se debe entender que abarcan los compuestos en cualquier forma, por ejemplo la forma libre o la forma de sal de adición de ácido, o cuando los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de base. Los compuestos de la invención se destinan para uso como productos farmacéuticos, por lo 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 la purificación de los compuestos de la invención libres o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la divulgación, que abarcan cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, compuestos de 4,5,7,8-tetrahidro-(opcionalmente 4-tioxo o 4-imino)-(1H o 2H)-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina o 4,5,7,8,9-pentahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina opcionalmente sustituidos, por ejemplo, compuestos de 4,5,7,8-tetrahidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina, 4,5,7,8-tetrahidro-(1H o 2H)-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-imina, 7,8-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidina-4(5H)-tione o 7,8-dihidro-2H-imidazo [1,2-a] pirazolo [4,3-e] pirimidina-4(5H)-tione sustituidos en 1 o 2 y/o 3 y/o 5, por ejemplo, compuestos de la fórmula III o compuestos de la fórmula IV como se describen en la presente memoria, pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo, como sales de adición de ácido.

Los compuestos de la divulgación también pueden existir en algunos casos en la forma de profármaco. Una forma de profármaco es un compuesto que se convierte en el cuerpo en un compuesto de la divulgación. Por ejemplo, cuando los compuestos de la divulgación contienen sustituyentes hidroxilo o carboxi, estos sustituyentes pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables y aceptables. Como se usa en la presente memoria, "éster fisiológicamente hidrolizable y aceptable" significa ésteres de los compuestos de la divulgación que son hidrolizables en condiciones fisiológicas para producir ácidos (en el caso de compuestos de la divulgación que tienen sustituyentes hidroxilo) o alcoholes (en el caso de compuestos de la divulgación que tienen sustituyentes carboxi) que son fisiológicamente tolerables en las dosis a administrar. Por lo tanto, cuando el compuesto de la divulgación contiene un grupo hidroxilo, por ejemplo, Compuesto-OH, el profármaco éster acílico de dicho compuesto, es decir, el Compuesto-O-C(O)-alquilo C_{1-4} , se puede hidrolizar en el cuerpo para formar alcohol fisiológicamente hidrolizable (Compuesto-OH) por un lado y ácido por el otro (p. ej., $\text{HO-C(O)-alquilo C}_{1-4}$). Alternativamente, cuando el compuesto de la divulgación contiene un ácido carboxílico, por ejemplo, Compuesto-C(O)OH, el profármaco éster ácido de dicho compuesto, Compuesto-C(O)O-alquilo C_{1-4} se puede hidrolizar para formar el Compuesto-C(O)OH y HO-alquilo C_{1-4} . Como se puede apreciar, el término abarca, por tanto, las formas de profármacos farmacéuticos convencionales.

En otro aspecto, la divulgación proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención y de la divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar utilizando los métodos descritos y ejemplificados en la presente memoria y por métodos similares a estos y por métodos conocidos en la técnica química. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

Si no están disponibles comercialmente, los materiales de partida para estos procedimientos se pueden fabricar por procedimientos, que se seleccionan de la técnica química utilizando técnicas que son similares o análogas a la síntesis de compuestos conocidos.

Se pueden preparar diversos materiales de partida y/o compuestos de la invención utilizando los métodos descritos en los documentos US 2008-0188492 A1, US 2010-0173878 A1, US 2010-0273754 A1, US 2010-0273753 A1, WO 2010/065153, WO 2010/065151, WO 2010/065151, WO 2010/065149, WO 2010/065147, WO 2010/065152, WO 2011/153129, WO 2011/133224, WO 2011/153135, WO 2011/153136, WO 2011/153138.

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

También se pretende que los compuestos de la invención engloben sus isótopos estables e inestables. Los isótopos estables son isótopos no radiactivos que contienen un neutrón adicional en comparación con los abundantes nucleidos de la misma especie (es decir, el elemento). Se espera que la actividad de los compuestos que comprenden tales isótopos se retenga, y que dicho compuesto también tenga utilidad para medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en una cierta posición en los compuestos de la invención puede ser reemplazado con deuterio (un isótopo estable que no es radiactivo). Los ejemplos de isótopos estables conocidos incluyen, pero no se limitan a, deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O . Alternativamente, los isótopos inestables, que son isótopos radiactivos que contienen neutrones adicionales en comparación con los nucleidos abundantes de la misma especie (es decir, el elemento), por ejemplo, ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F , puede reemplazar a las especies abundantes correspondientes 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 estudios de radiografía y/o farmacocinética de los compuestos de la invención.

