



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0611095-9 B1



(22) Data do Depósito: 06/06/2006

(45) Data de Concessão: 02/02/2021

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE PDE1, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO-OS, USOS DOS MESMOS COMO INIBIDORES DE PDE1 PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS, TAL COMO DOENÇA DE PARKINSON E DEFICIÊNCIA COGNITIVA, E MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07D 239/00; C07D 471/00; C07D 487/00; C07D 491/00; A01N 43/54; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/06/2005 US 60/687,715.

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

(72) Inventor(es): PENG LI; HAIYAN WU.

(86) Pedido PCT: PCT US2006022066 de 06/06/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/133261 de 14/12/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/12/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS ORGÂNICOS. A invenção fornece novos compostos 7,8-diidro-imidazo[1,2-*b*]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4-ona e compostos 7,8,9-triidro-[1H ou 2H]-pirimido[1,2-*a*]pirazol [4,3-*e*]pirimidin-4 (5H)-ona, substituídos na posição 1 ou 2 com alquila C2-g, cicloalquila C~ 3-9~, heteroarilalquila, ou arilalquila substituída, na forma livre, de sal ou pró-fármaco, processos para sua produção, seu uso como compostos farmacêuticos, particularmente como inibidores de PDE1, e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.

“COMPOSTOS INIBIDORES DE PDE1, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO-OS, USOS DOS MESMOS COMO INIBIDORES DE PDE1 PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS, TAL COMO DOENÇA DE PARKINSON E DEFICIÊNCIA COGNITIVA, E MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS”

Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório US Nº 60/687,715, depositado em 6 de junho de 2005, cujo conteúdo está incorporado neste por referência.

Campo Técnico

[001] A presente invenção refere-se a novos compostos 7,8-diidro-imidazo [1,2- α] pirazolo[4,3-e]pirimidin-4-ona e compostos 7,8,9-triidro-1H ou 2H]-pirimido[1,2-a]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona, processos para sua produção, sua uso como produtos farmacêuticos e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos. São de particular interesse os novos compostos úteis como inibidores de fosfodiesterase 1 (PDE1), por exemplo, no tratamento de doenças envolvendo distúrbios da via intracelular do receptor de dopamina D1, tal como Doença de Parkinson, depressão e dano à função cognitiva, por exemplo, na esquizofrenia.

Antecedentes da Invenção

[002] Onze famílias de fosfodiesterases (PDEs) foram identificadas, mas demonstrou-se que apenas as PDEs na Família I, a fosfodiesterases dependentes de calmodulina-Ca²⁺ (CaM-PDEs), mediam as vias sinalizadoras de cálcio e nucleotídeo cíclico (por exemplo AMPc e GMPc). Os três genes conhecidos CaM-PDE, PDE1A, PDE1B, e PDE1C, são todos expressos no tecido do sistema nervoso central. PDE1A é expresso através do cérebro com maiores níveis de expressão nas camadas CA1 a CA3 do hipocampo e cerebelo e a um baixo nível no estriato. A PDE1A é também expressa no pulmão e coração. A PDE1B é predominantemente expressa no estriato, giro denteado, trato olfativo e cerebelo, e sua expressão está correlacionada com regiões do cérebro tendo altos níveis de inervação dopaminérgica. Apesar da PDE1B ser primariamente expressa no sistema nervoso central, ela pode ser detectada no

coração. A PDE1C é primariamente expressa em epitélio olfativo, células granulares cerebelares, e estriato. A PDE1C é também expressa no coração e músculo liso vascular.

[003] As fosfodiesterases de nucleotídeos cíclicos diminuem AMPc e GMPc sinalizadores intracelulares hidrolisando estes nucleotídeos cíclicos a seus respectivos 5'-monofosfatos (5'AMP e 5'GMP) inativos. As CaM-PDEs desempenham um papel crítico em mediação da transdução do sinal em células cerebrais, particularmente em uma área do cérebro conhecida como o gânglio basal ou estriato. Por exemplo, a ativação do receptor de glutamato do tipo NMDA e/ou a ativação do receptor de dopamina D2 resulta em maiores concentrações intracelulares de cálcio, levando à ativação de efetores tais como quinase II dependente de calmodulina (CaMKII) e calcineurina e à ativação de CaM-PDEs, resultante em AMPc e GMPc reduzidos. a ativação do receptor de dopamina D1, por outro lado, leva à ativação de nucleotídeo ciclases dependentes de cálcio, resultante em maiores AMPc e GMPc. Estes nucleotídeos cíclicos por sua vez ativam a proteína quinase A (PKA; proteína quinase dependente de AMPc) e/ou a proteína quinase G (PKG; proteína quinase dependente de GMPc) que fosforila a transdução de sinais no sentido abaixo via elementos tais como DARPP-32 (dopamina e fosfoproteína regulada por AMPc) e proteína de ligação de elemento responsivo a AMPc (CREB).

[004] CaM-PDEs pode desse modo afetar a via sinalizadora intracelular regulada por dopamina e outras no gânglio basal (estriato), incluindo, mas não limitado a, as vias sinalizadoras intracelulares de óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por exemplo, receptor NMDA, receptor AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (por exemplo, receptor A2A), canabinóide receptor, peptídeo natriurético (por exemplo, ANP, BNP, CNP) e endorfina.

[005] A atividade da fosfodiesterase (PDE), em particular, a atividade da fosfodiesterase 1 (PDE1), atua no tecido cerebral como um regulador da atividade locomotora e cognição e memória. A PDE1 é um alvo terapêutico para a regulação de vias sinalizadoras intracelulares, preferencialmente no sistema nervoso, incluindo,

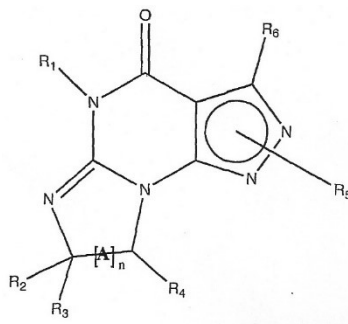
mas não limitado a, as vias sinalizadoras intracelulares de receptor de dopamina D1, receptor de dopamina D2, óxido nítrico, noradrenérgico, neurotensina, CCK, VIP, serotonina, glutamato (por exemplo, NMDA receptor, AMPA receptor), GABA, acetilcolina, adenosina (por exemplo, Receptor A2A), receptor canabinóide, peptídeo natriurético (por exemplo, ANP, BNP, CNP) ou endorfina. Por exemplo, a inibição de PDE1B deveria atuar para potencializar o efeito do agonista de dopamina D1 por proteger GMPc e AMPc de degradação, e deveria similarmente inibir as vias sinalizadoras do receptor de dopamina D2, por inibir a atividade PDE1. a elevação crônica no cálcio intracelular é associada a morte celular em diversos distúrbios, particularmente em doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer, Parkinson e Huntington, e em distúrbios do sistema circulatório que levam ao AVC e enfarto do miocárdio. Os inibidores PDE1 são desse modo potencialmente úteis em doenças caracterizadas por reduzida atividade sinalizadora de receptor de dopamina D1, tal como Doença de Parkinson, síndrome da perna cansada, depressão, e deficiência cognitiva.

[006] Há assim uma necessidade para compostos que seletivamente inibam a atividade de PDE1, especialmente a atividade de PDE1B.

[007] Resumo da Invenção

[008] A invenção fornece novas, opcionalmente substituídas, 7,8-diidro-[1*H* ou 2*H*]-imidazo [1,2- α] pirazol [4,3-*e*] pirimidin-4 (5*H*)-ona ou 7,8,9-triidro-[1*H* ou 2*H*]-pirimido [1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona, substituídas na posição 1 ou 2 com C2-9 alquila ou Cicloalquila C3-9, ou opcionalmente substituídos heteroarilalquila ou substituídos arilalquila, na forma livre, de sal ou pró-fármaco (daqui por diante "Compostos da Invenção"). A posição substituinte 1- ou 2- é preferencialmente benzila ou piridilmetila substituída, por exemplo, para-substituídos em relação ao ponto de ligação, por exemplo, com arila, por exemplo, fenila, ou heteroarila, por exemplo, piridila ou tiadiazolila. Descobriu-se surpreendentemente que estes compostos inibem seletivamente a atividade de fosfodiesterase 1 (PDE1), especialmente atividade de PDE1B.

[009] Preferencialmente, os compostos da invenção são 7,8-diidro-[1*H* ou 2*H*]-imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-onas ou 7,8,9-triidro-[1*H* ou 2*H*]-pirimido[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-onas, de fórmula I



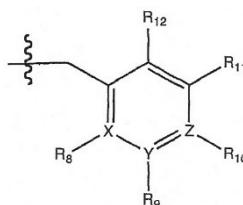
Fórmula 1

onde

(i) R₁ é H ou alquila C₁₋₄ [por exemplo, metila];

(ii) R₄ é H ou alquila C₁₋₄ e R₂ e R₃ são, independentemente, H ou alquila C₁₋₄, arila, heteroarila, heteroarilalcóxi, arilalcóxi, heteroarilalquila, ou arilalquila; ou R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte di-, tri-, ou tetra-metileno;

(iii) R₅ é uma heteroarilalquila substituída, por exemplo, substituída com haloalquila ou R₅ é ligado a um dos átomos de nitrogênio na porção pirazol da fórmula A e é uma fração da fórmula A



Fórmula A

onde X, Y e Z são, independentemente, N ou C; R₈, R₉, R₁₁ e R₁₂ são independentemente H ou halogênio; e R₁₀ é halogênio, alquila, cicloalquila haloalquila, arila, heteroarila, ou tiadiazolila, diazolila, triazolila, tetra-zolila, arilcarbonila, alquilsulfonila, heteroarilcarbonila, ou alcóxicarbonila; desde que, quando X, Y ou Z é nitrogênio, R₈, R₉, ou R₁₀, respectivamente, é ausente;

(iv) R_6 é H, alquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilamina, heterarilamina, N,N-dialquilamina, N,N-diarilamina, ou N-aril-N-(arilalquila)amina; e

(v) $n = 0$ ou 1 ;

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

onde R_{13} e R_{14} , são, independentemente, H ou alquila C_{1-4} , arila, heteroarila, heteroarilalcóxi, arilalcóxi, hetero-arilalquila ou arilalquila; na forma livre, de sal ou pró-fármaco, incluindo seus enantiômeros, diastereoisômeros e racematos.

[0010] A invenção ainda fornece os compostos de Fórmula I como segue:

[0011] 1.1 Fórmula I onde R_1 é metila e $n = 0$;

[0012] 1.2 Fórmula I ou 1.1 onde R_4 é H ou alquila C_{1-4} e pelo menos um de R_2 e R_3 é alquila menor, tal que quando o carbono carregando R_3 for quiral, ele terá uma configuração R, por exemplo, onde ambos R_2 e R_3 são metila, ou onde um é hidrogênio e o outro é isopropila;

[0013] 1.3 Fórmula I ou 1.1 onde R_4 é H e pelo menos um de R_2 e R_3 é arilalcóxi;

[0014] 1.4 Fórmula I onde R_1 é metila, R_2 , R_3 , e R_4 são H, $n = 1$, e R_{13} e R_{14} são, independentemente, H ou alquila C_{1-4} (por exemplo, metila ou isopropila);

[0015] 1.5 Fórmula I ou 1.1 onde R_2 é H e R_3 e R_4 juntos formam uma ponte tri- ou tetrametileno, tendo a configuração cis, preferencialmente onde os carbonos carregando R_3 e R_4 têm a configurações R e S respectivamente;

[0016] 1.6 Fórmula I, 1.1 ou 1.5 onde R_5 é uma heteroarilmetila substituída, por exemplo, para-substituídos com haloalquila;

[0017] 1.7 Fórmula I, 1.1. 1.2, 1.3, 1.4 ou 1.5 onde R_5 é uma fração de Fórmula A onde R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{10} são H e R_{10} é fenila;

[0018] 1.8 Fórmula I, 1.1. 1.2, 1.3, 1.4 ou 1.5 onde R_5 é uma fração de Fórmula A onde R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{12} são H e R_{10} é piridila ou tiadiazolila;

[0019] 1.9 Fórmula I, 1.1. 1.2, 1.3, 1.4 ou 1.5 onde R_5 é uma fração de Fórmula A onde R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{12} são, independentemente, H ou halogênio, e R_{10} é haloalquila;

[0020] 1.10 Fórmula 1. 1.1. 1.2, 1.3, 1.4 ou 1.5 onde R₅ é uma fração de Fórmula A onde R₈, R₉, R₁₁, e R₁₂ são, independentemente, H, e R₁₀ é alquil sulfonila;

[0021] 1.11 qualquer uma das fórmulas precedentes onde R₅ é ligado ao 2- posição nitrogênio em um anel pirazol;

[0022] 1.12 qualquer uma das fórmulas precedentes onde R₆ é benzila;

[0023] 1.13 qualquer uma das fórmulas precedentes onde R₆ é fenilamina ou fenilalquilamina (por exemplo, benzilamina);

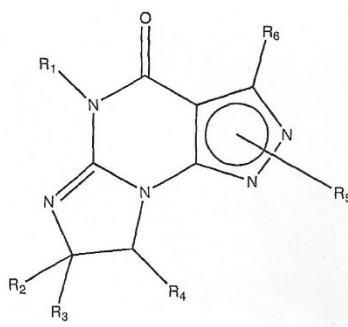
[0024] 1.14 qualquer uma das fórmulas precedentes onde R₆ é fenilamina;

[0025] 1.15 qualquer uma das fórmulas precedentes onde X, I, e Z são todos C;

[0026] 1.16 qualquer uma das fórmulas precedentes onde X, I, e Z são todos C e R₁₀ é fenila ou 2-piridila; e/ou

[0027] 1.17 qualquer uma das fórmulas precedentes onde os compostos inibem hidrólise de GMPc mediada por fosfodiesterase (por exemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B), por exemplo, com um IC₅₀ de menos de 1 μM, preferencialmente menos de 25 nM em um ensaio de PDE reagente de uma partícula de afinidade a metal imobilizado, por exemplo, como descrito no Exemplo 24; em forma livre ou de sal.

[0028] Por exemplo, os compostos da invenção incluem 7,8-diidro-[1*H* ou 2*H*]-imidazo [1,2- α] pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4-(5*H*)-onas de Fórmula Ia



Fórmula Ia

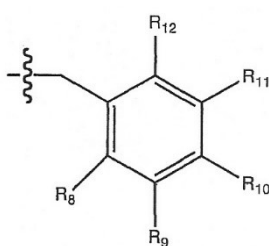
onde

(i) R₁ é H ou alquila C1-4 [por exemplo, metila];

(ii) R_4 é H e R_2 e R_3 são, independentemente, H ou alquila C1-4 [por exemplo, R_2 e R_3 são ambos metila, ou R_2 é H e R_3 é isopropila], arila, ou arilalquila;

ou R_2 é H e R_3 e R_4 juntos formam uma ponte di-, tri- ou tetrametileno [preferencialmente onde R_3 e R_4 têm a configuração cis, por exemplo, onde os carbonos carregando R_3 e R_4 têm as configurações R e S respectivamente];

(iii) R_5 é ligado a um dos nitrogênios na porção pirazol de fórmula I e é uma benzila substituída de fórmula B



Fórmula B

onde R_8 , R_9 , R_{11} e R_{12} são independentemente H ou halogênio (por exemplo, C1 ou F); e R_{10} é halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila (por exemplo, trifluormetila) arila (por exemplo, fenila), heteroarila (por exemplo, piridila (por exemplo pirid-2-ila), ou tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ila), arilcarbonila (por exemplo, benzoíla), alquil sulfonila ou heteroarilcarbonila; e

(iv) R_6 é H, alquila, arila, heteroarila, arilalquila [por exemplo, benzila], arilamina [por exemplo, fenilamina], heteroarilamina, arilalquilamina, N,N-dialquilamina, N,N-diarilamina, ou N-arila-N-(arilalquil)amina [por exemplo N-fenil-N-(1,1'-bifen-4-ilmetil)amina];

na forma livre, de sal ou pró-fármaco.

