



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

(11) BR 112017012007-0 B1



(22) Data do Depósito: 07/12/2015

(45) Data de Concessão: 01/11/2022

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS INIBITÓRIOS DE PDE2, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS NO TRATAMENTO DE UM DISTÚRBO MEDIADO POR PDE2

(51) Int.Cl.: A61K 31/519; A61P 25/28.

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2014 US 62/088,541.

(73) Titular(es): INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC..

(72) Inventor(es): PENG LI; HAILIN ZHENG; GRETCHEN SNYDER; LAWRENCE P. WENNOGLE; JOSEPH HENDRICK.

(86) Pedido PCT: PCT US2015064324 de 07/12/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/090380 de 09/06/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/06/2017

(57) Resumo: RESUMO ?COMPOSTOS ORGÂNICOS? A presente invenção refere-se a compostos inibitórios de PDE2 inovadores da Fórmula I conforme descrito acima, seu uso como produtos farmacêuticos e composições farmacêuticas que compreendem os mesmos.

“COMPOSTOS ORGÂNICOS INIBITÓRIOS DE PDE2, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS NO TRATAMENTO DE UM DISTÚRBO MEDIADO POR PDE2”

CAMPO DA TÉCNICA

[001]A presente invenção refere-se a compostos inibitórios de PDE2 da Fórmula I conforme descrito a seguir, seu uso como produtos farmacêuticos e composições farmacêuticas que compreendem os mesmos. Esses compostos são úteis, por exemplo, no tratamento de distúrbios mediados por PDE2 como ansiedade, depressão, distúrbios do espectro do autismo (ASD), esquizofrenia e comprometimento cognitivo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]PDE2 é um homodímero de 105 KDa que é expressado em uma ampla gama de tecidos e tipos de células, incluindo cérebro (incluindo hipocampo, estriado e córtex pré-frontal), coração, plaquetas, células endoteliais, células de glomerulosa adrenal e macrófagos. Embora cGMP seja o substrato preferido e a molécula efetora para esta enzima, PDE2 hidrolisa tanto monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) como o monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e acredita-se que esteja envolvido em vários processos fisiológicos. Em particular, demonstrou-se que a inibição da síntese de óxido nítrico (NOS), que reduz a sinalização de cGMP, atenua os efeitos comportamentais do clordiazepóxido de benzodiazepina, um composto ansiolítico. Também, os inibidores de ferramentas comercialmente disponíveis de PDE2, como Bay 60-7550, revelaram aumentar os níveis de nucleotídeos cíclicos no cérebro e têm efeitos anti-ansiedade e antidepressivos significativos em roedores normais e estressados (Xu et al., *Eur. J. Pharmacol.* (2005) 518:40 a 46; Masood et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008) 326:369 a 379; Masood et al., *JPET* (2009) 331:690–699; Xu et al., *Intl. J. Neuropsychopharmacol.* (2013) 16:835 a 847). A inibição de PDE2 por Bay 60-7550 também revelou elevar os níveis de cGMP e cAMP em culturas neuronais primárias

estimuladas de uma maneira responsiva à dose; melhorar a LTP em preparações do tecido do hipocampo em resposta à estimulação elétrica; melhorar o aprendizado no modelo animal de reconhecimento de objetos inovador e uma tarefa de reconhecimento social em ratos; aprimorar as fases de aquisição e consolidação de memória de objetos inovadora em ratos comprometidos devido à idade; aprimorar o desempenho na localização do objeto e nas tarefas de reconhecimento quando administrado após o treinamento. Gomez et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013) 23: 6522 a 6527. Bau 60 a 7550 também revelou aprimorar a cognição e a função da memória em ratos através do aprimoramento da atividade do nNOS no cérebro. (Domek-Lopacinska et al. (2008) *Brain Res.* 1216: 68 a 77). Portanto, PDE2 exerce uma função importante nos comportamentos efetivos e na função cognitiva.