Los puntos de fusión están sin corregir y (desc) indica descomposición. Las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); a menos que se indique otra cosa, las operaciones se realizan a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 $^{\circ}\text{C}$. Cromatografía significa cromatografía rápida en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se lleva a cabo en placas de gel de sílice. Los datos de NMR se dan en los valores delta de los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Se utilizan abreviaturas convencionales para la forma de la señal. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Para los espectros de masas (MS), se registra el ion principal de masa más baja para las moléculas en las que la división de isótopos da lugar a múltiples picos espectrales de masas. Las composiciones de mezclas de disolventes se dan como porcentajes de volumen o relaciones de volumen. En los casos en que los espectros de NMR son complejos, solo se registran las señales de diagnóstico.

Términos y abreviaturas

BuLi = n-butilitio

ButOH = alcohol terc-butílico,

CAN = nitrato de amonio y cerio (IV),

DIPEA = diisopropiletilamina,

DMF = N,N-dimetilformamida,

DMSO = dimetilsulfóxido,

Et_2O = éter dietílico,

EtOAc = acetato de etilo,

equiv. = equivalente o equivalentes.

h = hora u horas,

HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución,

LDA = diisopropilamida de litio

MeOH = metanol,

NBS = N-bromosuccinimida

NCS = N-clorosuccinimida

5 NaHCO₃ = bicarbonato de sodio,

NH₄OH = hidróxido de amonio,

Pd₂(dba)₃ = tris[dibencilidenacetona]dipaladio (0)

PMB = p-metoxibencilo,

POCl₃ = oxiclورو de fósforo,

10 SOCl₂ = cloruro de tionilo,

TFA = ácido trifluoroacético,

TFMSA = ácido trifluorometanosulfónico

THF = tetrahidrofurano.

Métodos de uso de los compuestos de la invención

15 En un aspecto la divulgación proporciona el Método I, en donde el Método I comprende además la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades, trastornos y lesiones del sistema nervioso central, en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la PDE1 (p. ej., cualquier compuesto de las fórmulas I-XI) para modular el nivel de cAMP intracelular.

Por ejemplo, el Método I incluye también:

20 1.1. Método I, en donde la administración del inhibidor de la PDE1 mejora el crecimiento o la regeneración axonal y/o disminuye o invierte la pérdida de dichas células en una afección neurodegenerativa.

1.2. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNC se refiere al daño que afecta directa o indirectamente al funcionamiento normal del SNC.

25 1.3. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNC puede ser un deterioro estructural, físico o mecánico y puede ser causado por un impacto físico, por ejemplo: aplastamiento, compresión o estiramiento de las fibras nerviosas.

1.4. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNC es una lesión de la médula espinal.

30 1.5. Método del punto 1.4, en donde el inhibidor de la PDE1 ralentiza o detiene la progresión de la lesión de la médula espinal.

1.6. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 ralentiza o detiene la degradación del filamento axonal.

1.7. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNC se refiere a un traumatismo de las neuronas motoras.

35 1.8. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión se selecciona del grupo que consiste en: traumatismos y lesiones neurológicas, traumatismo y/o lesión relacionada con la cirugía, lesión y traumatismos retinianos, lesión relacionada con la epilepsia, lesión del cordón umbilical, lesión de la médula espinal, lesión cerebral, cirugía cerebral, lesión cerebral relacionada con traumatismo, traumatismo relacionado con lesión de la médula espinal, lesión cerebral relacionada con el tratamiento del
40 cáncer, lesión de la médula espinal relacionada con el tratamiento del cáncer, lesión cerebral relacionada con infección, lesión cerebral relacionada con inflamación, lesión de la médula espinal relacionada con infección, lesión de la médula espinal relacionada con inflamación, lesión cerebral relacionada con toxinas ambientales y lesión de la médula espinal relacionada con toxinas ambientales.

45 1.9. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNC incluye neuronas o fibras nerviosas que pueden ser destruidas o degradadas por una enfermedad (p. ej., la

enfermedad de Parkinson), un desequilibrio químico o un mal funcionamiento fisiológico tal como anoxia (p. ej., ictus), aneurisma o reperfusión.