[0029] A invenção ainda fornece compostos de Fórmula Ia como segue:

[0030] 1.1: Fórmula Ia onde R_1 é metila;

[0031] 1.2: Fórmula Ia ou 1.1 onde R_4 é H e pelo menos um de R_2 e R_3 é alquila menor, tal que quando o carbono carregando R_3 seja quiral, tenha uma configuração R, por exemplo, onde ambos R_2 e R_3 são metila, ou onde um é hidrogênio e o outro isopropila;

[0032] 1.3: Fórmula Ia ou 1.1 onde R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte tri- ou tetrametileno, tendo a configuração cis, preferencialmente onde os carbonos carregando R₃ e R₄ têm as configurações R e S respectivamente;

[0033] 1.4: Fórmula Ia, 1.1. 1.2 ou 1.3 onde R₅ é uma fração de fórmula A onde R₈, R₉, R₁₁, e R₁₂ são H e R₁₀ é fenila;

[0034] 1.5: Fórmula Ia, 1.1. 1.2, ou 1.3 onde R₅ é uma fração de fórmula A onde R₈, R₉, R₁₁ e R₁₂ são H e R₁₀ é piridila ou tiadiazolila;

[0035] 1.6: Fórmula Ia, 1.1. 1.2, 1.3, 1.4, ou 1.5 onde R₅ é ligado ao nitrogênio de posição 2 em um anel pirazol;

[0036] 1.7: Fórmula Ia, 1.1. 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 ou 1.6 onde R₆ é benzila;

[0037] 1.8: Fórmula Ia, 1.1. 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 ou 1.6 onde R₆ é fenilamina ou fenilalquilamina (por exemplo, benzilamina); e/ou

[0038] 1.9: Fórmula Ia, 1.1. 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, ou 1.8 onde um composto inibe a hidrólise de GMPc mediada por fosfodiesterase (por exemplo, mediada por PDE1, especialmente mediada por PDE1B), por exemplo, com um IC₅₀ de menos de 1 μM, preferencialmente menos de 25 nM em um ensaio de PDE reagente de uma partícula de afinidade a metal imobilizado, por exemplo, como descrito no Exemplo 15; em forma livre ou de sal.

[0039] Em uma outra modalidade, os compostos da invenção são compostos de Fórmula I onde

(i) R₁ é metila;

(ii) R₂, R₃ e R₄ são H;

(iii) n = 1 e Ra e Rb são, independentemente, H ou metila;

(iv) R₅ é uma fração de Fórmula A onde R₈, R₉, R₁₁ e R₁₂ são H e R₁₀ é fenila, piridila (por exemplo pirid-2-ila), ou tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ila);

(v) R₆ é benzila, fenilamina ou benzilamina; em forma livre ou de sal.

[0040] Em outra modalidade, os compostos da invenção são compostos de Fórmula I onde

(i) R₁ é metila;

(ii) $n = 0$;

(iii) R_2 é H e R_3 e R_4 juntos formam uma ponte tri- ou tetrametileno [preferencialmente com os carbonos carregando R_3 e R_4 tendo a configuração R e S respectivamente]; ou pelo menos um de R_2 e R_3 é metila, isopropila ou arilalcóxi e R_4 é H; ou R_2 e R_3 são H e R_4 é a alquila C1-4;

(iv) R_5 é uma heteroarilmetila substituída, por exemplo, para-substituída com haloalquila; ou

R_5 é uma fração de Fórmula A onde R_8 , R_9 , R_{11} e R_{12} são H ou halogênio e R_{10} é haloalquila, fenila, piridila (por exemplo pirid-2-ila), ou tiadiazolila

(por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ila); e

(v) R_6 é benzila, fenilamina ou benzilamina; em forma livre ou de sal.

[0041] Em outra modalidade, os compostos da invenção são compostos de Fórmula Ia onde

(i) R_1 é metila;

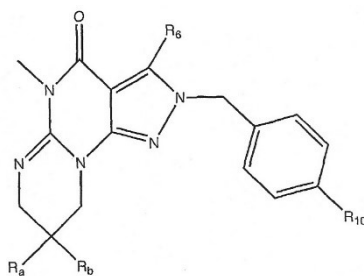
(ii) R_2 é H e R_3 e R_4 juntos formam uma ponte tri- ou tetrametileno

[preferencialmente com os carbonos carregando R_3 e R_4 tendo a configuração R e S respectivamente]; ou R_2 e R_3 são cada um metila e R_4 é H; ou R_2 e R_4 são H e R_3 é isopropila [preferencialmente o carbono carregando R_3 tendo uma configuração R];

(iii) R_5 é uma fração de Fórmula A onde R_8 , R_9 , R_{11} , e R_{12} são H e R_{10} é haloalquila, fenila, piridila (por exemplo pirid-2-ila), ou tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ila); e

(iv) R_6 é benzila, fenilamina ou benzilamina; em forma livre ou de sal.

[0042] Por exemplo, os compostos da invenção incluem compostos de acordo com as fórmulas II, III e IV.



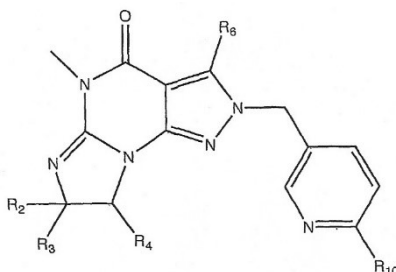
Fórmula II

onde

Ra e Rb são, independentemente, H ou alquila C1-4;

R6 é fenilamina ou benzilamina;

R10 é fenila, piridila (por exemplo pirid-2-ila), ou tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ila); em forma livre ou de sal.



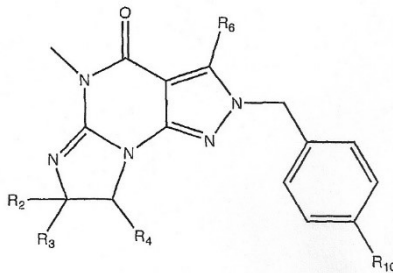
Fórmula III

onde

R2 é H e R3 e R4 juntos formam uma ponte tri- ou tetrametileno [preferencialmente com os carbonos carregando R3 e R4 tendo a configuração R e S respectivamente]; ou pelo menos um de R2 e R3 é metila, isopropila ou arilalcóxi e R4 é H; ou R2 e R3 são H e R4 é a alquila C1-4;

R6 é fenilamina ou benzilamina;

R10 é haloalquila, fenila, piridila (por exemplo pirid-2-ila), ou tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ila); em forma livre ou de sal.



Fórmula IV

onde R_2 é H e R_3 e R_4 juntos formam uma ponte tri- ou tetrametileno [preferencialmente com os carbonos carregando R_3 e R_4 tendo a configuração R e S respectivamente]; ou pelo menos um de R_2 e R_3 é metila, isopropila ou arilalcóxi e R_4 é H; ou R_2 e R_3 são H e R_4 é a alquila C1-4;

R_6 é fenilamina ou benzilamina;

R_{10} é fenila, piridila (por exemplo pirid-2-ila), ou tiadiazolila (por exemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ila); em forma livre ou de sal.

[0043] Os compostos da invenção incluem, por exemplo, os compostos título dos Exemplos 1-23 abaixo.

[0044] Se não for especificado de outro modo ou claro no contexto, os seguintes termos como usado neste têm os seguintes sentidos:

a. "Alquila" como usado neste é uma fração de hidrocarboneto saturado ou insaturado, preferencialmente saturado, preferencialmente com um a quatro átomos de carbono de comprimento, que pode ser linear ou ramificado, e pode ser opcionalmente substituído, por exemplo, mono-, di-, ou tri-substituído, por exemplo, com halogênio (por exemplo, cloro ou flúor), hidroxila, ou carboxila.

b. "Cicloalquila" como usado neste é uma fração de hidrocarboneto não-aromático saturado ou insaturado, preferencialmente saturado, preferencialmente compreendendo de três a nove átomos de carbono, pelo menos alguns dos quais formam uma estrutura não-aromática mono- ou bicíclica, ou cíclica em ponte, e que pode ser opcionalmente substituída, por exemplo, com halogênio (por exemplo, cloro ou flúor), hidroxila, ou carboxila.

c. "Arila" como usado neste é hidrocarboneto aromático mono ou bicíclico, preferencialmente fenila, opcionalmente substituído, por exemplo, com alquila (por exemplo, metila), halogênio (por exemplo, cloro ou flúor), haloalquila (por exemplo, trifluormetila), hidroxila, carboxila, ou uma arila ou heteroarila adicional (por exemplo, bifenila ou piridilfenila).

d. "Heteroarila" como usado neste é uma fração aromática onde um ou mais de um átomo que formam o anel aromático é enxofre ou nitrogênio em detrimento ao

carbono, por exemplo, piridila ou tiadiazolila, que pode ser opcionalmente substituída, por exemplo, com alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila ou carboxila.

[0045] Os compostos da invenção pode existir em forma livre ou de sal, por exemplo, como sais de adição ácida. Nesta especificação, a menos que indicado de outro modo, expressões tais como Os Compostos da Invenção devem ser entendidas como englobando os compostos em qualquer forma, por exemplo, forma livre ou de sal de adição ácida, ou onde os compostos contêm substituintes ácidos, na forma de sais de adição básica. Os compostos da invenção são pretendidos para uso como produtos farmacêuticos, desse modo sais farmacêuticamente aceitáveis são preferidos. Os sais que são impróprios para usos farmacêuticos podem ser úteis, por exemplo, para o isolamento ou purificação dos compostos livres da invenção ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e são desse modo também incluídos.

[0046] Os compostos da invenção pode em alguns casos também existir na forma de pró-fármaco. Por exemplo quando os compostos contêm substituintes hidroxila ou carboxila, estes substituintes podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis e aceitáveis. Como usado neste, " éster fisiologicamente hidrolisáveis e aceitáveis " significa ésteres dos compostos da invenção que são hidrolisáveis sob condições fisiológicas para render ácidos (no caso dos compostos da invenção que têm substituintes hidroxila) ou álcoois (no caso dos compostos da invenção que têm substituintes carboxila) que são eles próprios fisiologicamente toleráveis nas doses a serem administradas. Como será apreciado o termo assim engloba formas farmacêuticas convencionais de pró-fármacos.

[0047] A invenção também fornece métodos de produzir os Compostos da Invenção, novos intermediários úteis para produzir os compostos da invenção, e métodos de usar os compostos da invenção para o tratamento de doenças e distúrbios como determinados abaixo (especialmente tratamento de doenças caracterizadas por atividade sinalizadora reduzida do receptor de dopamina D1, tal como Doença de Parkinson, síndrome da perna cansada, depressão, e a deficiência cognitiva da esquizofrenia).

Descrição Detalhada da Invenção

[0048] Métodos de Produção dos Compostos da Invenção

[0049] Os compostos da fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser produzidos usando os métodos como descrito e exemplificados neste e por métodos similares aos mesmos e por métodos conhecidos na química técnica. Tais métodos incluem, mas não são limitados a, aqueles descrito abaixo. Se não comercialmente disponíveis, os materiais de partida para estes processos podem ser produzidos por procedimentos, que são selecionadas da técnica química usando técnicas que são similares ou análogas à síntese de compostos conhecidos. Todas as referências citadas neste são aqui incorporados em sua totalidade por referência.

[0050] Alguns compostos individuais no âmbito desta invenção podem conter ligações duplas. As representações de ligações duplas nesta invenção devem incluir tanto os isômeros E como Z da ligação dupla. Além disso, alguns compostos no âmbito desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos. Esta invenção inclui o uso de qualquer um dos estereoisômeros opticamente puros assim como qualquer uma combinação de estereoisômeros.

[0051] Os pontos de fusão não são corrigidos e (dec) indica decomposição. As temperaturas são dadas em graus Celsius (°C); a menos que especificado de outro modo, as operações são conduzidas à temperatura ambiente, ou seja, a temperatura em uma faixa de 18-25 °C. Cromatografia significa cromatografia flash em sílica gel; cromatografia de camada fina (TLC) é conduzida em placas de sílica gel. Os dados de RMN estão em valores delta de prótons de diagnóstico principal, dados em partes por milhão (ppm) em relação a tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno. As abreviações convencionais para a forma de sinal são usadas. As constantes de acoplamento (J) são dadas em Hz. Para o espectro de massa (EM), a íon principal de menor massa é relatado para moléculas onde a divisão dos isótopos resulta em picos múltiplos de espectro de massa Composições de mistura de solventes são dados como percentuais de volume ou razões de volume. Nos casos onde os espectros de RMN são complexos, apenas os sinais diagnósticos são relatados.

[0052] Termos e abreviações:

Bu^tOH = álcool terc-butílico,

CAN = nitrato de amônio cério (IV),

DIPEA = diisopropiletilamina,

DMF = N,N-dimetilforamida,

DMSO = dimetil sulfóxido,

Et₂O = dietil éter,

EtOAc = acetato de etila,

equiv. = equivalente(s),

h = hora(s),

HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho,

K₂CO₃ = carbonato de potássio,

MeOH = metanol,

NaHCO₃ = bicarbonato de sódio,

NH₄OH = amônio hidróxido,

PMB = p-metoxibenzila,

POCl₃ = oxicloreto de fósforo,

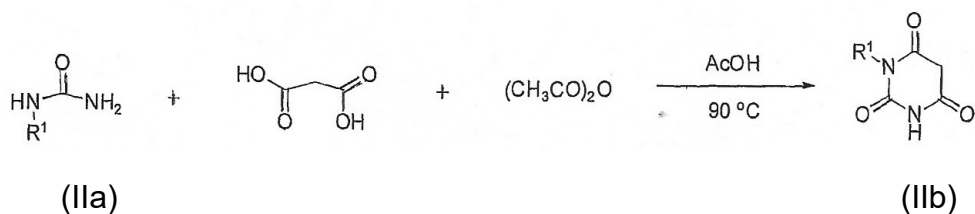
SOCl₂ = cloreto de tionila,

TFA = trifluoracético ácido,

TF = tetraidrofurano.

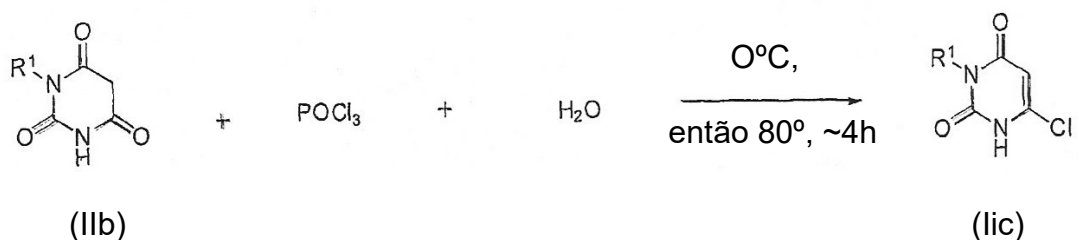
[0053] Os métodos sintéticos nesta invenção são ilustrados abaixo. Os significados para os grupos R são como determinados acima para a fórmula I a menos que indicado de outro modo.