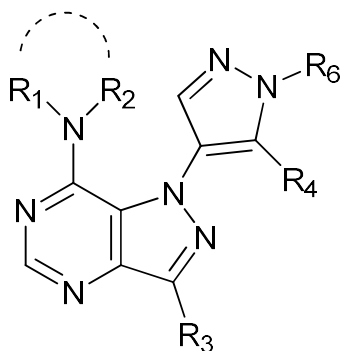
[003]Além do comportamento eficaz e da função cognitiva, observou-se que, em células endoteliais, o mRNA e a atividade de PDE2A são altamente induzidos em resposta à estimulação do fator- α de necrose tumoral in vitro. A inibição seletiva da atividade de PDE2 com 9-(6-fenil-2-oxoex-3-il) -2-(3,4-dimetóxi-benzil)-purin-6-ona (PDP) altera muito a função de barreira das células endoteliais, sugerindo que é provável que PDE2 exerça uma função importante na regulação da integridade fluidica e proteica do sistema circulatório sob condições patológicas. Portanto, é provável que PDE2 seja um alvo farmacológico satisfatória para sepse ou em respostas inflamatórias mais localizadas.

[004]Em um estudo recente, a inibição da PDE2 também revelou obter dilatação pulmonar, prevenir o remodelamento vascular pulmonar e reduzir a hipertrofia ventricular direita característica da hipertensão pulmonar, sugerindo um potencial terapêutico de inibição da PDE2 em hipertensão pulmonar. Bubb et al., "Inhibition of Phosphodiesterase 2 Augments cGMP and cAMP Signaling to Ameliorate Pulmonary Hypertension", *Circulation*, August 5, 2014, p. 496-507, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009751.

[005] Apesar dos dados pré-clínicos promissores e da identificação da PDE2 como um alvo de fármaco promissor, atualmente não há nenhum inibidor de PDE2 conhecido por estar sob investigação clínica devido, em parte, à estabilidade metabólica insatisfatória e à penetração cerebral de compostos PDE2 existentes. Dessa forma, existe uma necessidade por compostos que inibam seletivamente a atividade de PDE2 enquanto demonstram propriedades biofísicas superiores.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] A revelação fornece compostos inovadores tendo propriedades inibitórias de PDE2 potentes e seletivas com disponibilidade e acesso ao cérebro oralmente aprimorados. Portanto, no primeiro aspecto, a revelação fornece um composto da Fórmula I:



Fórmula I

em que

[007](i) R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio formam uma heterocicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, forma uma azetidina-1-ila);

[008](ii) R₃ é H ou alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila);

[009](iii) R₄ é hetroarila ou arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados dentre alquila C₁₋₄ (por exemplo, etila), cicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, ciclopropila), alcóxi C₁₋₄ (por exemplo, metóxi) e haloalquila C₁₋₄ (por exemplo, trifluorometila);

[010](iv) R₆ é H ou alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila);

[011] em forma livre ou salina.

[012]A revelação fornece adicionalmente o composto de Fórmula I da seguinte forma:

[013]Fórmula I, em que R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio formam uma heterocicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, azetidín-1-ila);

[014]Fórmula [013], em que R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio formam uma azetidín-1-ila;

[015]Fórmula I, ou qualquer um dentre [013]-[014], em que R₃ é H ou alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila);

[016]Fórmula I, ou qualquer um dentre [013]-[014], em que R₃ é alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila);

[017]Fórmula I ou qualquer um dentre 1.1-[016], em que R₄ é heteroarila ou arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados dentre alquila C₁₋₄ (por exemplo, etila), cicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, ciclopropila), alcóxi C₁₋₄ (por exemplo, metóxi) e haloalquila C₁₋₄ (por exemplo, trifluorometila);

[018]Fórmula I ou qualquer um dentre 1.1-[016], em que R₄ é arila (por exemplo, fenila) substituída por um ou mais grupos selecionados dentre alquila C₁₋₄ (por exemplo, etila), cicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, ciclopropila), alcóxi C₁₋₄ (por exemplo, metóxi) e haloalquila C₁₋₄ (por exemplo, trifluorometila);

[019]Fórmula I ou qualquer um dentre 1.1-[016], em que R₄ é arila (por exemplo, fenila) substituída por alquila C₁₋₄(por exemplo, etila);

[020]Fórmula I ou qualquer um dentre 1.1-[016], em que R₄ é arila (por exemplo, fenila) substituída por cicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, ciclopropila);

[021]Fórmula I ou qualquer um dentre 1.1-[016], em que R₄ é arila (por exemplo, fenila) substituída por alcóxi C₁₋₄(por exemplo, metóxi);

[022]Fórmula I ou qualquer um dentre 1.1-[016], em que R₄ é arila (por exemplo, fenila) substituída por haloalquila C₁₋₄ (por exemplo, trifluorometila);