- 1.10. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNC es un trastorno neurodegenerativo.
- 5
- 1.11. El método del punto 1.10, en donde la enfermedad, trastorno o lesión neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal, glaucoma, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, trastornos priónicos, enfermedad de Huntington, atrofia de múltiples sistemas, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, paraparesia espástica hereditaria, atrofia espinocerebelosa, ataxia de Friedreich, amiloidosis, trastornos relacionados con el metabolismo (diabetes), trastornos relacionados con toxinas, inflamación crónica del SNC, enfermedad de Charcot Marie Tooth, neuropatía diabética, quimioterapia contra el cáncer (p. ej., por alcaloides de la vinca y doxorubicina), daño cerebral asociado con ictus e isquemia asociada con ictus y trastornos neurológicos incluyendo pero sin limitarse a diversos trastornos neuropáticos y neurológicos periféricos relacionados con la neurodegeneración, incluyendo pero sin limitarse a: neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, parálisis de Bell, miastenia grave, distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular hereditaria bulbar progresiva, síndrome de hernia discal vertebral, espondilosis cervical, trastornos del plexo, síndromes de destrucción de la salida torácica, neuropatías periféricas tales como las causadas, por ejemplo, por plomo, acrilamidas, gamma-dicetonas, disulfuro de carbono, dapsona, garrapatas, porfiria y síndrome de Gullain-Barré.
- 10
- 15
- 20
- 1.12. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNC es una lesión del SNC, una convulsión (p. ej., tratamiento de convulsiones electroconvulsivas, convulsiones epilépticas), radiación, quimioterapia y/o ictus u otra lesión isquémica.
- 1.13. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la administración del inhibidor de la PDE1 se utiliza para reponer, reemplazar y/o complementar las neuronas y/o las células gliales.
- 25
- 1.14. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) se administra a un sujeto o paciente que lo necesite.
- 1.15. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) eleva el nivel o la expresión de cAMP intracelular.
- 30
- 1.16. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) disminuye el nivel o la expresión de cAMP intracelular.
- 1.17. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) modula la actividad de PKA o PKG.
- 35
- 1.18. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) aumenta la actividad de PKA o PKG.
- 1.19. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la administración del inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) aumenta el nivel tanto de cAMP como de cGMP.
- 1.20. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la administración del inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) eleva el nivel de cAMP intracelular, y en donde este nivel elevado de cAMP intracelular tiene propiedades neuroprotectoras y/o neuroregenerativas.
- 40
- 1.21. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, que comprende la administración de una cantidad eficaz del inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) a un paciente que sufre una enfermedad o trastorno relacionado con niveles elevados (p. ej., elevados crónicamente) de calcio intracelular, y en donde el inhibidor de la PDE1 evita un aumento adicional en dichos niveles de calcio.
- 45
- 1.22. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 se administra solo o en combinación con otro agente activo.
- 1.23. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde la enfermedad, el trastorno o la lesión están relacionados con las neuronas motoras, y en donde la enfermedad, el trastorno o la lesión de la neurona motora es la esclerosis múltiple.
- 50
- 1.24. Cualquiera del Método I anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 se administra en combinación con otro agente activo para tratar la esclerosis múltiple.
- 1.25. El método del punto 2.11, en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste en: interferón, acetato de Glatiramer, Natalizumab, Gilenya® (fingolimod), Fampyra®, inmunodepresores y corticoides.

En otro aspecto la divulgación proporciona el Método II, en donde el Método II comprende composiciones y métodos de tratamiento o profilaxis de una enfermedad, trastorno o lesión del sistema nervioso periférico (SNP), en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la PDE1 para aumentar los niveles intracelulares de cAMP.