[0054] Em um aspecto da invenção, os compostos interme-diários de fórmula IIb podem ser sintetizados reagindo um composto de fórmula IIa com um ácido dicarboxílico, anidrido acético e ácido acético misturando com aquecimento por aproximadamente 3 horas e então resfriado:

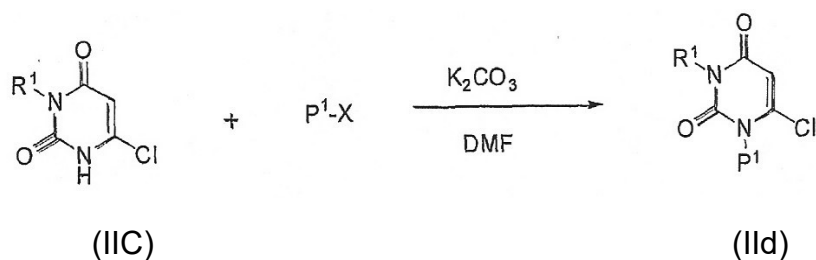


onde R₁ é H ou alquila C1-4 [por exemplo, metila].

[0055] O intermediário IIc pode ser preparado, por exemplo, reagindo um composto de IIb com, por exemplo, um composto clorado tal como POCl₃, algumas vezes com pequenas quantidades de água e aquecido por aproximadamente 4 horas e então resfriado:

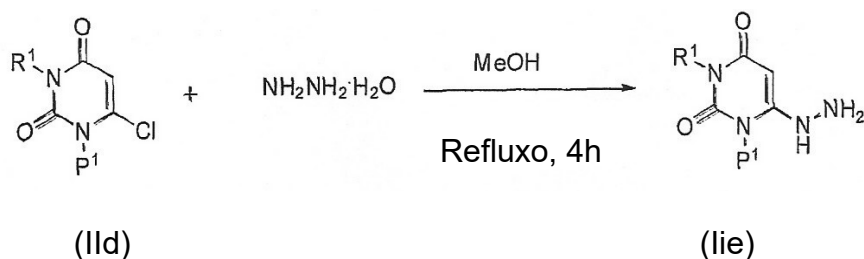


[0056] O intermediário IIc pode ser formado reagindo um composto de IIc com, por exemplo, um P¹-X em um solvente tal como DMF e a base tal como K₂CO₃ à temperatura ambiente ou com aquecimento:

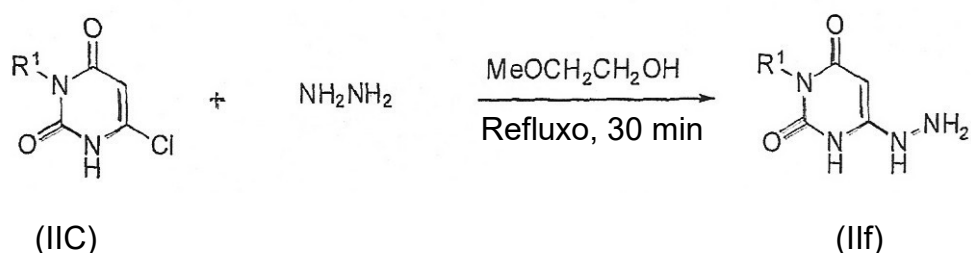


onde P¹ é um grupo protetor [por exemplo, grupo p-metoxibenzila (PMB)]; X é um grupo de saída tal como o halogênio, mesilato, ou tosilato.

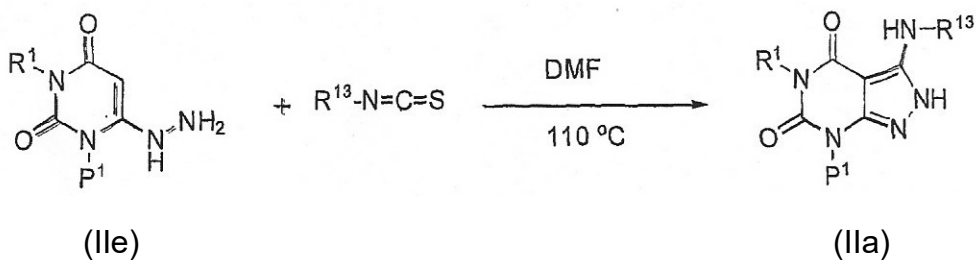
[0057] O intermediário IIe pode ser preparado reagindo um composto IIc com hidrazina ou hidrato de hidrazina em um solvente tal como metanol e submetido a refluxo por aproximadamente 4 horas e então resfriado:



[0058] O intermediário IIf pode ser sintetizado reagindo um composto IIc com hidrazina ou hidrato de hidrazina em um solvente tal como metoximetanol e submetido a refluxo por aproximadamente 30 min e então resfriado:

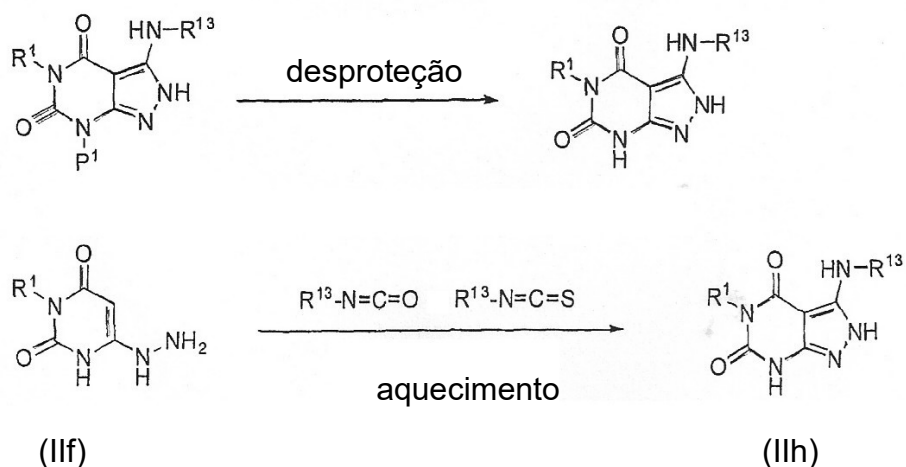


[0059] O intermediário IIg (onde R₁₃ é alquila, arila [por exemplo, fenila], heteroarila, arilalquila, ou heteroari-lalquila), pode ser sintetizado reagindo um composto IIf com, por exemplo, um isotiocianato ou isocianato de arila em um solvente tal como DMF e aquecido a 110 °C por aproximadamente 2 dias e então resfriado:

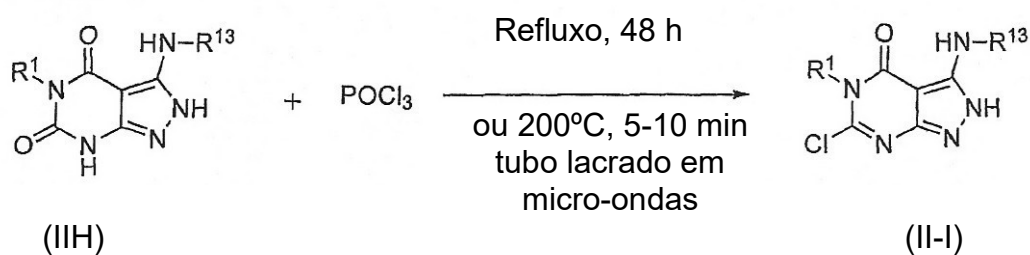


[0060] O intermediário IIh pode ser sintetizado de um composto IIg removendo um grupo protetor P¹ com um método apropriado. Por exemplo, se P¹ é um grupo p-metoxibenzila, então ele pode ser removido com AlCl₃ à temperatura ambiente ou com TFA sob condições de aquecimento. O intermediário IIh pode também ser preparado

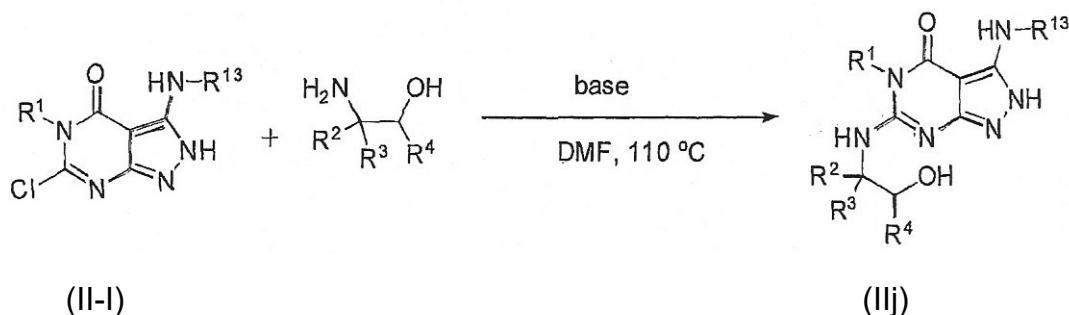
diretamente de um composto IIf usando métodos similares, mas os rendimentos são relativamente baixos.



[0061] O intermediário II-I pode ser preparado, por exemplo, reagindo um composto IIh com, por exemplo, um composto clorado tal como POCl_3 . A reação pode ser conduzida a pressão atmosférica e submetida a refluxo por aproximadamente 2 dias, ou aquecida a 150-200 °C por aproximadamente 10 min em um tubo lacrado com um instrumento de micro-ondas.

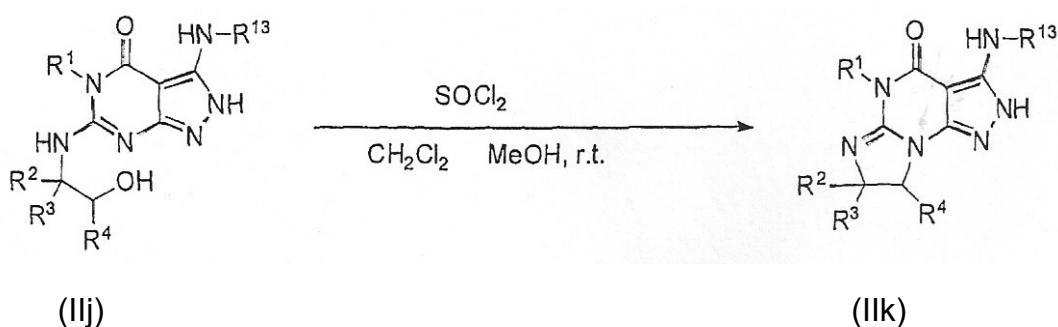


[0062] O intermediário IIj pode ser preparado reagindo um composto II-I com um amino álcool sob condições básicas em um solvente tal como DMF. A reação pode ser aquecida durante a noite e então resfriada:

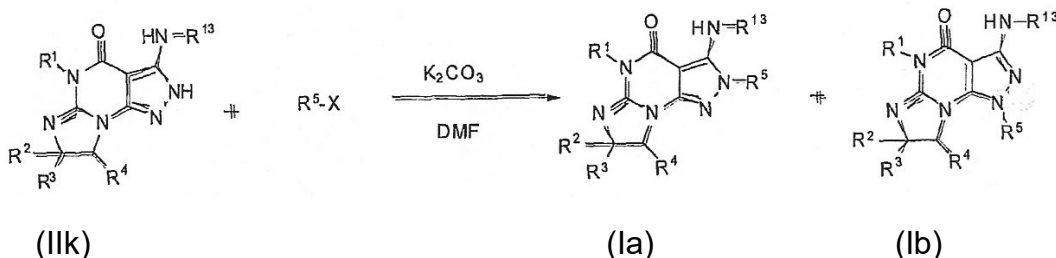


[0063] A menos que especificado ou definido, R₂, R₃ e R₄ são os mesmos que aqueles definidos anteriormente, por exemplo, em relação à Fórmula 1.

[0064] O intermediário HK pode ser formado reagindo um composto IIj com, por exemplo, um agente de desidratação tal como SOCl₂ em um solvente tal como CH₂Cl₂ à temperatura ambiente durante a noite ou aquecido a 35 °C por aproximadamente 4 horas, e então resfriado:



[0065] Composto Ia e Ib pode ser formado reagindo um composto IIk com, por exemplo, a R₅-X em um solvente tal como DMF e uma base tal como K₂CO₃ à temperatura ambiente ou com aquecimento:

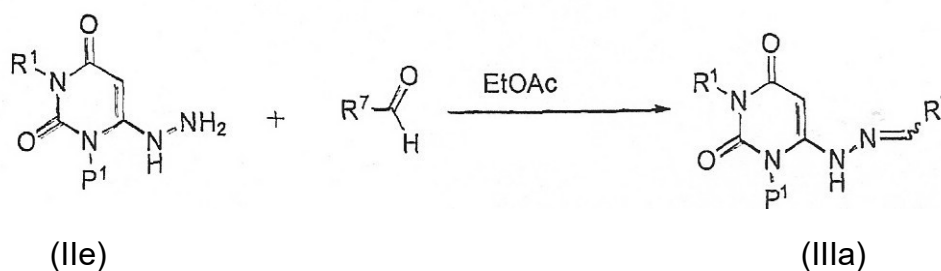


onde R₅ é como definido anteriormente [por exemplo um grupo benzila opcionalmente substituído]; X é um grupo de saída tal como um halogênio, mesilato, ou tosilato.

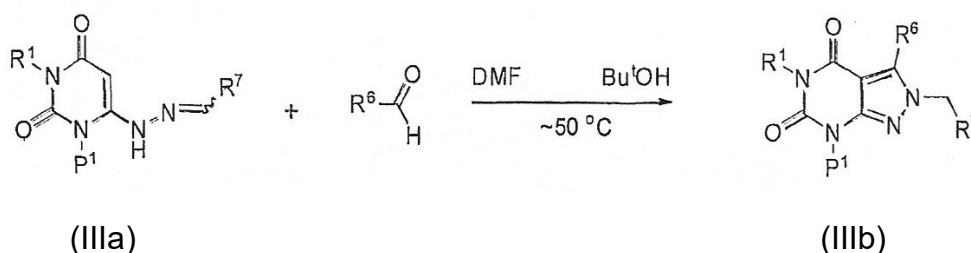
[0066] R₅ pode também ser introduzido antes, por exemplo, reagindo IIg com R₅X e então executando procedimento similar como descrito acima para formar os compostos Ia e Ib, desde que R₅ não será clivado em uma etapa de desproteção de P¹.

[0067] A segunda rota sintética é designada para a preparação de compostos Ia e Ib onde R₆ é um grupo alquila, arila ou heteroarila.