[023]Fórmula I, ou qualquer um dentre 1.1-[022], em que R₆ é H ou alquila C₁₋

4 (por exemplo, metila);

[024]Fórmula I, ou qualquer um dentre 1.1-[022], em que R₆ é alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila);

[025]qualquer uma das fórmulas anteriores em que o composto é selecionado de um grupo que consiste em:

[026]7-(Azetidin-1-il)-3-metil-1-(1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

[027]7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

[028]7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

[029]7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

[030]qualquer uma das fórmulas anteriores em que os compostos inibem a hidrólise mediada por fosfodiesterase (por exemplo, mediada por PDE2) de cGMP, por exemplo, com uma IC₅₀ menor que 1µM, com mais preferência, menor ou igual a 250 nM, com mais preferência, menor ou igual a 10 nM em um ensaio de reagente PDE de partícula de afinidade com metal imobilizado, por exemplo, como descrito no Exemplo 5,

[031]em forma livre ou salina.

[032]Em um segundo aspecto, a revelação fornece uma composição farmacêutica que compreende um Composto da Revelação, ou seja, Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma dentre as fórmulas [013]-[030], em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável, em combinação ou associação a um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

[033]A revelação também fornece métodos de uso dos Compostos da Revelação para tratamento de distúrbios mediados por PDE2, por exemplo, distúrbios como

apresentado abaixo (especialmente tratamento de ansiedade, depressão, distúrbio do espectro do autismo (ASD), esquizofrenia, comprometimento cognitivo). Essa lista não pretende ser exaustiva e pode incluir outras doenças e distúrbios como apresentado abaixo.

[034]Portanto, em um terceiro aspecto, a revelação fornece um método para o tratamento de um distúrbio mediado por PDE2, que compreende administrar a um indivíduo que precisa do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um Composto da Revelação revelada no presente documento, ou seja, os Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma dentre as fórmulas [013]-[030], em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, ou uma composição farmacêutica revelada no presente documento.

[035]Em uma modalidade adicional do terceiro aspecto, a revelação fornece um método para o tratamento dos seguintes distúrbios:

[036]distúrbios neurológicos (como enxaqueca; epilepsia; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; lesão cerebral; acidente vascular cerebral; doenças cerebrovasculares (incluindo arteriosclerose cerebral, angiopatia amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditária e hipoxia-isquemia cerebral); atrofia muscular espinhal; esclerose lateral; esclerose múltipla;

[037]distúrbios cognitivos (incluindo amnésia, demência senil, demência associada ao HIV, demência associada a Alzheimer, demência associada a Huntington, demência do corpo de Lewy, demência vascular, demência relacionada a fármaco, delírio e comprometimento cognitivo leve); disfunção cognitiva associada à doença de Parkinson e à depressão;

[038]deficiência mental (incluindo síndrome de Down e síndrome do X frágil);

[039]transtornos do sono (incluindo hipersônia, transtorno do sono do ritmo circadiano, insônia, parassonia e privação do sono);

[040]distúrbios psiquiátricos (como ansiedade (incluindo distúrbio de estresse

agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade social, síndrome do pânico, distúrbio de estresse pós traumático (PTSD), distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia específica, fobia social, distúrbio de ansiedade crônica e distúrbio obsessivo-compulsivo);

[041]distúrbio faccioso (incluindo mania alucinatória aguda);

[042]Distúrbios de controle de impulsos (incluindo jogo patológico, piromania patológica, roubo patológico e distúrbio explosivo intermitente);

[043]distúrbios do humor (incluindo distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, mania, estado afetivo misto, depressão maior, depressão crônica, depressão sazonal, depressão psicótica e depressão pós-parto);

[044]distúrbios psicomotores (distúrbios extrapiramidais e de movimento, por exemplo, Parkinsonismo, doença dos corpos de Lewy, tremor, tremor induzido por drogas, discinesia tardia induzida por drogas, discinesia induzida por L-dopa e síndrome das pernas inquietas);

[045]distúrbios psicóticos (incluindo esquizofrenia (por exemplo, distúrbios contínuos ou episódicos, paranoicos, hebefrênicos, catatônicos, indiferenciados e esquizofrênicos residuais), distúrbio esquizoafetivo, esquizofreniforme e distúrbio delirante);

[046]dependência de drogas (incluindo dependência narcótica, alcoolismo, dependência de anfetaminas, dependência de cocaína, dependência de nicotina e síndrome de abstinência de drogas);