5 Por ejemplo, el Método II incluye también:

- 2.1. El Método II, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNP, se refiere al daño que afecta directa o indirectamente al funcionamiento normal del SNC.
- 2.2. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 se administra a un sujeto o un paciente que lo necesite.
- 10 2.3. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 eleva el nivel o la expresión del cAMP intracelular.
- 2.4. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 (p. ej., directa o indirectamente) modula la actividad de PKA y/o PKG.
- 15 2.5. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 (p. ej., directa o indirectamente) aumenta la actividad de PKA y/o PKG.
- 2.6. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde la administración del inhibidor de la PDE1 aumenta el nivel de cAMP y/o de cGMP.
- 20 2.7. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde la administración del inhibidor de la PDE1 eleva el nivel de cAMP intracelular, y en donde este nivel elevado de niveles de cAMP intracelular protege las fibras nerviosas, regenera las fibras nerviosas o promueve el crecimiento de las fibras nerviosas (p. ej., regeneración axonal).
- 25 2.8. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, que comprende la administración de una cantidad eficaz del inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) a un paciente que sufre una enfermedad o trastorno relacionado con niveles elevados (p. ej., elevados crónicamente) de calcio intracelular.
- 2.9. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 se administra solo o en combinación con otro agente activo.
- 2.10. El método del punto 2.9, en donde el agente activo se selecciona de IGF (p. ej., IGF-1) o un esteroide.
- 30 2.11. Cualquiera del Método II anterior y siguientes, en donde la enfermedad, trastorno o lesión del SNP se selecciona del grupo que consiste en: neuropatía (p. ej., neuropatía periférica, neuropatía autónoma y mononeuropatía), ciática, síndrome del túnel carpiano, polineuropatía, neuropatía diabética, neuralgia postherpética y síndrome de la salida torácica.

35 En otra realización, la invención proporciona el Método III, en donde el Método III comprende composiciones y métodos para prevenir una enfermedad o trastorno del SNC en un sujeto que está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad o trastorno, en donde el método comprende:

- 1) Obtener una muestra del sujeto;
- 2) Medir los niveles de calcio intracelular de la muestra;
- 3) Comparar los niveles de calcio intracelular en la muestra biológica con un estándar de referencia;
- 40 4) Determinar si un paciente está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno del SNC en base al nivel de calcio intracelular comparado con el estándar de referencia;
- 5) Administrar un inhibidor de la PDE1 (p. ej., un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XI) a un sujeto en base a los niveles de calcio intracelular del sujeto (p. ej., administración de un inhibidor de la PDE1 a un sujeto porque tiene niveles elevados de calcio intracelular en comparación con el estándar de referencia).

Por ejemplo, el Método III incluye también:

- 45 3.1. El Método III, en donde la muestra es una muestra biológica.
- 3.2. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde los niveles de calcio intracelular del paciente se miden utilizando una sonda química fluorescente.

- 3.3. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde los niveles de calcio intracelular del paciente están elevados en comparación con un control (p. ej., estándar de referencia).
- 5 3.4. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde se administra un inhibidor de la PDE1 a un paciente que se ha demostrado que tiene niveles elevados de calcio intracelular en comparación con un control (p. ej., estándar de referencia).
- 3.5. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde la administración de un inhibidor de la PDE1 retarda o evita el desarrollo de una enfermedad o trastorno del SNC y/o SNP, en donde la enfermedad o trastorno del SNC es uno que se correlaciona con niveles elevados (p. ej., elevados crónicamente) de calcio intracelular.
- 10 3.6. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde la administración de un inhibidor de la PDE1 disminuye la probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad o trastorno del SNC y/o SNP, en donde la enfermedad o trastorno del SNC y/o SNP es uno que se correlaciona con niveles elevados (p. ej., crónicamente elevados) de calcio intracelular (p. ej., cualquiera de las enfermedades, trastornos o lesiones enumeradas en el Método I, y siguientes, y en el Método II, y siguientes).
- 15 3.7. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde el método comprende opcionalmente medir los niveles intracelulares de cAMP o cGMP del paciente.
- 3.8. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde el inhibidor de la PDE1 se administra solo o en combinación con otro agente activo.
- 20 3.9. Cualquiera del Método III anterior y siguientes, en donde se administra el inhibidor de la PDE1 porque un paciente tiene niveles bajos de cAMP y/o cGMP en comparación con un sujeto control.

La expresión "compuestos de la divulgación" o "Inhibidores de la PDE1 de la divulgación" abarca uno cualquiera y todos los compuestos descritos aquí, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula VII, Fórmula VIII, Fórmula IX, Fórmula X o Fórmula XI, y cualquier subfórmula (p. ej., se debe entender que la Fórmula II incluye ambas "la Fórmula IIa y la Fórmula IIb).