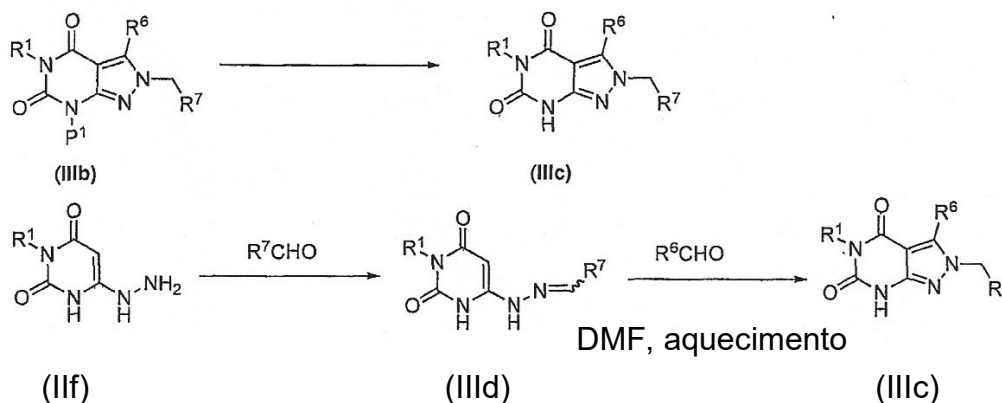
[0068] O intermediário IIIa (onde R₇ é arila, preferencialmente fenila substituída com R₈₋₁₂ correspondente à benzila substituída da Fórmula A supra) pode ser formado reagindo um composto de IIe com um aldeído R₇CHO em um solvente tal como EtOAc a 0°C ou temperatura ambiente:



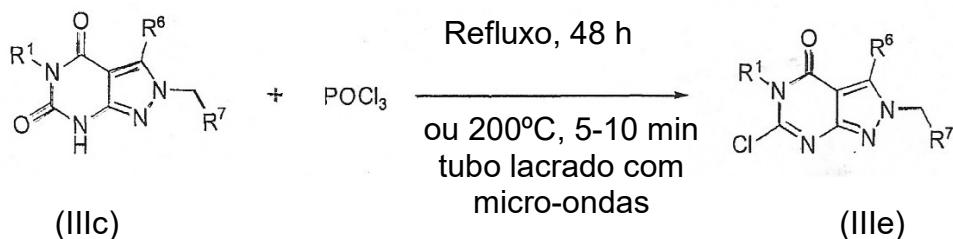
[0069] O intermediário IIIb pode ser preparado, por exemplo, reagindo um composto de IIIa com, por exemplo, um aldeído em um solvente tal como DMF e aquecido durante a noite e então resfriado:



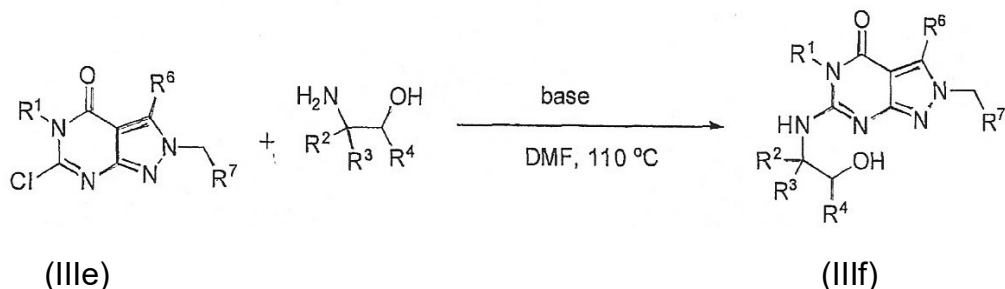
[0070] O intermediário IIIc pode ser sintetizado de um composto de IIIb removendo um grupo protetor P¹ com um método apropriado. Por exemplo, se P¹ é um grupo p-metoxibenzila, então ele pode ser removido com CAN à temperatura ambiente. O intermediário IIIc pode também ser preparado diretamente de um composto IIf usando métodos similares, mas os rendimentos são relativamente baixos.



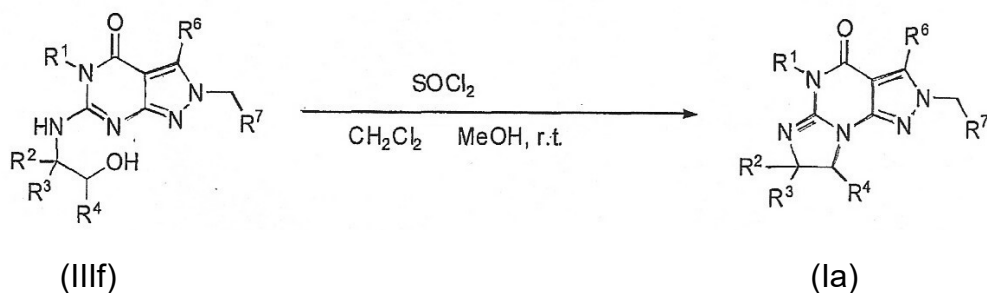
[0071] O intermediário IIIe pode ser preparado reagindo um composto de IIIc com, por exemplo, um composto clorado tal como POCl_3 . A reação pode ser conduzida a pressão atmosférica e submetida a refluxo por aproximadamente 2 dias, ou aquecida a 150-200 °C por aproximadamente 10 min em um tubo lacrado com um instrumento de micro-ondas.



[0072] O intermediário IIIf pode ser formado reagindo um composto de IIIe com um amino álcool sob condições básicas em um solvente tal como DMF e aquecido durante a noite e então resfriado:

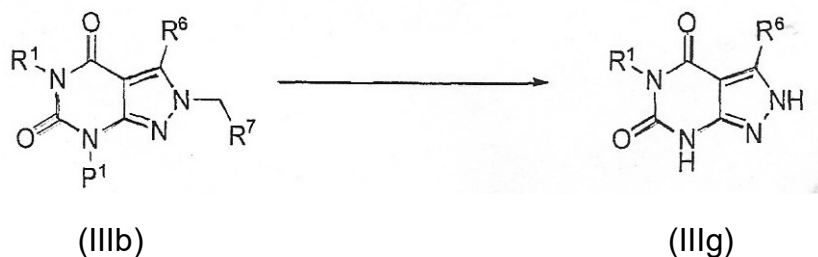


[0073] O composto Ia pode ser formado reagindo um composto de IIIf com, por exemplo, um agente de desidratação tal como SOCl_2 em um solvente tal como CH_2Cl_2 à temperatura ambiente durante a noite ou aquecido a 35 °C por aproximadamente 4 horas, e então resfriado:

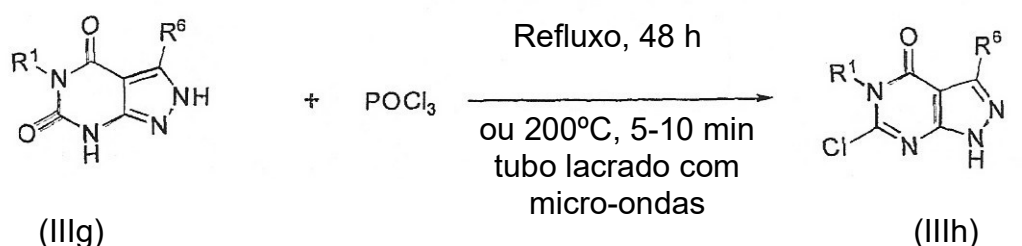


[0074] Há uma abordagem alternativa para a síntese de composto Ia e Ib onde R_6 é um grupo alquila ou arila. Se uma condição adversa é empregada para a desproteção de IIIb, então um grupo R_7CH_2 pode ser também clivado. Por exemplo,

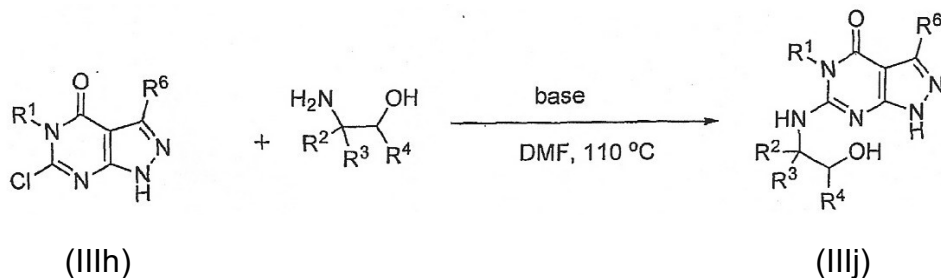
se P¹ é um grupo p-metoxibenzila e R₇ é um grupo fenila substituído, então ambos P¹ e R₇CH₂ pode ser clivado com AlCl₃ à temperatura ambiente. Assim, o intermediário IIIg pode ser formado com esta abordagem:



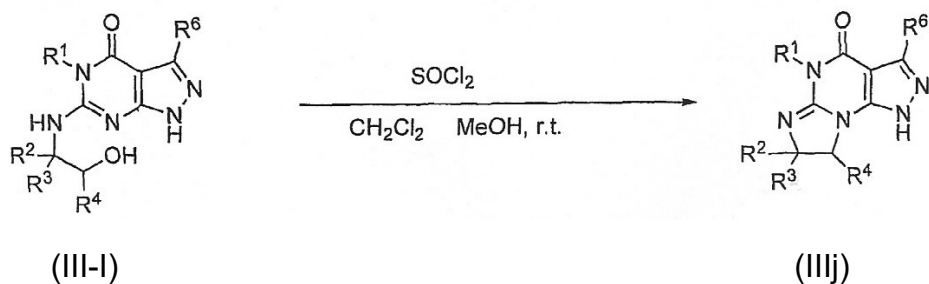
[0075] O intermediário IIIh pode ser preparado reagindo um composto de IIIg com, por exemplo, um composto clorado tal como POCl₃. A reação pode ser conduzida a pressão atmosférica e submetida a refluxo por aproximadamente 2 dias, ou aquecida a 150-200 °C por aproximadamente 10 min em um tubo lacrado com um instrumento de micro-ondas.



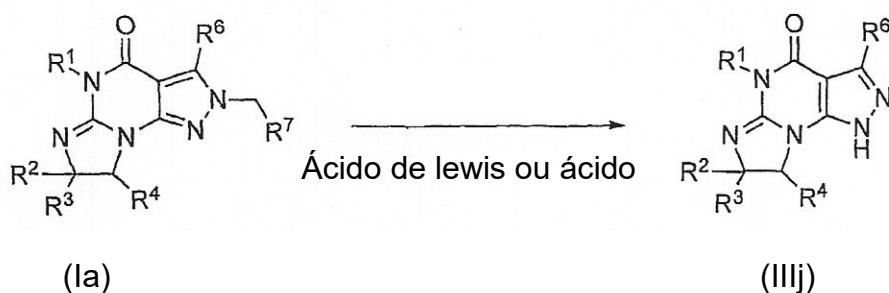
[0076] O intermediário III-I pode ser formado reagindo um composto de IIIh com um amino álcool sob condições básicas em um solvente tal como DMF e aquecido durante a noite e então resfriado:



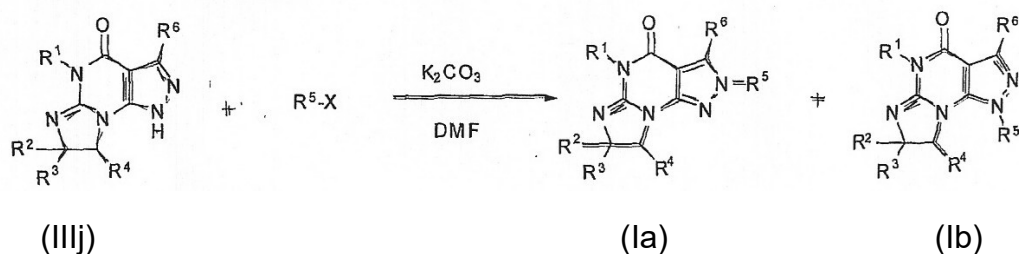
[0077] O intermediário IIIJ pode ser formado reagindo um composto de III-I com, por exemplo, um agente de desidratação tal como SOCl₂ em um solvente tal como CH₂Cl₂ ou metanol à temperatura ambiente durante a noite ou aquecido a 35 °C por aproximadamente 4 horas, e então resfriado:



[0078] O intermediário IIIj pode também ser formado reagindo um composto de Ia com, por exemplo, um ácido forte ou ácido de Lewis tal como AlCl_3 :

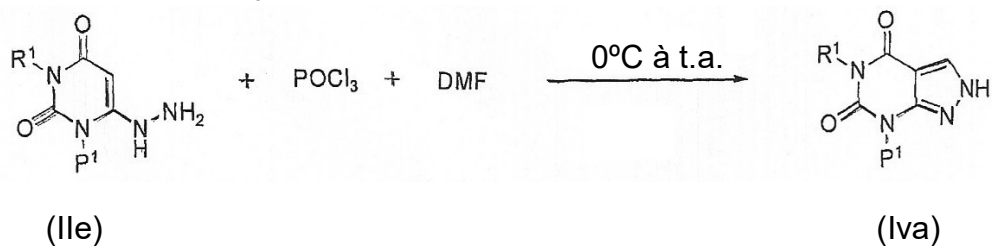


[0079] O composto Ia e Ib pode ser formado reagindo um composto de IIIj com, por exemplo, um $\text{R}^5\text{-X}$ em um solvente tal como DMF e uma base tal como K_2CO_3 à temperatura ambiente ou com aquecimento:

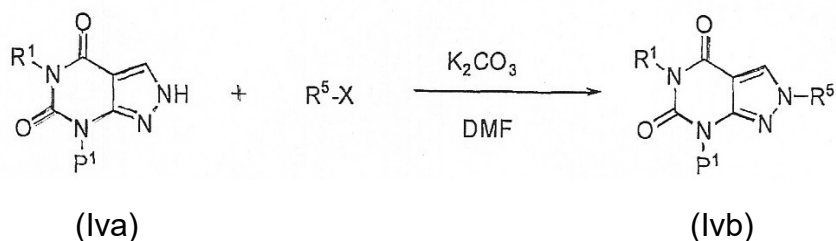


[0080] Uma terceira rota sintética é designada para a preparação do composto Ia e Ib onde R_6 é hidrogênio.

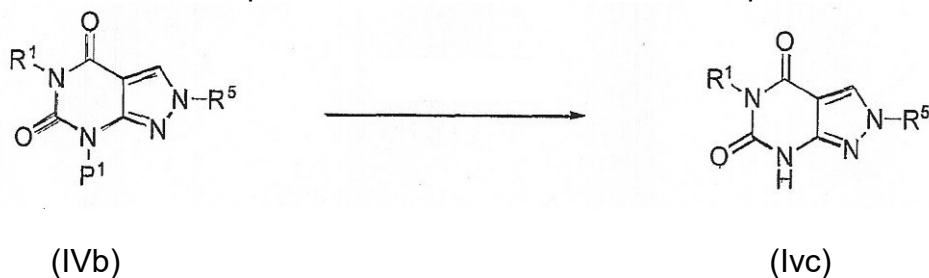
[0081] O intermediário IVa pode ser formado, por exemplo, reagindo um composto de IIe com POCl_3 e DMF:



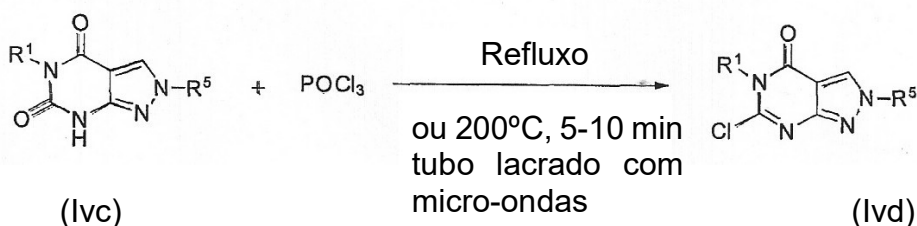
[0082] O intermediário IVb pode ser formado reagindo um composto de IVa com, por exemplo, um R⁵-X em um solvente tal como DMF e uma base tal como K₂CO₃ à temperatura ambiente ou com aquecimento:



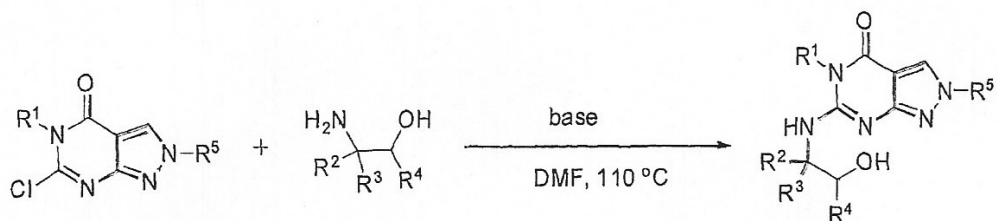
[0083] O intermediário IVc pode ser sintetizado de um composto de IVb removendo um grupo protetor P¹ com um método apropriado. Por exemplo, se P¹ é um grupo PMB, então ele pode ser removido com CAN à temperatura ambiente:



[0084] O intermediário IVd pode ser preparado reagindo um composto de IVc com, por exemplo, um composto clorado tal como POCl₃ e submetendo a refluxo por aproximadamente 2 dias, ou aquecendo a 150-200 °C por aproximadamente 10 min em um tubo lacrado com um instrumento de micro-ondas e então resfriado:



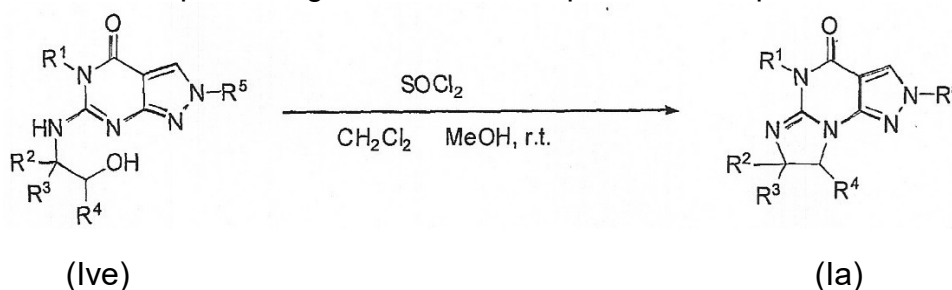
[0085] O intermediário IVe pode ser formado reagindo um composto de IVd com um amino álcool sob condições básicas em um solvente tal como DMF e aquecido durante a noite então resfriado:



(IVd)

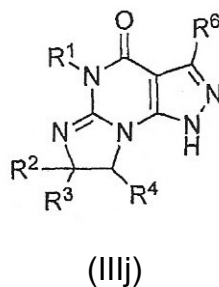
(Iva)

[0086] O composto Ia pode ser formado reagindo um composto de IVe com, por exemplo, um agente de desidratação tal como SOCl_2 em um solvente tal como CH_2Cl_2 à temperatura ambiente durante a noite ou aquecido a $35\text{ }^\circ\text{C}$ por aproximadamente 4 horas, e então resfriado. Similar aos métodos descrito acima, o grupo R_5 em um composto de Ia pode ser clivado usando um método apropriado, e então o intermediário obtido pode reagir com outro R_5X para dar composto Ia e Ib.