[047]transtornos alimentares (incluindo anorexia, bulimia, transtorno de compulsão alimentar, hiperfagia e pagofagia);

[048]distúrbios psiquiátricos pediátricos (incluindo transtorno de déficit de atenção, déficit de atenção/transtorno hiperativo, transtorno de conduta (por exemplo, distúrbios de tique nervoso como distúrbios transitórios, crônicos, motores ou tiques vocais), autismo e distúrbios do espectro do autismo (ASD));

[049]distúrbios mentais e comportamentais devidos ao uso de substâncias psicoativas;

[050]transtornos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão pulmonar e hipertensão pulmonar arterial); e

[051]dor (por exemplo, dor óssea e articulação (osteoartrite), dor de movimento repetitivo, dor dental, dor relacionada ao câncer, dor miofascial (lesão muscular, fibromialgia), dor perioperatória (cirurgia geral, ginecológica), dor crônica e dor neuropática),

[052]em um indivíduo, de preferência, um mamífero, de preferência, um ser humano, que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um Composto da Revelação revelada no presente documento, ou seja, os Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma dentre as fórmulas [013]-[030], em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável, ou uma composição farmacêutica revelada no presente documento.

[053]Em uma modalidade, a doença ou distúrbio é selecionado dentre um grupo que consiste em ansiedade, depressão, distúrbios do espectro do autismo e esquizofrenia, por exemplo, ansiedade e/ou depressão em pacientes autistas e/ou esquizofrênicos. Em uma outra modalidade, a doença ou distúrbio é comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia ou demência.

[054]No quarto aspecto, a revelação fornece um Composto da Revelação revelado no presente documento, ou seja, Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma dentre as fórmulas [013]-[030], em forma livre ou de sal farmacologicamente aceitável (para uso na fabricação de um medicamento) para o tratamento de um distúrbio mediado por PDE2 como revelado no presente documento.

[055]No quinto aspecto, a revelação fornece uma composição farmacêutica que compreende um Composto da Revelação revelado no presente documento, ou seja, Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma dentre as fórmulas [013]-[030], em

forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, em combinação ou associação a um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por PDE2 como revelado no presente documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[056] Se não estiver, de outro modo, especificado ou evidente a partir do contexto, os termos a seguir no presente documento têm os seguintes significados:

[057] “Alquila” como usado no presente documento é uma porção de hidrocarboneto saturado ou insaturado, de preferência, saturado, de preferência, tendo um a seis átomos de carbono, de preferência, tendo um a quatro átomos de carbono, que pode ser linear ou ramificada, e pode ser opcionalmente mono-, di- ou trissubstituída, por exemplo, por halogênio (por exemplo, cloro ou fluoro), hidróxi ou carbóxi.

[058] “Ari-la” como usado no presente documento é um hidrocarboneto aromático mono ou bicíclico, de preferência, fenila, opcionalmente substituído, por exemplo, por alquila (por exemplo, metila), halogênio (por exemplo, cloro ou fluoro), haloalquila (por exemplo, trifluorometila) ou hidróxi.

[059] “Heteroarila” como usado no presente documento é uma porção aromática em que um ou mais átomos que formam o anel aromático consistem em enxofre ou nitrogênio em vez de carbono, por exemplo, piridila ou tiadiazolila, essa pode ser opcionalmente substituída, por exemplo, por alquila, halogênio, haloalquila ou hidróxi.

[060] Os Compostos da Revelação, por exemplo, Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma dentre as fórmulas [013]-[030], podem se apresentar sob a forma livre ou salina, por exemplo, como sais de adição ácidos. Neste relatório descritivo, exceto onde indicado em contrário, uma linguagem como “Compostos da Revelação” será entendido como abrangendo os compostos em qualquer forma, por exemplo, forma livre ou de sal de adição ácido, ou em que os compostos contêm substituintes ácidos, em forma de sal de adição básico. Os Compostos da Revelação se destinam ao uso como produtos farmacêuticos, portanto, sais farmaceuticamente aceitáveis são

preferenciais. Portanto, os sais que são inadequados para usos farmacêuticos podem ser úteis, por exemplo, para o isolamento ou purificação de Compostos livres da Revelação ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, também estão incluídos.