- 25 "Los compuestos de la invención" o "inhibidores PDE 1 de la invención" son de la Fórmula VII.

Las palabras "tratamiento" y "tratar" se debe entender por consiguiente que abarcan la profilaxis y el tratamiento o la mejora de los síntomas de la enfermedad, así como el tratamiento de la causa de la enfermedad.

- 30 Para los métodos de tratamiento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un fármaco (p. ej., inhibidor de la PDE1) suficiente para tratar o mejorar los efectos patológicos de una enfermedad, trastorno o lesión del SNC o SNP. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la PDE1 puede ser una cantidad suficiente para aumentar, por ejemplo, los niveles intracelulares de cAMP o cGMP, disminuir los niveles intracelulares de calcio y/o aumentar la neuroregeneración. Cuando sea relevante, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser la cantidad de un inhibidor de la PDE1 necesaria para retardar o evitar el desarrollo de una enfermedad o trastorno del SNC o SNP.

- 35 El término "paciente" o "sujeto" se refiere a un paciente humano o no humano (es decir, un animal). En una realización particular, la invención engloba tanto humanos como no humanos. En otra realización, la invención incluye los no humanos. En otra realización, el término incluye los seres humanos.

El término "sujeto control" como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier organismo humano o no humano que no tiene y/o que no se sospecha que tenga un trastorno, síndrome, enfermedad, afección y/o síntoma.

- 40 El término "estándar de referencia" como se usa en la presente memoria, se refiere a la medida y obtención previa de resultados en una población de control.

El término "muestra biológica" como se usa en la presente memoria, puede incluir cualquier muestra que comprenda material biológico obtenido, por ejemplo, de un organismo, fluido corporal, producto de desecho, célula o parte de una célula del mismo, línea celular, biopsia, cultivo de tejidos u otra fuente que contenga niveles de calcio intracelular, cAMP, o cGMP.

- 45 Un "agente neurogénico" se define como un agente o reactivo químico que puede promover, estimular o aumentar de otra manera la cantidad o el grado o la naturaleza de la neurogénesis *in vivo* o *ex vivo* o *in vitro* en relación con la cantidad, grado o naturaleza de la neurogénesis en ausencia del agente o reactivo.

- 50 Una "lesión del SNC" como se usa en la presente memoria puede incluir, por ejemplo, daño a las células ganglionares de la retina, una lesión cerebral traumática, una lesión relacionada con un ictus, una lesión relacionada con aneurisma cerebral, una lesión o traumatismo de la médula espinal, incluyendo monoplejía, diplejía, paraplejía, hemiplejía y cuadriplejía, un trastorno neuroproliferativo o síndrome de dolor neuropático

Una "lesión de SNP" como se usa en la presente memoria puede incluir, por ejemplo, daño a los nervios espinales o craneales, en donde ese daño puede incluir una lesión o algún traumatismo agudo o crónico.

Los compuestos de la divulgación, (p. ej., cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI) como se han descrito anteriormente, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, se pueden usar como un único agente terapéutico, pero también se pueden usar en combinación o para administración conjunta con otros agentes activos.

Las dosis empleadas en la práctica de la presente invención variarán, naturalmente, dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad o afección particular a tratar, el compuesto particular de la invención utilizado, el modo de administración y la terapia deseada. Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, incluyendo vía oral, parenteral, transdérmica o por inhalación, pero preferiblemente se administran por vía oral. En general, se indica que los resultados satisfactorios, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades como se ha expuesto anteriormente en la presente memoria, se obtienen con la administración oral en dosis del orden de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo los seres humanos, una dosis diaria indicada para administración oral estará por consiguiente en el intervalo de aproximadamente 0,75 a 150 mg, administrada convenientemente de una vez, o en dosis divididas 2 a 4 veces, diariamente o en forma de liberación sostenida. Las formas farmacéuticas unitarias para administración oral, por lo tanto, pueden comprender por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a 75 o 150 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 o 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.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y métodos conocidos en la técnica galénica. Por tanto, las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares.