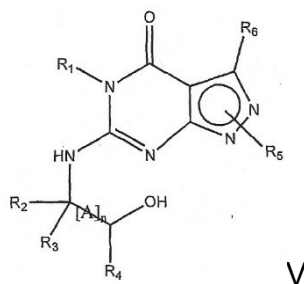
[0087] A invenção fornece assim métodos de produzir os compostos da invenção como descrito acima, por exemplo, compreendendo

(i) reagindo a 7,8-diidro-[1*H* ou 2*H*]-imidazo [1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona ou 7,8,9-triidro-[1*H* ou 2*H*]-pirimido [1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona com um composto de fórmula X-R_5 onde X é um grupo de saída, por exemplo, halogênio, mesilato, ou tosilato, e R_5 é alquila C2-9, cicloalquila C3-9, heteroarilalquila, ou arilalquila substituídas, por exemplo, onde R_5 é a benzila substituída de fórmula A como definido acima, por exemplo, sob condições básicas, por exemplo, onde a 7,8-diidro-[1*H* ou 2*H*]-imidazo [1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona é um composto de Fórmula IIIj:



(HU) onde R_{1-6} são como definido acima, por exemplo, com referência a Fórmula I; e /ou

(ii) desidratar um composto de Fórmula V



onde R_{1-6} e $[A]_n$ são como definido acima, por exemplo, com referência a Fórmula I, por exemplo, usando um agente de desidratação, por exemplo, cloreto de tionila; e isolando um composto da invenção assim obtido.

Métodos de Uso dos Compostos da Invenção

[0088] A os compostos da invenção são úteis em a tratamento de doenças caracterizadas por rompimento de ou dano a vias mediadas por AMPc e GMPc, por exemplo, como resultado de expressão aumentada de PDE1 ou expressão diminuída de AMPc e GMPc devido a inibição ou níveis reduzidos de indutores de síntese de nucleotídeo cíclico, tal como dopamina e óxido nítrico (NO). Evitando a degradação de AMPc e GMPc por PDE1B, aumentando assim os níveis intracelulares de AMPc e GMPc, os compostos da invenção potencializam a atividade de indutores de síntese de nucleotídeo cíclico.

[0089] A invenção fornece métodos de tratamento de qualquer uma ou mais da seguintes condições:

(i) Doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Parkinson, perna cansada, tremores, discinesias, doença de Huntington, doença de Alzheimer, e distúrbios do movimento induzidos por fármacos;

(ii) Distúrbios mentais, incluindo depressão, transtorno do déficit de atenção, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, transtorno bipolar, ansiedade, distúrbios do sono, deficiência cognitiva, demência, síndrome de abstinência de psicoestimulantes, e dependência química;

(iii) Distúrbios circulatórios e cardiovasculares, incluindo doença cerebrovascular, AVC, doença cardíaca congestiva, hipertensão, hipertensão pulmonar, e disfunção sexual;

(iv) Distúrbios respiratórios e inflamatórios, incluindo asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, e rinite alérgica, assim como doenças autoimunes e inflamatórias; e/ou

(v) Qualquer uma doença ou condição caracterizadas por baixos níveis de AMPc e/ou GMPc (ou inibição das vias sinalizadoras de AMPc e/ou GMPc) em células expressando PDE1,

compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção a um paciente humano ou animal em necessidade da mesma.

[0090] A invenção também fornece a método para melhorar ou potencializar a atividade sinalizadora intracelular de dopamina D1 em célula ou tecido compreendendo contatar a referida célula ou tecido com uma quantidade de um composto da invenção suficiente para inibir a atividade de PDE1B.

[0091] A invenção também fornece a método para tratar um distúrbio relacionado a PDE1, especialmente relacionado a PDE1B, ou a via sinalizadora intracelular de receptor de dopamina D1, em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto da invenção que iniba PDE1B, onde a atividade de PDE1B module a fosforilação de DARPP-32 e/ou o receptor AMPA de GluR1.

[0092] A presente invenção também fornece

(i) um composto da invenção para uso como um produto farmacêutico, por exemplo, para uso em qualquer método ou no tratamento de qualquer doença ou condição como determinado daqui por diante,

(ii) o uso de um composto da invenção na produção de medicamento para tratar qualquer doença ou condição como determinado daqui por diante, e

(iii) uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção em combinação ou associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitáveis.

[0093] As palavras "tratamento" e "tratar" devem ser entendidas do mesmo modo como englobando profilaxia e tratamento ou melhora de sintomas de doença assim como o tratamento da causa da doença

[0094] Os compostos da invenção são particularmente úteis para a tratamento de doença de Parkinson.

[0095] Os compostos da invenção podem ser usados como um único agente terapêutico, mas podem também ser usados em combinação ou para coadministração com outros agentes ativos. Por exemplo, como os compostos da invenção potencializam a atividade de agonistas D1, tal como dopamina, eles podem ser administrados simultaneamente, sequencialmente, ou contemporaneamente com medicações dopaminérgicas convencionais, tal como levodopa e adjuntos de levodopa (carbidopa, inibidores COMT, inibidores MAO-B), agonistas dopamina, e anticolinérgicos, por exemplo, no tratamento de paciente tendo doença de Parkinson.

[0096] As dosagens empregadas na prática da presente invenção variarão certamente dependendo, por exemplo, da doença ou condição particular a ser tratada, o composto da invenção particular usado, o modo de administração, e a terapia desejada. os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer rota adequada, incluindo oralmente, parenteralmente, transdermicamente, ou por inalação, mas são preferencialmente administradas oralmente. Em geral, indica-se que resultados satisfatórios, por exemplo, para o tratamento de doenças como daqui por diante determinadas são obtidos na administração oral para dosagens na ordem de aproximadamente 0,01 a 2,0 mg/kg. Em mamíferos superiores, por exemplo, seres humanos, uma dosagem indicada diariamente para administração oral estará de acordo em uma faixa de aproximadamente 0,75 a 150 mg, convenientemente administrada uma vez, ou em doses divididas em 2 a 4 vezes, diariamente ou em forma de liberação controlada. Formas de dosagem unitárias para administração oral

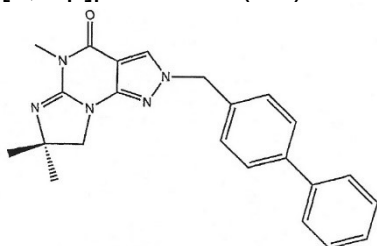
assim, por exemplo, podem compreender de aproximadamente 0,2 a 75 ou 150 mg, por exemplo, de aproximadamente 0,2 ou 2,0 a 50, 75 ou 100 mg de um composto da invenção, junto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0097] As composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção podem ser preparadas usando diluentes ou veículos convencionais e técnicas conhecidas na técnica galênica. Assim, as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos, cápsulas, soluções, suspensões e similares.

Exemplos

[0098] Exemplo 1:

[0099] 2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3- β]pirimidin-4(5H)-ona



[00100] (a) 1-Metilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona

[00101] A uma solução de ácido malônico (80 g, 0,79 mol) e metiluréia (50 g, 0,68 mol) em 180 mL de ácido acético a 70 °C, anidrido acético (130 mL, 1,37 mol) é adicionada lentamente. Após completar a adição da adição, a mistura reacional é agitada a 90 °C por 3 horas, e então resfriada à temperatura ambiente. O solvente é removido sob pressão reduzida, e o resíduo é tratado com 350 mL de etanol para precipitar um sólido amarelado. Um sólido é recristalizado de etanol para dar 63,1 g de produto como sólidos cristalinos (Rendimento: 65,8%). p.f. = 131,2-133,1 °C [Lit.¹: p.f. = 130-131,5 °C].

[00102] (b) 6-Cloro-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

[00103] Água (2,7 mL) é adicionada por gotejamento à suspensão de 1-metilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (14,2 g, 100 mol) em POCl₃ (95 mL) a 0 °C. A mistura reacional é então aquecida a 80 °C por 5 horas. A solução marrom resultante

é resfriada, e POCl_3 é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é tratado com MeOH, e o sólido obtido é recristalizado de etanol para dar 11,5 g de produto (Rendimento: 71,6%). p.f. = 279-282 °C (dec) [Lit.²: 280-282 °C]. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (53,10 (s, 3H), 5,90 (s, 1H), 12,4 (br, 1H).

[00104] (c) 6-Cloro-1-(4-metoxibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

[00105] Uma mistura de 6-cloro-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (16,2 g, 101 mmol), cloreto de p-metoxibenzila (16,5 mL, 122 mmol) e carbonato de potássio (7,0 g, 50,7 mmol) em DMF anidro (200 mL) é aquecida a 60 °C por 3 horas. Mais carbonato de potássio (3,0 g, 21,7 mmol) é adicionado, e a mistura reacional é aquecida a 60 °C por mais 3 horas. Após a filtração a quente, o filtrado é evaporado à secura sob pressão reduzida. O óleo obtido é diretamente usado para a síntese em uma etapa seguinte. A pequena quantidade de produto é ainda purificada por cromatografia flash em sílica-gel para dar o produto puro como cristais. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 3,37 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,91 e 7,32 (AB, 4H, J = 6,8 Hz). EM (FAB) m/z 281,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00106] (d) 6-Hidrazinil-1-(4-metoxibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(1 H,3H)-diona

[00107] A uma solução de 6-cloro-1-(4-metoxibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2,4 g, 8,6 mmol) em EtOH (25 mL) e MeOH (50 mL), hidrazina anidra (1,2 mL) é adicionada lentamente. A mistura reacional é submetida a refluxo por três horas, e então resfriada. Uma grande quantidade de éter é adicionada na mistura reacional, e então filtrada para dar 2,0 g de produto como sólidos cristalinos (Rendimento: 84%). ^1H RMN (DMSO- d_6) (53,13 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,42 (br, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,88 e 7,15 (AB, 4H, J = 6,4 Hz), 8,08 (br, 1H). EM (FAB) m/z 277,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00108] (e) 7-(4-Metoxibenzil)-5-metila-1H-pirazol [3,4-d] pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

[00109] A uma solução de 6-hidrazinil-1-(4-metoxibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,45 g, 1,6 mmol) em DMF (2 mL), POCl_3 (0,3 mL, 3,3 mmol) é adicionada por gota a gota a 0 °C. Após a mistura reacional ser agitada a 0 °C por 1

hora, a mistura é tratada com metanol cuidadosamente para dar um sólido branco. O sólido é ainda purificado por cromatografia para dar 0,4 g do produto (Rendimento: 85%). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 3,23 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,85 e 7,31 (AB, 4H? J = 11,6 Hz), 8,47 (s, 1H), 13,5 (br, 1H). EM (FAB) m/z 287,21 [M+H] $^+$.

[00110] (f) 2-(Bifeni1-4-ilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

[00111] Uma mistura de 7- (4- metoxibenzil) -5-metila-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona (0,312 g, 1,09 mmol), brometo de p-bifenilmetila (0,296 g, 1,20 mmol) e carbonato de potássio (0,151 g, 1,09 mmol) em acetona (20 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é diretamente purificado por cromatografia para dar 0,382 g do produto como um sólido branco (Rendimento: 77,5). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,37 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,47 (m, 4H), 7,60 (m, 4H), 7,87 (s, 1H). EM (FAB) m/z 453,3 [M+H] $^+$.

[00112] (g) 2-(Bifeni1-4-ilmetil)-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona A uma solução de 2-(bifeni1-4-ilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-5-metila-2H-pirazol[3,4-d] piri-midina-4,6(5H,7H)-diona (300 mg, 0,663 mmol) em TF (9 mL), uma solução de nitrato de amônio cério (IV) (1,82 g, 3,32 mmol) em água (3 mL) é adicionado. Uma solução laranja resultante é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Outro lote de CAN (1,82 g, 3,32 mmol) é adicionado e uma mistura é agitada por 6 horas, e então um terceiro lote de CAN (1,82 g) é adicionado, e uma mistura é agitada à t.a. durante a noite. A mistura reacional é evaporada à secura. O resíduo é tratado com salmoura, e extraído com cloreto de metileno cinco vezes. Uma fase orgânica é combinada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para dar o produto como um sólido branco com alto rendimento. ^1H RMN (400 MHz, DMDO- d_6) 03,16 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 8,59 (s, 1H), 11,6 (s, 1H). EM (FAB) m/z 333,3 [M+H] $^+$.

[00113] (h) 2-(Bifeni1-4-ilmetil)-6-cloro-5-metila-2H-pirazol [3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

[00114] 2-(bifeni1-4-ilmetil) -5-metila-2H-pirazol [3,4-d] pirimidina-4,6(5H,7H)-diona (25 mg, 0,075 mmol) é submetida a refluxo em POCl₃ (10 mL) por 60 horas, e uma mistura é evaporada à secura. O resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica gel para dar 26 mg do produto como um sólido branco (Rendimento: 98,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,36 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,59 (m, 4H), 8,01 (s, 1H). EM (FAB) m/z 351,2 [M+H]⁺.

[00115] (i) 2-(Bifeni1-4-ilmetil)-6- (1-hidroxila-2-metil-propan-2-ilamino)-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

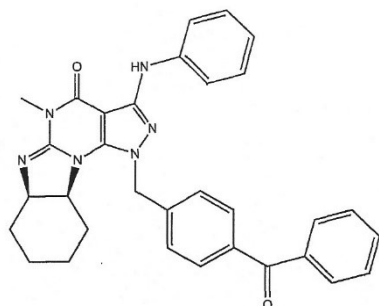
[00116] Uma solução de 2-(bifeni1-4-ilmetil)-6-cloro-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (26 mg, 0,074 mmol) e 2-amino-2-metila-1-propanol (71 µL, 0,74 mmol) em DMF (1 mL) é aquecido a 110 °C durante a noite. A mistura reacional é então purificada por cromatografia para dar 21,1 mg do produto (Rendimento: 71%). EM (FAB) m/z 404,2 [M+H]⁺.