[061]Os Compostos da Revelação também podem, em alguns casos, se apresentar sob a forma de pró-fármaco. Uma forma de pró-fármaco é um composto que se converte no corpo em um Composto da Revelação. Por exemplo, quando os Compostos da Revelação contiverem substituintes hidróxi ou carbóxi, esses substituintes podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis e aceitáveis. Como usado no presente documento, “éster fisiologicamente hidrolisável e aceitável” significa ésteres de Compostos da Revelação que são hidrolisáveis sob condições fisiológicas para produzir ácidos (no caso de Compostos da Revelação que têm substituintes hidróxi) ou álcoois (no caso de Compostos da Revelação que têm substituintes carbóxi) que os próprios são fisiologicamente toleráveis em doses que serão administradas. Portanto, em que o Composto da Revelação contém um grupo hidróxi, por exemplo, Composto-OH, o pró-fármaco de acil éster de tal composto, ou seja, Composto-O-C(O)-alquila C₁₋₄, pode se hidrolisar no corpo para formar álcool fisiologicamente hidrolisável (Composto-OH) por um lado e ácido por outro lado (por exemplo, HOC(O)-alquila C₁₋₄). Alternativamente, em que o Composto da Revelação contém um ácido carboxílico, por exemplo, Composto-C(O)OH, o pró-fármaco de éster ácido de tal composto, Composto-C(O)O-alquila C₁₋₄ pode se hidrolisar para formar o Composto-C(O)OH e alquila HO-C₁₋₄. Portanto, como será entendido, o termo abrange formas de pró-fármaco farmacêuticas convencionais.

[062]Os Compostos da Revelação no presente documento incluem seus enantiômeros, diastereoisômeros e racematos, bem como seus polimorfos, hidratos, solvatos e complexos. Alguns compostos individuais dentro do escopo desta invenção podem conter ligações duplas. As representações de ligações duplas nesta invenção se destinam a incluir tanto o isômero E como o Z da ligação dupla. Além disso, alguns

compostos dentro do escopo desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos. Esta invenção inclui o uso de qualquer um dos estereoisômeros opticamente puros bem como qualquer combinação de estereoisômeros.

[063] Também entende-se que os Compostos da Revelação abrangem seus isótopos estáveis e instáveis. Os isótopos estáveis são isótopos não radioativos que contêm um nêutron adicional em comparação com os nuclídeos abundantes da mesma espécie (ou seja, elemento). Espera-se que a atividade de compostos que compreendem tais isótopos possa ser mantida, e tal composto também possa ter utilidade para medir a farmacocinética dos análogos não isotópicos. Por exemplo, o átomo de hidrogênio em uma determinada posição nos Compostos da Revelação pode ser substituído por deutério (um isótopo estável que é não radioativo). Exemplos de isótopos estáveis conhecidos incluem, porém sem limitação, deutério, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O . Alternativamente, isótopos instáveis, que são isótopos radioativos que contêm nêutrons adicionais em comparação com os nuclídeos abundantes da mesma espécie (ou seja, elemento), por exemplo, ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F , podem substituir as espécies abundantes correspondentes de I, C e F. Um outro exemplo de isótopo útil do composto da invenção é o isótopo ^{11}C . Esses radioisótopos são úteis para estudos de radioimageamento e/ou farmacocinéticos dos compostos da invenção. Os compostos isotopicamente marcados da Fórmula I podem ser geralmente preparados realizando-se a substituição de um reagente isotopicamente marcado por um reagente não isotopicamente marcado.

[064] A frase "Compostos da Revelação" ou "Inibidores de PDE 2 da Revelação" inclui quaisquer e todos os compostos revelados com a mesma, por exemplo, Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma dentre as fórmulas [013]-[030], como descrito acima, em forma livre ou de sal.

[065] As palavras "tratamento" e "tratar" serão entendidos conseqüentemente como abrangendo tratamento ou melhora de sintomas da doença bem como

tratamento da causa da doença. Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para o tratamento da doença ou distúrbio revelado no presente documento. Em outra modalidade, a invenção apresenta um método para a profilaxia de uma doença ou distúrbio como revelado no presente documento.

[066]Para métodos de tratamento, a palavra “quantidade eficaz” pretende abranger uma quantidade terapeuticamente eficaz para tratar uma doença ou distúrbio específico.

[067]O termo “hipertensão pulmonar” pretende abranger hipertensão arterial pulmonar.