Ejemplos

Ejemplo 1

Medida de la inhibición de PDE1B *in vitro* utilizando el kit de ensayo de fosfodiesterasa IMAP

La fosfodiesterasa 1 B (PDE1B) es una enzima fosfodiesterasa dependiente de calcio/calmodulina que convierte el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) en monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). La PDE1B también puede convertir un sustrato de cGMP modificado, tal como la molécula fluorescente cGMP-fluoresceína, en la correspondiente GMP-fluoresceína. La generación de GMP-fluoresceína a partir de cGMP-fluoresceína se puede cuantificar, utilizando, por ejemplo, el reactivo de partículas de afinidad por metal inmovilizado IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, California).

En resumen, el reactivo IMAP se une con alta afinidad al 5'-fosfato libre que se encuentra en la GMP-fluoresceína y no en la cGMP-fluoresceína. El complejo GMPfluoresceína-IMAP resultante es grande con respecto a la cGMP-5 fluoresceína. Los fluoróforos pequeños que están unidos en un complejo grande, que gira lentamente, se pueden distinguir de los fluoróforos no unidos, porque los fotones emitidos cuando emiten fluorescencia conservan la misma polaridad que los fotones utilizados para excitar la fluorescencia.

En el ensayo de fosfodiesterasa, la cGMP-fluoresceína, que no se puede unir a IMAP y, por lo tanto, retiene poca polarización de fluorescencia, se convierte en GMPfluoresceína, que, cuando se une a IMAP, produce un gran aumento en la polarización de fluorescencia (Amp). La inhibición de la fosfodiesterasa, por lo tanto, se detecta como una disminución en el ensayo enzimático de Amp.

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

Ensayo: Se pueden usar las siguientes enzimas fosfodiesterasas: 3',5'-nucleótido cíclico específico de la fosfodiesterasa de cerebro bovino (Sigma, St. Louis, MO) (predominantemente PDE1B) y PDE1 A y PDE1B humanas de longitud completa recombinantes (r-hPDE1A y r-hPDE1B respectivamente) que pueden ser producidas, por ejemplo, en células HEK o SF9 por un experto en la técnica. La enzima PDE1 se reconstituye con glicerol al 50 % a 2,5 U/ml. Una unidad de enzima hidrolizará 1,0 μ M de 3',5'-cAMP a 5'-AMP por minuto a pH 7,5 a 30 °C. Se añade una parte de enzima a 1999 partes de tampón de reacción (CaCl₂ 30 μ M, 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 obtener una concentración final de 1,25 mU/ml. Se añade solución de enzima diluida 99 μ M a cada pocillo en una placa de poliestireno de 96 pocillos de fondo plano a la que se añade compuesto de ensayo 1 μ M disuelto en DMSO al 100 %. Los compuestos se mezclan y se incuban previamente con la enzima durante 10 minutos a temperatura ambiente.

La reacción de conversión de 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 microtitulación de 384 pocillos. La reacción se cuba en la oscuridad a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se detiene mediante la adición de reactivo de unión 60 μ M (dilución 1:400 de perlas IMAP en tampón de unión suplementado con una dilución 1:1800 de antiespumante)

a cada pocillo de la placa de 384 pocillos. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que se complete la unión de IMAP, y luego se coloca en un lector de microplacas multimodo Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir la polarización de la fluorescencia (Amp).

- 5 Una disminución en la concentración de GMP, medida como disminución de Amp, es indicativa de inhibición de la actividad de la PDE. Los valores de IC_{50} se determinan midiendo la actividad de la enzima en presencia de 8 a 16 concentraciones de compuesto que varían de 0,0037 nM a 80.000 nM y representando después gráficamente la concentración del fármaco versus AmP, lo que permite estimar los valores de IC_{50} utilizando un software de regresión no lineal (XLFit; IDBS, Cambridge, MA.).

Ejemplo 2

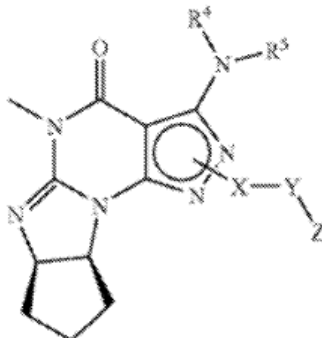
- 10 Un inhibidor selectivo de la PDE1 de la presente invención demuestra la estabilidad microsómica en ensayos de estabilidad microsómica humana. El inhibidor selectivo de la PDE1 mencionado anteriormente demuestra un valor de K inferior a 0,005, y demuestra una semivida de $T_{1/2}$ de aproximadamente 275 minutos.