[00117] (j) 2-(Bifeni1-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2-α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

[00118] A uma solução de 2-(bifeni1-4-ilmetil)-6-(1-hidroxila-2-metilpropan-2-ilamino)-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (17 mg, 0,042 mmol) em cloreto de metileno (1 mL), é adicionada solução de cloreto de tionila (63 µL, 0,126 mmol) em CH₂Cl₂ 2,0 M sob argônio. A mistura reacional é agitada à t.a. durante a noite. A reação é extinta com 5% NaHCO₃, e a mistura resultante é purificada por cromatografia para dar 11 mg do produto final como um sólido branco (Rendimento: 68%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ + CDCl₃) δ 1,36 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 8,10 (s, 1H). EM (FAB) m/z 386,1 [M+H]⁺.

[00119] Exemplo 2

[00120] Cis-(6aR*,10aS*) -1-(4-Benzoilbenzil)-5,6a,7,8,9,10, 10a-heptaidro-5-metil-3- (fenilamina)ciclo-hex [4,5] imidazo [1,2-α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona



[00121] (a) 7-(4-Metoxibenzil)-5-metila-3-(fenilamina)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

[00122] Isotiocianato de fenila (3,9 mL, 32,7 mmol) é adicionada à suspensão de 6-hidrazini1-1-(4-metoxibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,45 g, 1,6 mmol) em DMF (12 mL). A mistura reacional é aquecida a 120 °C por 40 horas, e então evaporada para remover o solvente sob pressão reduzida. O resíduo é lavado com hexanos, e então tratado com MeOH (125 mL), e armazenado a -15 °C por 2 dias para dar um sólido cristalino. Um sólido é recristalizado de CH₃OH-EtOAc para fornecer 2,5 g do produto (Rendimento: 61%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 6,88-7,36 (m, 9H). EM (FAB) m/z 378,3 [M+H]⁺.

[00123] (b) 5-Metila-3-(fenilamina)-1H-pirazol[3,4-d] pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

[00124] AlCl₃ (0,733 g, 5,50 mmol) é adicionada a uma solução de 7-(4-metoxibenzil) -5-metila-3- (fenilamina) -1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona (0,692g, 1,83 mmol) e anisol (40 µL, 0,367 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) sob argônio. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 30 min, e então extinta com água com resfriamento. A suspensão resultante é filtrada através de uma camada de celite e a celite é lavada com MeOH (20 mL). A produto é eluído da celite com uma grande quantidade de TF. O TF eluente é evaporado para fornecer 0,47 g de produto (Rendimento: 99%). EM (FAB) m/z 258,2 [M+H]⁺.

[00125] (c) 6-Cloro-5-metila-3-(fenilamina)-1H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona

[00126] 5-metila-3-(fenilamino)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona (450 mg, 1,75 mmol) é submetida a refluxo em POCl_3 (20 mL) por 60 horas, e a mistura é evaporada à secura. O resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica gel para dar 122 mg do produto como um sólido branco e 207 mg material de partida é recuperado (Rendimento: 47%). EM (FAB) m/z 276,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00127] (d) 6-((6aR*,10aS*)-2-Hidroxícicloexilamino)-5-metila-3-(fenilamina)-1H-pirazol [3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

[00128] Uma solução de 6-cloro-5-metila-3-(fenilamina)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (75,8 mg, 0,275 mmol), cloridrato de 6-cloro-2-amino-cicloexanol (83,4 mg, 0,55 mmol) e DIPEA (144 μL , 0,825 mmol) em DMF (3 mL) é aquecido a 110 °C durante a noite. A mistura reacional é evaporada para remover DMF sob pressão reduzida. O resíduo é então purificado por cromatografia para dar 63,1 mg do produto (Rendimento: 64,7%). EM (ESI) m/z 355,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00129] (e) Cis-(6aR*,10aS*)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptaidro-5-metila-3-(fenilamina)cicloex[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e] pirimidin-4(1H)-ona

[00130] Solução 2,0 M de cloreto de tionila em CH_2Cl_2 (267 μL , 0,534 mmol) é adicionada a uma solução de 6-((6aR*,10aS*)-2-hidroxícicloexilamino)-5-metila-3-(fenilamina)-1H-pirazol [3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (63,1 mg, 0,178 mmol) em CH_2Cl_2 (6 mL) e TF (4 mL). A mistura reacional é agitada à t.a. durante a noite, e então extinta com 100 μL de 28% NH_4OH . A mistura resultante é concentrada e purificada por cromatografia para dar 25 mg do produto como um sólido branco (Rendimento: 42%). EM (ESI) m/z 337,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

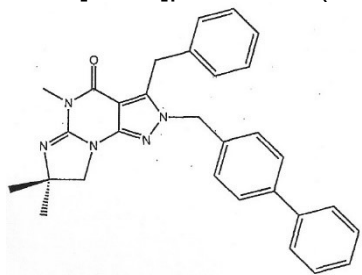
[00131] (f) Cis-(6aR*,10aS*)-1-(4-Benzoilbenzila)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metila-3-(fenilamina) cicloex [4,5] imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona

[00132] Uma mistura de cis-(6aR*,10aS*)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metila-3-(fenilamina)cicloex[4,5]imidazo[1,2- α] pirazol[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona (7,1 mg, 0,021 mmol), brometo de 4-benzoilbenzila (5,8 mg, 0,021 mmol), e K_2CO_3 (2,92 mg, 0,021 mmol) em DMF (1 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite

sob argônio. A mistura reacional é purificada por uma HPLC semi-preparativa para dar 3,5 mg do final produto (Rendimento: 31%). EM (ESI) m/z 531,1 [M+H]⁺.

[00133] Exemplo 3

[00134] 3-Benzila-2-(bifeni1-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona



[00135] (a) 6- (2-(Bifeni1-4-ilmetileno) hidrazinil)-1-(4-metoxibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(17f,3H)-diona

[00136] Uma solução de 4-fenilbenzaldeído (395 mg, 2,17 mmol) em EtOAc é lentamente adicionada em uma pasta seca resfriada em gelo de 6-hidrazini1-1-(4-metoxibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(1 H,3H)-diona (200 mg, 0,724 mmol) em EtOAc. Após a adição, a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente é evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo é triturado com MeOH, seguido por filtragem para dar 256 mg do produto como sólidos amarelo pálido (Rendimento: 80,3%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (5,17 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,91 e 7,21 (AB, J = 7,2 Hz, 4H), 7,37-7,81 (m, 9H), 8,36 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). EM (FAB) m/z 441,4 [M+H]⁺.

[00137] (b) 3-Benzila-2- (bifeni1-4-ilmetil) -7-(4-metoxi-benzil) -5-metila-2H-pirazol [3,4-d] pirimidina-4,6 (5H,7H)-diona

[00138] Ácido acético (4,4 mL) é adicionado em a uma solução de 6-(2-(Bifeni1-4-ilmetileno)hidrazinil)-1-(4-meto-xibenzil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (3,2 g, 7,26 mmol) em DMF (50 mL) e Bu¹OH (25 mL) a 50 °C. Piperidina (8,7 mL) é misturada com uma solução de 2-fenilacetaldeído (8,5 mL, 72,6 mmol) em DMF (20 mL), e a solução esverdeada resultante é adicionada na solução acima. A mistura reacional é agitada a 40-45 °C por 36 horas sob argônio, e o solvente é evaporado

sob alto vácuo. O resíduo é tratado com MeOH (200 mL) para precipitar 1,23 g do produto como sólidos cor de areia (Rendimento: 31,4%). EM (FAB) m/z 543,4 [M+H]⁺.

[00139] (c) 3-Benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona

[00140] Uma solução de nitrato de amônio cério (IV) (204 mg, 0,371 mmol) em água (0,6 mL) é adicionada a uma solução de 3-benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-7-(4-metoxibenzil)-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7H)-diona (40,3 mg, 0,0743 mmol) em TF (2 mL). A solução laranja resultante é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Outro lote de CAN (204 mg, 0,371 mmol) é adicionado e a mistura é agitada por 3 horas, e então um terceiro lote de CAN (204 mg) é adicionado, e a mistura é agitada à t.a. durante a noite. A mistura reacional é evaporada à securo. O resíduo é tratado com salmoura, e extraído com cloreto de metileno cinco vezes. A fase orgânica é combinada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia para dar 11,6 mg do produto como um sólido branco (Rendimento: 36,9%). ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ 3,27 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,13-7,62 (m, 14H), 10,26 (s, 1H). EM (FAB) m/z 423,2 [M+H]⁺.

[00141] (d) 3-Benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metila-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

[00142] 3-benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metila-2H-pirazol [3,4-d]pirimidina-4,6(5H,7F)-diona (10 mg, 0,024 mmol) é submetida a refluxo em POCl₃ (10 mL) por 4 dias, e então a mistura é evaporada à securo. O resíduo é purificado por cromatografia flash em sílica gel para dar 10,4 mg do produto como um sólido branco (Rendimento: 100%). EM (FAB) m/z 441,2 [M+H]⁺.

[00143] (e) 3-Benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-(1-hidroxila-2-metilpropan-2-ilimino)-5-metila-6,7-diidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona

[00144] Uma solução de 3-Benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metila-2H-pirazol [3,4-d] pirimidin-4(5H)-ona (9,5 mg, 0,022 mmol) e 2-amino-2-metila-1-propanol (21 µL, 0,22 mmol) em DMF (2 mL) é aquecida a 110 °C durante a noite. A

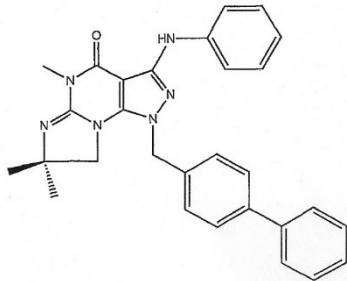
mistura reacional é então purificada por cromatografia para dar 5,5 mg do produto (Rendimento: 52%). EM (FAB) m/z 494,4 [M+H]⁺.

[00145] (f) 3-Benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[2H]-imidazo-[1,,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona

[00146] Uma solução de cloreto de tionila 2,0 M (25 μ L, 0,050 mmol) em CH₂Cl₂ é adicionada em uma solução de 3-benzila-2-(bifenil-4-ilmetil)-6-(1-hidroxila-2-metilpropan-2-ilimino)-5-metila-6,7-diidro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona (5,0 mg, 0,010 mmol) em cloreto de metileno (1 mL). A mistura reacional é agitada à t.a. durante a noite, e então extinta com 5% NaHCO₃, A mistura resultante é purificada por cromatografia para dar 3,2 mg do produto final (Rendimento: 67%).EM (FAB) m/z 476,4 [MH-H]⁺.

[00147] Exemplo 4

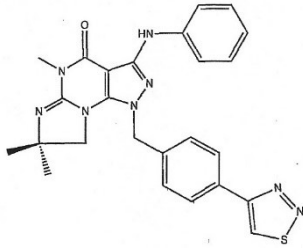
[00148] 1-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamina)-[1H]-imidazo-[1,2- α] pirazol [4,3-e]pirimidin-4 (5H)-ona



[00149] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde 2-amino-2-metila-1-propanol é adicionada na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e brometo de p-bifenilmetila é adicionado na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00150] Exemplo 5

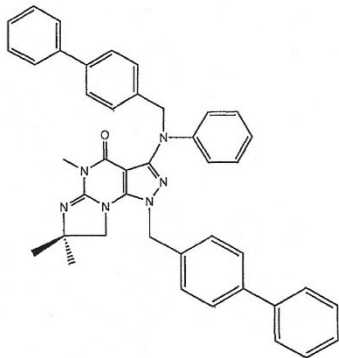
[00151] 1-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzila)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamina)-[1H]-imidazo-[1,2- α] pirazol [4,3-e] pirimidin-4(5H)-ona



[00152] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde 2-amino-2-metila-1-propanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e brometo de 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzila é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00153] Exemplo 6

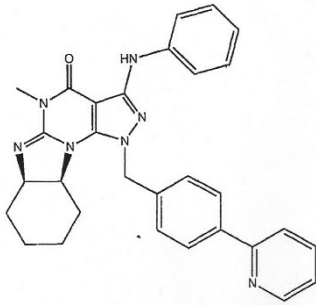
[00154] 1-(Bifenil-4-ilmetil)-3-((bifenil-4-ilmetil)(fenila) amino)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[1H]-imidazo-[1,2- α]pirazol [4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona



[00155] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde 2-amino-2-metila-1-propanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e brometo de p-bifenilmetila é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00156] Exemplo 7

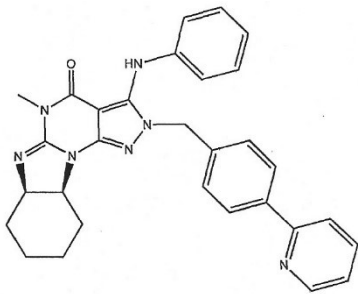
[00157] Cis-(6aR*, 10aS*) -5,6a,7,8,9,10,10a- heptahidro-5-metil-3-(fenilamina)-1-(4-(piridin-2il)benzila)-cicloex[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4-(1H)-ona



[00158] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde 2-(4-(bromometil)fenila)piridina é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00159] Exemplo 8

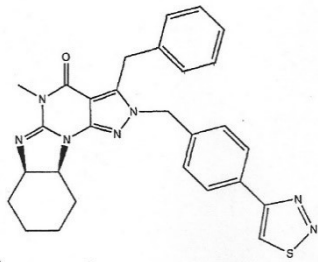
[00160] Cis-(6aR*,10aS*)-2-(4-(Piridin-2il)benzil)-5,6a,7, 8,9,10,10a-heptahidro -5-metil-3- (fenilamina) cicloex [4,5] imidazo[1,2-fl]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00161] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde brometo de 4-pirid-2-ilbenzila é adicionado na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00162] Exemplo 9

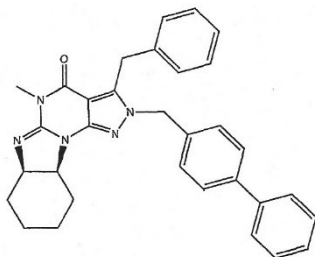
[00163] Cis- (6aR*,10aS*) -3- (Benzil) -5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metila-2-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzil)-cicloex [4,5]imidazo[1,2-α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00164] O método sintético é análogo ao exemplo 3 onde 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzaldeído e DMF são adicionados na etapa (a) ao invés de 4-fenilbenzaldeído e aquecidos durante a noite; e cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol é adicionado na etapa (e) ao invés de 2-amino-2-metil-1-propanol.

[00165] Exemplo 10

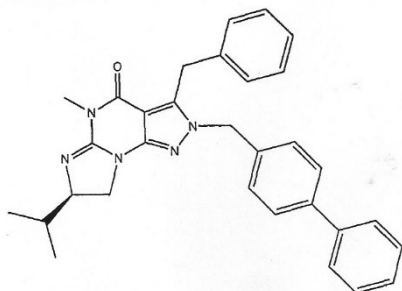
[00166] Cis-(6aR*,10aS*)-3-(Benzila)-2-(4-Bifeni1-4-ilmetil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptahidro-5-metil-cicloex [4,5] imidazo [1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00167] O método sintético é análogo ao exemplo 3 onde cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol é adicionado na etapa (e) ao invés de 2-amino-2-metil-1-propanol.

[00168] Exemplo 11

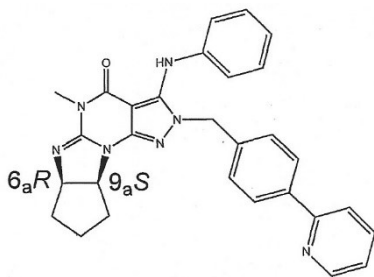
[00169] (R)-3-(benzil)-2-(bifeni1-4-ilmetil)-7,8-diidro-7-isopropila-5-metil-[2H]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimi-din-4(5H)-ona



[00170] O método sintético é análogo ao exemplo 3 onde (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol é adicionado na etapa (e) ao invés de 2-amino-2-metila-1-propanol.