[068]O termo “indivíduo” inclui ser humano ou não humano (ou seja, animal). Em uma modalidade particular, a invenção abrange tanto seres humanos como não humanos. Em uma outra modalidade, a invenção abrange seres não humanos. Em outra modalidade, o termo abrange seres humanos.

[069]O termo “compreendendo” conforme usado nesta revelação pretende ser não limitado e não exclui elementos ou etapas de método não citados adicionais.

[070]O termo “distúrbios cognitivos” refere-se a qualquer distúrbio que compreende um sintoma de deficiência cognitiva (ou seja, funcionamento subnormal ou subideal em um ou mais aspectos cognitivos como memória, intelecto, aprendizado, lógica, atenção ou função executiva (memória de trabalho) em um indivíduo em comparação com outros indivíduos dentro da mesma população de idade geral). Portanto, os distúrbios cognitivos incluem, porém sem limitação, amnésia, demência senil, demência associada ao HIV, demência associada a Alzheimer, demência associada a Huntington, demência dos corpos de Lewy, demência vascular, demência relacionada à droga, delírio e comprometimento cognitivo leve. Os distúrbios cognitivos também podem ser um distúrbio principalmente, porém não exclusivamente relacionado à psicose (esquizofrenia), distúrbios do humor, distúrbios bipolares, acidente vascular cerebral, demência frontotemporal, paralisia supranuclear progressiva, trauma cerebral

e abuso de drogas, síndrome de Asperger e comprometimento da memória associado à idade.

[071]Os Compostos da Revelação , (por exemplo, Compostos da Fórmula I, ou qualquer uma das fórmulas [013]-[030], como anteriormente descrito, em forma de sal livre ou farmacologicamente aceitável, podem ser usados como um único agente terapêutico, mas também podem ser usados em combinação ou para a coadministração com outros agentes ativos.

[072]As dosagens empregadas para praticar a presente invenção irão variar, naturalmente, dependendo, por exemplo, da doença ou condição particular que será tratada, do Composto da Revelação particular usado, do modo de administração, e da terapia desejados. Os Compostos da Revelação podem ser administrados por qualquer via, incluindo de forma oral, parenteral, transdérmica, ou por inalação, porém são, de preferência, administrados oralmente. Em geral, resultados satisfatórios, por exemplo, para o tratamento de doenças como anteriormente apresentado são indicados sendo obtidos mediante administração oral em dosagens na ordem de cerca de 0,01 a 2,0 mg/kg. Em mamíferos maiores, por exemplo, seres humanos, uma dosagem diária indicada para administração oral estará conseqüentemente na faixa de cerca de 0,75 a 150 mg, convenientemente administrada uma vez, ou em doses divididas em 2 a 4 vezes, diariamente ou em forma com liberação sustentada. Dessa forma, as formas de dosagem unitária para administração oral, por exemplo, podem compreender a partir de cerca de 0,2 a 75 ou 150 mg, por exemplo, a partir de cerca de 0,2 ou 2,0 a 50, 75 ou 100 mg de um Composto da Revelação, juntamente com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável do mesmo.

[073]As composições farmacêuticas que compreendem os Compostos da Revelação podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas na técnica galênica. O carreador farmacologicamente aceitável pode compreender qualquer carreador ou excipiente farmacêutico convencional. Os

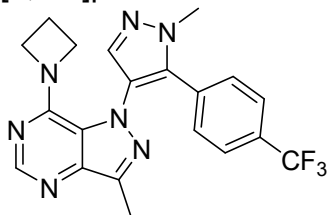
carreadores farmacêuticos adequados incluem diluentes ou cargas inertes, água e vários solventes orgânicos (como hidratos e solvatos). As composições farmacêuticas podem, se for desejado, conter ingredientes adicionais como flavorizantes, aglutinantes, excipientes e similares. Dessa forma, para administração oral, tabletes contendo vários excipientes, como ácido cítrico, podem ser empregados juntamente com vários desintegrantes como amido, ácido algínico e determinados silicatos complexos e com agentes aglutinantes como sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes lubrificantes como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são frequentemente úteis para propósitos de preparação de comprimidos. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas em cápsulas de gelatina macias e duras. Exemplos não limitadores de materiais, portanto, incluem lactose ou açúcar de leite e polietileno glicóis com alto peso molecular. Quando suspensões aquosas ou elixires são desejados para administração oral, o composto ativo nos mesmos pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou flavorizantes, matérias corantes ou corantes e, se for desejado, agentes emulsificantes ou agentes de suspensão, juntamente com diluentes como água, etanol, propileno glicol, glicerina, ou combinações dos mesmos. A composição farmacêutica pode, por exemplo, estar sob uma forma adequada para administração oral como um comprimido, cápsula, pílula, pó, formulação, solução ou suspensão de liberação sustentada, para injeção parenteral como uma solução, suspensão ou emulsão estéril, para administração tópica como uma pomada ou creme ou para administração retal como um supositório.