Ejemplo 3

- 15 Un inhibidor selectivo de la PDE1 de la presente invención demuestra la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica. Después de una inyección de 10 mg/Kg en un modelo de ratón adecuado, el inhibidor selectivo de la PDE1 mencionado anteriormente es detectable a aproximadamente 3 μ M menos de aproximadamente 0,5 horas después de la inyección.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la PDE1 para uso en un método de la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC), en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de la PDE1 de la fórmula VII:



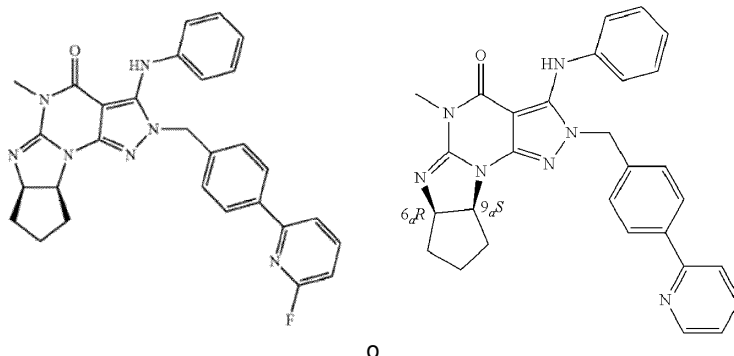
Fórmula VII

en donde

- (i) X es alquileno C₁₋₆;
- (ii) Y es un enlace sencillo, alquilileno, arileno o heteroarileno;
- (iii) Z es H, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo C₁₋₆, -C(O)-R₁, -N(R₂)(R₃), o cicloalquilo C₃₋₇ que contiene opcionalmente al menos un átomo seleccionado de un grupo que consiste en N u O;
- (iv) R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -OH o -O-alquilo C₁₋₆;
- (v) R₂ y R₃ son independientemente H o alquilo C₁₋₆;
- (vi) R₄ y R₅ son independientemente H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;
- (vii) en donde X, Y y Z están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

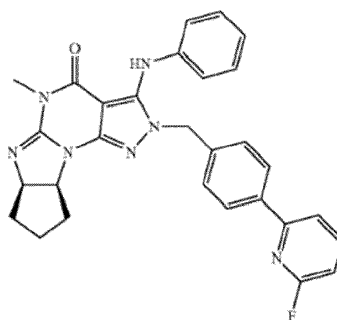
en forma libre, o en forma de sal, a un sujeto, en donde la administración del inhibidor de PDE1 modula el nivel del sujeto de intracelular cAMP y mejora la regeneración axonal.

2. Un inhibidor de PDE1 para uso según la reivindicación 1, en donde el inhibidor de PDE1 es,



en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un inhibidor de PDE1 para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el inhibidor de PDE1 es



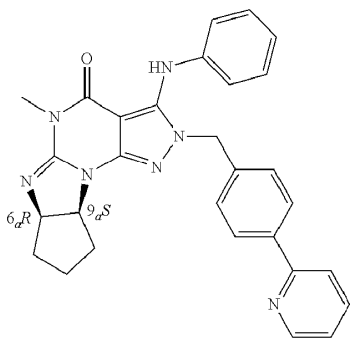
en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un inhibidor de PDE1 para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la enfermedad o trastorno del SNC se refiere a un trauma de neuroma motor.

5. Un inhibidor de PDE1 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la enfermedad o trastorno del SNC es un trastorno neurodegenerativo.

6. Un inhibidor de PDE1 para su uso según la reivindicación 5, en donde la enfermedad o trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, glaucoma, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, prión, enfermedad de Huntington, atrofia de múltiples sistemas, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, paraparesia espástica hereditaria, atrofas espinocerebelosas, ataxia de Friedreich, amiloidosis, trastornos metabólicos (diabetes), trastornos relacionados con toxinas, inflamación crónica del SNC y enfermedad de Charcot Marie Tooth.

7. Un inhibidor de PDE1 para uso en un método del tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso periférico (SNP), en donde el método comprende la administración de una cantidad eficaz del inhibidor de una PDE1 a un sujeto para aumentar los niveles intracelulares de cAMP del sujeto y para mejorar la regeneración axonal, en donde el inhibidor de PDE1 es



en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.