[00171] Exemplo 12

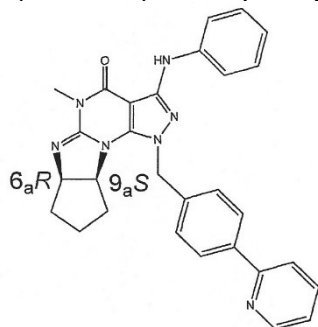
[00172] (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metila-3-(feni-lamina)-2-(4-Piridin-2il)-benzila) -ciclopent [4,5] imidazo [1,2-fl]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00173] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e 2-(4-(bromometil)fenil)piridina é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00174] Exemplo 13

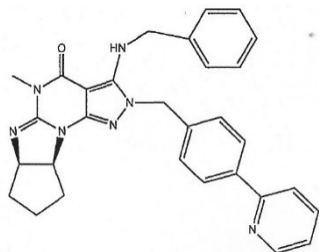
[00175] (6aR,9aS)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metila-3-(feni-lamina)-1-(4-Piridin-2il)-benzila) -ciclopent [4,5]imidazo-[1,2-α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(1H)-ona



[00176] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-amino-cicloexanol; e brometo de 4-pirid-2-ilbenzil é adicionado na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00177] Exemplo 14

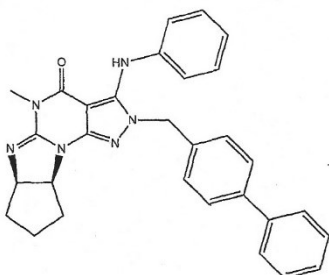
[00178] (6aR,9aS)-3-(benzilamina) -5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metila-2-(4-Piridin-2il)-benzila)-ciclopent [4,5] imidazo [1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00179] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde isotiocianato de benzila é adicionado na etapa (a) ao invés de isotiocianato de fenila; (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e brometo de 4-pirid-2-ilbenzila é adicionado na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00180] Exemplo 15

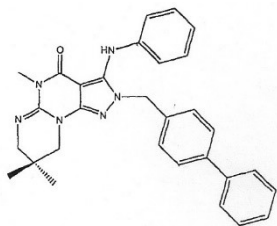
[00181] (6aR,9aS)-3-(fenilamina)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-(bifenil-4-ilmetil) –ciclopent [4,5] imidazo [1,2- α] pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00182] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e 4-(bromometil)bifenila é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00183] Exemplo 16

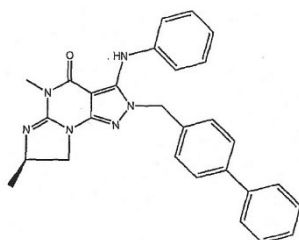
[00184] 2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8,9-triidro-5,8,8-trimetil-3-(fenilamina)-[2H]-pirimido-[1,2- α] pirazol [4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona



[00185] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e 4-(bromometil)bifenila é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00186] Exemplo 17

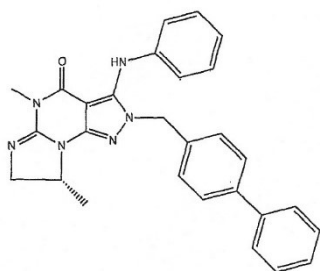
[00187] (7R)-2-(Bifeni 1-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7-dimetil-3-(fenilamino)-[2H]-imidazo-[1,2-α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona



[00188] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (R)-2-aminoprop-1-ol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e 4-(bromometil) bifenila é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00189] Exemplo 18

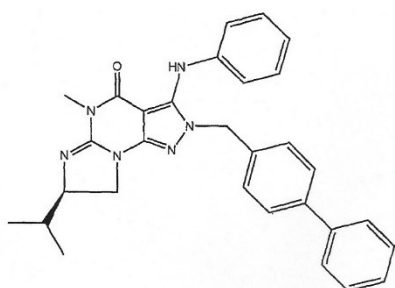
[00190] (8R)-2-(Bifeni 1-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,8-dimetil-3-(fenilamina)-[2H]-imidazo-[1,2-α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona



[00191] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (R)-1-aminopropan-2-ol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e 4-(bromometil) bifenila é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00192] Exemplo 19

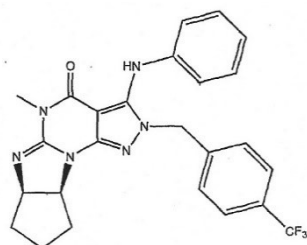
[00193] (7R)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-3-(fenilamina)-5-metila-7-(1-metiletil)-[2H]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-e] pirimidin-4(5H)-ona



[00194] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e 4-(bromometil)bifenila é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00195] Exemplo 20

[00196] (6aR,9aS)-3-(fenilamina)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metila-2-(4-(trifluormetil)-benzila)-ciclopent [4,5] imidazo [1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona

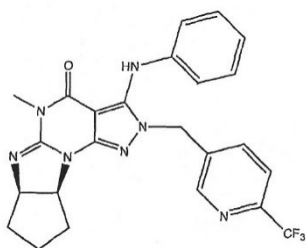


[00197] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-

cicloexanol; e brometo de p-trifluormetilbenzila é adicionado na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00198] Exemplo 21

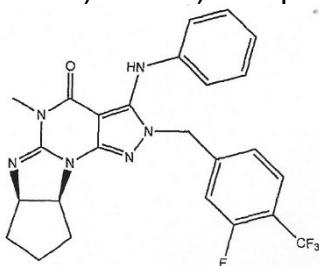
[00199] (6aR,9aS)-3-(fenilamina)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-((6-trifluormetil)-piridin-3-il) metila) -ciclopent [4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00200] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e 5-(bromometil)-2-(trifluormetil)piridina é adicionada na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00201] Exemplo 22

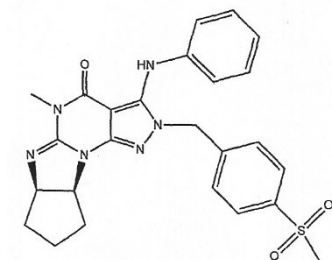
[00202] (6aR,9aS)-3-(fenilamina)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metila-2-(3-flúor-4-(trifluormetil) -benzil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00203] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (1R,2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e brometo de 3-flúor-4-trifluormetil-benzila é adicionado na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00204] Exemplo 23

[00205] (6aR,9aS)-3-(fenilamina)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-(4-metilsulfonil-benzil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona



[00206] O método sintético é análogo ao exemplo 2 onde (1R, 2R)-2-amino-ciclopentanol é adicionado na etapa (d) ao invés de cloridrato de trans-2-amino-cicloexanol; e brometo de p-metilsulfonil-benzila é adicionado na etapa (f) ao invés de brometo de benzoilbenzila.

[00207] Exemplo 24

[00208] Medida de inibição de PDE1B *in vitro* usando Kit de Ensaio de Fosfodiesterase IMAP

[00209] A fosfodiesterase 1B (PDE1B) é uma enzima fosfo-diesterase dependente de cálcio/calmodulina que converte monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) a monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). PDE1B pode também converter um substrato GMPc modificado, tal como uma molécula fluorescente GMPc-fluoresceína, a correspondente GMP-fluoresceína. A geração de GMP-fluoresceína de GMPc-fluoresceína pode ser quantificada, usando, por exemplo, um reagente de uma partícula de afinidade a metal imobilizado IMAP (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

[00210] Em resumo, o reagente IMAP se liga com alta afinidade a 5'-fosfato livre que é encontrado em GMP-fluoresceína e não em GMPc-fluoresceína. O complexo resultante GMP-fluoresceína-IMAP é grande em relação a GMPc-fluoresceína. Pequenos fluoróforos que são ligados em um grande e lentamente caído complexo podem ser distintos de fluoróforos não ligados, porque os fótons emitidos a

medida que fluorescem retêm a mesma polaridade como os fótons usados para excitar a fluorescência.

[00211] Em um ensaio de fosfodiesterase, GMPc-fluoresceína, que não pode ser ligada a IMAP, e desse modo retém pouca polarização de fluorescência, é convertido a GMP-fluoresceína, que, quando ligado a IMAP, rende um grande aumento na polarização de fluorescência (Δp). A inibição de fosfodiesterase, desse modo, é detectada como uma diminuição em Δp .

[00212] Ensaio Enzimático

[00213] Materiais: Todas as substâncias químicas estão disponíveis de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) exceto os reagentes IMAPs (tampão de reação, tampão de ligação, FL-GMP e IMAP grânulos), que estão disponíveis de Molecular Devices (Sunnivale, CA).

[00214] Ensaio: Fosfodiesterase de cérebro bovino 3',5'-cíclico-nucleotídeo-específica (Sigma, St. Louis, MO) é reconstituída com glicerol 50% a 2,5 U/mL. Uma unidade de enzima irá hidrolisar 1,0 μmol de 3',5'-AMPc a 5'-AMP por min a pH 7,5 a 30°C. Uma parte da enzima é adicionada a 1999 partes de tampão de reação (CaCl_2 30 μM , 10 U/mL de calmodulina (Sigma P2277), Tris-HCl 10 mM pH 7,2, MgCl_2 10 mM, BSA 0,1%, NaN_3 0,05%) para render uma concentração final de 1,25 mU/mL. 99 μl de solução de enzima diluída é adicionada em cada poço em uma placa de poliestireno de 96 poços de fundo redondo a qual 1 μl de composto teste dissolvido em DMSO 100% é adicionado. Os compostos são misturados e pré-incubados com a enzima por 10 min à temperatura ambiente.

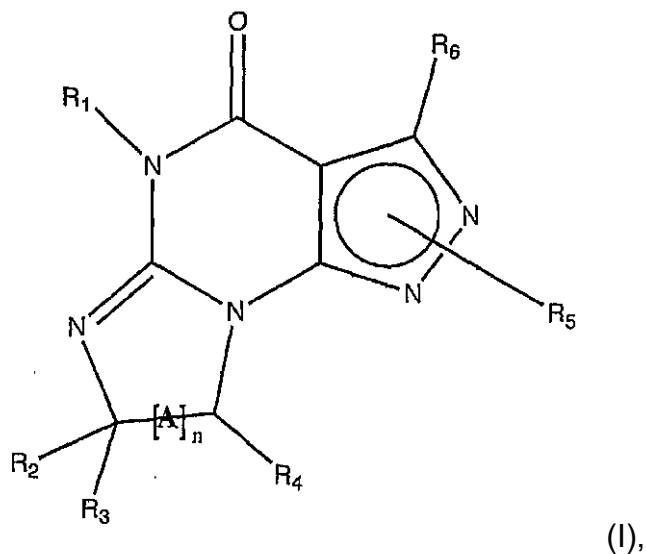
[00215] A reação de conversão FL-GMP é iniciada pela combinação de 4 partes de enzima e mistura de inibidor com 1 parte de solução de substrato (0,225 μM) em uma placa de microtítulo de 384 poços. A reação é incubada no escuro à temperatura ambiente por 15 min. A reação é interrompida por adição de 60 μl de reagente de ligação (1:400 diluição de grânulos IMAP em tampão de ligação suplementado com diluição 1:1800 de antiespumante) a cada poço de uma placa de 384 poços. A placa é incubada à temperatura ambiente por 1 hora para deixar que a

ligação de IMAP continue até completar-se, e então é colocada em um leitor de microplaca multimodo Envision (PerIdnElmer, Shelton, CT) para medir a polarização de fluorescência (Δmp).

[00216] A diminuição na concentração de GMP, medida como Δmp diminuído, é indicativa de inibição de atividade PDE. Valores IC50 são determinados pela medida da atividade enzimática na presença de 8 a 16 concentrações de composto variando de 0,0037 nM a 80.000 nM e então traçando a concentração do fármaco versus Δmp , o que permite que valores IC50 sejam estimados usando software de regressão não linear (XLFit; IDBS, Campton, MA). Os compostos dos Exemplos 1-14 têm valores IC50 de menos de 1 μM nesse ensaio, geralmente menos de 10 nM.

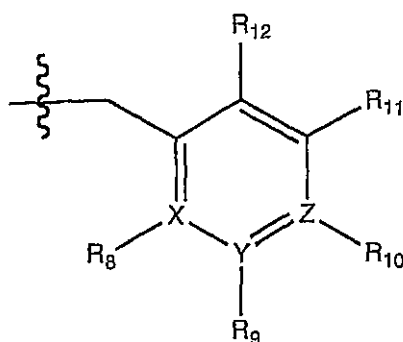
REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula I:



em que:

- (i) R₁ é H ou alquila C₁₋₄, incluindo metila;
- (ii) R₄ é H ou alquila C₁₋₄ e R₂ e R₃ são, independentemente, H ou alquila C₁₋₄, arila, heteroarila, heteroarilalcóxi, arilalcóxi, heteroarilalquila ou arilalquila; ou R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte de di-, tri- ou tetra-metileno;
- (iii) R₅ é uma heteroarilalquila ou R₅ é ligado a um dos nitrogênios na porção pirazolo da fórmula I e é uma porção de fórmula A:



Fórmula A

em que X, Y e Z são, independentemente, N ou C; R₈, R₉, R₁₁ e R₁₂ são H; e R₁₀ é halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, ou tiadiazolila, diazolila, triazolila, tetrazolila, arilcarbonila, alquilsulfonila, heteroarilcarbonila ou

alcoxicarbonila; desde que, quando X, Y ou Z é nitrogênio, R₈, R₉ ou R₁₀, respectivamente, está ausente;

(iv) R₆ é H, alquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilamino, heterarilamino, N,N-dialquilamino, N,N-diarilamino ou N-aril-N-(arilalquil)amino; e

(v) n = 0 ou 1;

(vi) quando n=1, A é -C(R₁₃R₁₄)-

em que R₁₃ e R₁₄, são, independentemente, H ou alquila C₁₋₄, arila, heteroarila, heteroarilalcóxi, arilalcóxi, heteroarilalquila ou arilalquila;

na forma livre ou de sal, em que:

alquila é uma porção de hidrocarboneto C₁₋₄ saturado ou insaturado, que pode ser linear ou ramificado, e pode ser opcionalmente substituído com halogênio, hidróxi ou carbóxi;

cicloalquila é uma porção de hidrocarboneto C₃₋₉ não-aromático saturado ou insaturado, em que um ou mais átomos de carbono formam uma estrutura não-aromática mono- ou bicíclica, ou cíclica em ponte, e que pode ser opcionalmente substituída com halogênio, hidróxi ou carbóxi;

arila é um hidrocarboneto C₃₋₉ aromático mono ou bicíclico, opcionalmente substituído com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; e

heteroarila é uma porção C₃₋₉ aromática em que um ou mais dos átomo que formam o anel aromático é enxofre ou nitrogênio em vez de carbono, que pode ser opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi ou carbóxi,

com a condição que onde o referido R₅ é a referida heteroarilalquila, o mesmo é substituído com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi ou carbóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₅ está ligado ao nitrogênio na posição 2 no anel pirazolo e é uma porção da fórmula A, em que R₈, R₉, R₁₁ e R₁₂ são H e R₁₀ é:

fenila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; ou

piridila ou tiadiazolila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi ou carbóxi.

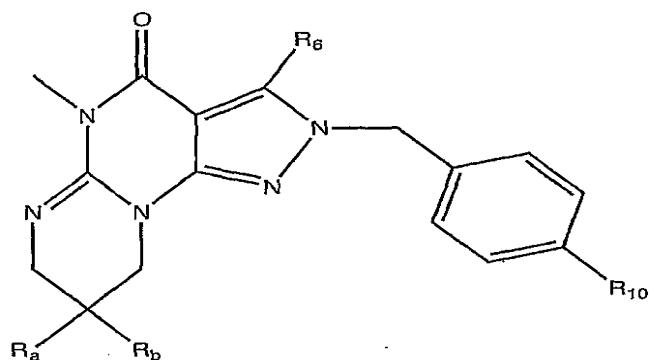
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_6 é fenilamino, em que a referida fenila é opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi ou uma arila adicional.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que X, Y e Z são todos C e R_{10} é:

fenila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; ou

piridila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi ou carbóxi.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula II:



(II),

em que:

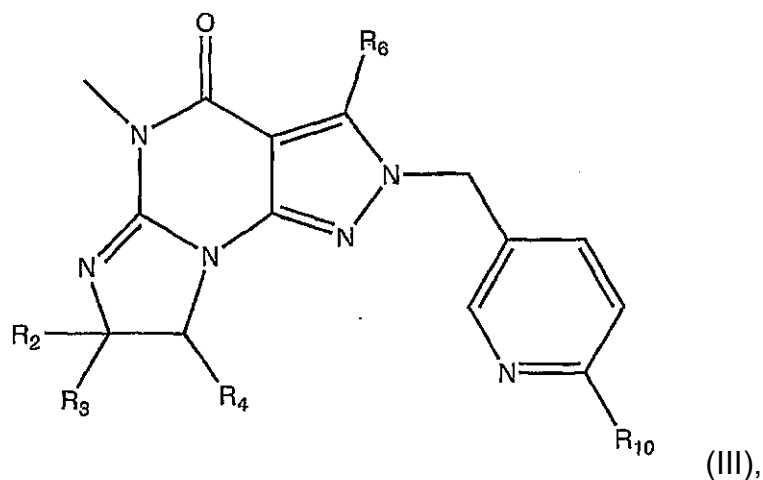
R_a e R_b são, independentemente, H ou alquila C_{1-4} ;

R_6 é fenilamino ou benzilamino;

R_{10} é fenila, piridila, ou tiadiazolila;

na forma livre ou de sal, em que a referida fenila é opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; e as referidas piridila e tiadiazolila são opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila ou carbóxi.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula III:



em que:

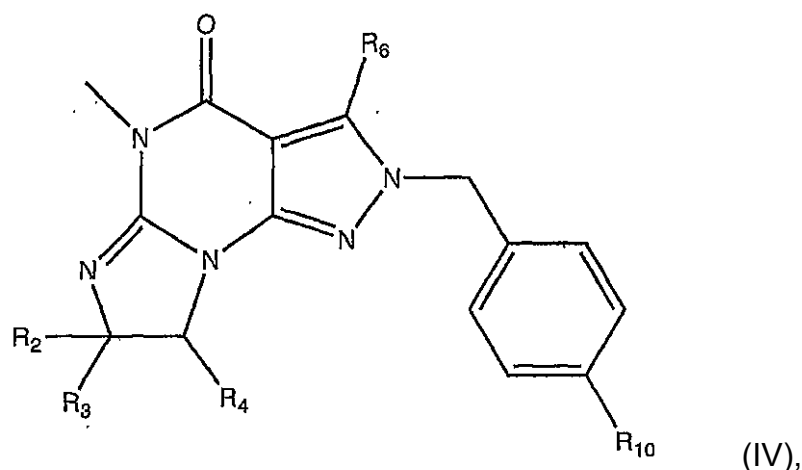
R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte de tri- ou tetra-metileno [preferivelmente com os carbonos que carregam R₃ e R₄ tendo a configuração R e S, respectivamente]; ou R₂ e/ou R₃ é metila, isopropila ou arilalcóxi e R₄ é H; ou R₂ e R₃ são H e R₄ é uma alquila C₁₋₄;

R₆ é fenilamino ou benzilamino;

R₁₀ é haloalquila, fenila, piridila, pirid-2-ila, ou tiadiazolila ou 1,2,3-tiadiazol-4-ila;

na forma livre ou de sal, em que a referida fenila é opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; e as referidas piridila e tiadiazolila são opcionalmente substituídas com alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila ou carbóxi.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula IV:



em que:

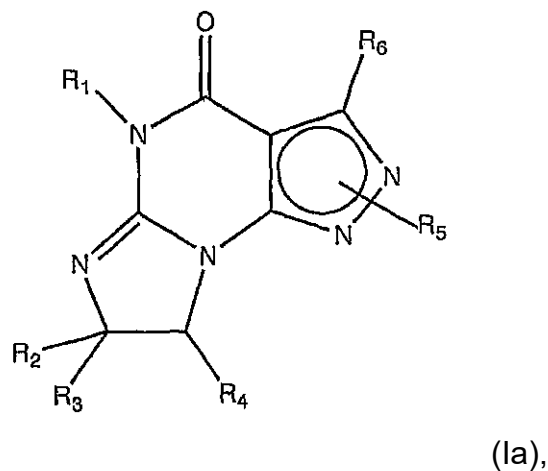
R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte de tri- ou tetra-metileno [preferivelmente com os carbonos que carregam R₃ e R₄ tendo a configuração R e S, respectivamente]; ou R₂ e/ou R₃ é metila, isopropila ou arilalcóxi e R₄ é H; ou R₂ e R₃ são H e R₄ é uma alquila C₁₋₄;

R₆ é fenilamino ou benzilamino;

R₁₀ é fenila, piridila ou tiadiazolila;

na forma livre ou de um sal, em que a referida fenila é opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; e as referidas piridila e tiadiazolila são opcionalmente substituídas com alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila ou carbóxi.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula Ia:

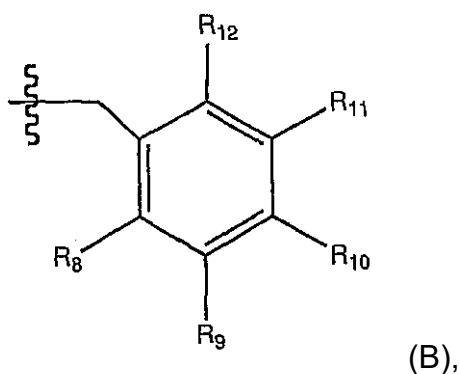


em que:

(i) R_1 é H ou alquila C_{1-4} ;

(ii) R_4 é H e R_2 e R_3 são, independentemente, H ou alquila C_{1-4} , arila ou arilalquila; ou R_2 é H e R_3 e R_4 juntos formam uma ponte de di-, tri- ou tetrametileno;

(iii) R_5 é ligado a um dos nitrogênios na porção pirazolo da fórmula I e é uma benzila substituída de fórmula B:

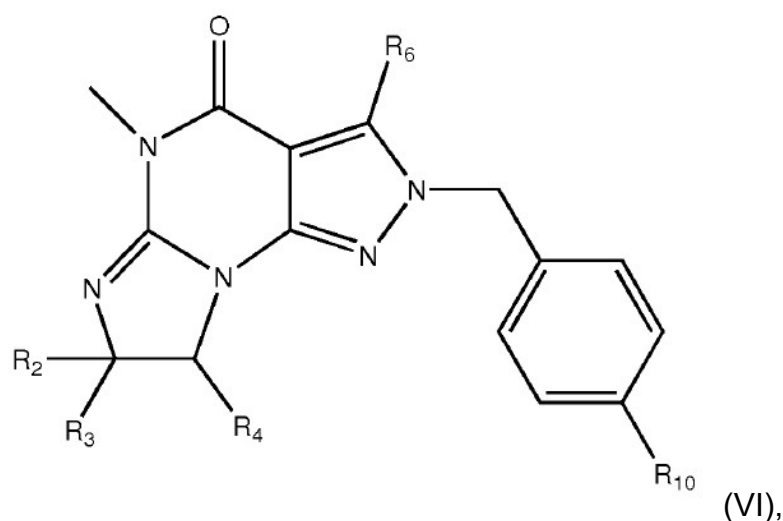


em que R_8 , R_9 , R_{11} e R_{12} são H; e R_{10} é halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, arilcarbonila ou heteroarilcarbonila, e

(iv) R_6 é H, alquila, arila, heteroarila, arilalquila, arilamino, heteroarilamino, arilalquilamino, N,N-dialquilamino, N,N-diarilamino ou N-aril-N-(arilalquil)amino;

na forma livre ou de sal, em que a referida arila é opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; ou a referida heteroarila é opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila ou carbóxi.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula VI:



em que:

R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte de tri- ou tetra-metileno opcionalmente com os carbonos que carregam R₃ e R₄ tendo a configuração R e S, respectivamente; ou cada R₂ e R₃ é metila e R₄ é H; ou R₂ e R₄ são H e R₃ é isopropila, opcionalmente em que o carbono que carrega R₃ tem a configuração R;

R₆ é fenilamino ou benzilamino;

R₁₀ é fenila, piridila ou tiadiazolila;

na forma livre ou de sal, em que a referida fenila é opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; e as referidas piridila e tiadiazolila são opcionalmente substituídas com alquila, halogênio, haloalquila, hidroxila ou carbóxi.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do seguinte:

2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[2*H*]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

Cis-(6*aR*^{*}, 10*aS*^{*})-1-(4-Benzoilbenzil)-5,6*a*,7,8,9,10,10*a*-heptaidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclo-hex[4,5]imidazo[1,2- α]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(1*H*)-ona;

3-Benzil-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[2*H*]-imidazo-[1,2- α]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

1-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamino)-[1*H*]-imidazo-[1,2- α]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

1-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzila)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-3-(fenilamino)-[1*H*]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

1-(Bifenil-4-ilmetil)-3-((bifenil-4-ilmetil)(fenila)amino)-7,8-diidro-5,7,7-trimetil-[1*H*]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

Cis-(6a*R*^{*}, 10a*S*^{*})-5,6a,7,8,9,10,10a-heptaidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-(piridin-2il)benzila)benzila)-ciclo-hex[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4-(1*H*)-ona;

Cis-(6a*R*^{*}, 10a*S*^{*})-2-(4-(Piridin-2il)benzila)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptaidro-5-metil-3-(fenilamino)ciclo-hex[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona;

Cis-(6a*R*^{*}, 10a*S*^{*})-3-(Benzila)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptaidro-5-metil-2-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzil)-ciclohex[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona;

Cis-(6a*R*^{*}, 10a*S*^{*})-3-(Benzila)-2-(4-Bifenil-4-ilmetil)-5,6a,7,8,9,10,10a-heptaidro-5-metil-ciclohex[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona;

(*R*)-3-(Benzil)-2-(bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-7-isopropil-5-metil-[2*H*]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-3-(fenilamino)-2-(4-Piridin-2il)-benzil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona;

(6a*R*,9a*S*)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-3-(fenilamino)-1-(4-Piridin-2il)-benzila)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(1*H*)-ona;

(6a*R*,9a*S*)-3-(benzilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-(4-Piridin-2il)-benzila)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona;

(6a*R*,9a*S*)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-(bifenil-4-ilmetil)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazolo[4,3-*e*]pirimidin-4(2*H*)-ona;

2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8,9-triidro-5,8,8-trimetil-3-(fenilamino)-[2*H*]-pirimido-[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

(7*R*)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,7-dimetil-3-(fenilamino)-[2*H*]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-*e*]pirimidin-4(5*H*)-ona;

(8R)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-5,8-dimetil-3-(fenilamino)-[2H]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;

(7R)-2-(Bifenil-4-ilmetil)-7,8-diidro-3-(fenilamino)-5-metil-7-(1-metiletil)-[2H]-imidazo-[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona;

(6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-(4-(trifluorometil)-benzila)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;

(6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-((6-trifluorometil)-piridin-3-il)metila)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;

(6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-(3-flúor-4-(trifluorometil)-benzila)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;

e

(6aR,9aS)-3-(fenilamino)-5,6a,7,8,9,9a-hexaidro-5-metil-2-(4-metilsulfonyl-benzila)-ciclopent[4,5]imidazo[1,2- α]pirazol[4,3-e]pirimidin-4(2H)-ona;

na forma livre ou de sal, ou na forma enantiomérica pura.

11. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em uma mistura com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

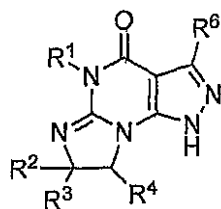
12. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou de uma composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para tratamento de qualquer uma das seguintes condições: doença de Parkinson, perna cansada, tremores, discinesias, doença de Huntington, doença de Alzheimer, depressão, transtorno de déficit de atenção, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno bipolar, ansiedade, transtornos do sono, deficiência cognitiva, demência, abstinência de psicoestimulantes e/ou dependência química; doença cerebrovascular, AVC, doença cardíaca congestiva, hipertensão, hipertensão pulmonar e/ou disfunção sexual, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou rinite alérgica em um paciente em necessidade desse tratamento.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição é doença de Parkinson.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição é deficiência cognitiva.

15. Método para produção de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende reagir uma 7,8-diidro-imidazo[1,2- α]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona ou uma 7,8,9-triidro-[1H ou 2H]-pirimido[1,2- α]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona com um composto de fórmula X-R₅, em que X é um grupo de saída e R₅ é alquila C₂₋₉, cicloalquila C₃₋₉, heteroarilalquila, ou R₅ é a fórmula A, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, sob condições básicas, e isolar o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e 10, assim obtido.

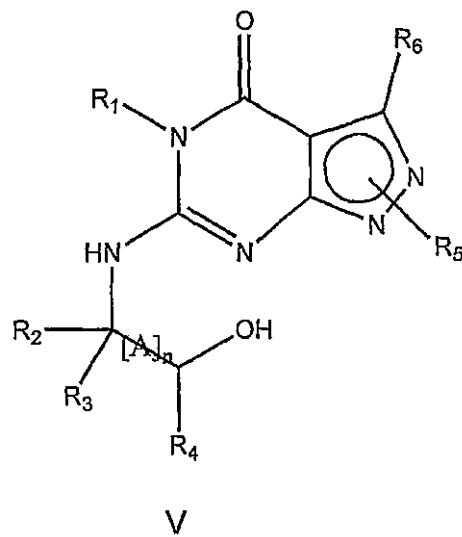
16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a 7,8-diidro-imidazo[1,2- α]pirazolo[4,3-e]pirimidin-4(5H)-ona é um composto de fórmula IIIJ:



(IIIJ)

em que R₁₋₄ e R₆ são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a Fórmula I.

17. Método para produção de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende desidratar um composto de fórmula V:



em que R_{1-6} e $[A]_n$ são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para a fórmula I ou na reivindicação 8 para a fórmula Ia, ou na reivindicação 9 para a fórmula VI, e recuperar o composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

18. Método para produção de um composto, conforme definido na reivindicação 8 ou 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende desidratar um composto de fórmula V, conforme definido na reivindicação 17, em que n é 0 e em que R_{1-6} são conforme definidos na reivindicação 8 ou 9 para a fórmula Ia, e recuperar o composto, conforme definido na reivindicação 8 ou 9.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R_1 é metila;

R_5 está ligado ao nitrogênio na posição 2 no anel pirazolo e é uma porção da fórmula A, em que R_8 , R_9 , R_{11} e R_{12} são H e R_{10} é:

fenila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; ou

pirid-2-ila ou tiadiazolila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi ou carbóxi;

na forma livre ou de sal.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte de tri- ou tetra-metileno tendo a configuração *cis*, na forma livre ou de sal.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os carbonos que carregam R₃ e R₄ têm, respectivamente, a configuração R e S, na forma livre ou de sal.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada R₂ e R₃ é metila e R₄ é H, na forma livre ou de sal.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é fenilamino ou benzilamino, na forma livre ou de sal.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R₁₀ é:

fenila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi, carbóxi ou uma arila ou heteroarila adicional; ou

pirid-2-ila opcionalmente substituída com alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi ou carbóxi;

R₂ é H e R₃ e R₄ juntos formam uma ponte de tri- ou tetra-metileno tendo a configuração *cis*, em que os carbonos ao qual R₃ e R₄ são ligados tem a configuração R e S, respectivamente;

R₆ é fenilamino;

na forma livre ou de sal.