[074]Os compostos da Revelação no presente documento e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser produzidos usando os métodos conforme descrito e exemplificado no presente documento e por métodos similares aos mesmos e por métodos conhecidos na técnica química. Tais métodos incluem, porém sem limitação, aqueles descritos abaixo. Se não estiverem comercialmente disponíveis, os materiais de partida para esses processos podem ser produzidos por procedimentos, que são

selecionados dentre a técnica química que usa técnicas que são similares ou análogas à síntese de compostos conhecidos. Todas as referências citadas no presente documento estão incorporadas a título de referência em sua totalidade.

EXEMPLO 1

7-(Azetidin-1-il)-3-metil-1-(1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina



(a) 5-Cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol

[075] Bis(trimetilsilil)amida de lítio (1,0 M, 65 ml, 65 mmol) em THF é adicionado por gotejamento em uma solução de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (5,50 g, 43,3 mmol) e hexacloroetano (10,54 g, 44,5 mmol) em cloreto de metileno (120 ml) a 25 °C. A mistura de reação é agitada a 25 °C durante 60 minutos e, então, bruscamente arrefecida com água (1 ml). A mistura é evaporada até secar. O resíduo é lavado com água (50 ml), NaHCO₃ saturado duas vezes (2×30 ml) e salmoura (30 ml) sucessivamente e, então, seco a vácuo para render 6,50 g de produto (93% de rendimento). MS (ESI) *m/z* 162,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

(b) Cloridrato de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina

[076] A uma suspensão de 5-cloro-1-metil-4-nitro-1H-pirazol (6,50 g, 40,2 mmol) em 12 N de HCl (15 ml) e etanol (15 ml) é adicionado cloreto de estanho (II) (35,5 g, 160,9 mmol). A mistura de reação é agitada a 90 °C até a reação ser concluída. A mistura de reação é evaporada até secar. O resíduo é tratado com 12 N de HCl (25 ml) e, então, resfriado a 5 °C durante 2 h. Após a filtração, a torta do filtro é lavada com 6 N de HCl (2 x 25 mL) e, então, seca a vácuo para render 6,08 g de produto (rendimento: 90%). MS (ESI) 132,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

(c) Cloridrato de 5-cloro-4-hidrazinil-1-metil-1H-pirazol

[077]A uma solução agitada de cloridrato de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina (6,08 g, 36,2 mmol) em HCl (12 N, 35 mL) é adicionado NaNO₂ aquoso (5,50 g, 80,0 mmol) a 0 °C. A mistura de reação é agitada a 0 °C durante 45 minutos e, então, cloreto de estanho (II) (22,8 g, 120 mmol) é adicionado. Após o término da adição, a mistura de reação é agitada a 0 °C durante 30 minutos e, então, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura resultante é resfriada em um banho de gelo durante 2 h e, então, filtrada. A torta do filtro é lavada com HCl (12N, 20 ml) e, e, então, seca a vácuo para render 7,77 g de produto cru (rendimento: 98%), que é usado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) *m/z* 147,0 [M+H]⁺.

(d) 5-Bromo-4-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidina

[078]Uma suspensão de 5-bromo-4,6-dicloropirimidina (5,00 g, 21,9 mmol) e tributil(1-etoxivinil)estano (7,92 g, 21,9 mmol) em DMF (20 ml) é desgaseificada com argônio e, então, tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (1,27 mg, 1,10 mmol) é adicionado. A suspensão é desgaseificada novamente e, então, aquecida a 110 °C sob argônio durante 8 h. Após os solventes serem removidos sob pressão reduzida, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com um gradiente de acetato de etila a 0 a 40% em hexanos durante 30 minutos para render 2,72 g de produto (rendimento: 47%). MS (ESI) *m/z* 263,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,98 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 0H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

(e) 5-Bromo-4-cloro-6-(1-(2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazono) etil) pirimidina

[079]Uma suspensão de 5-bromo-4-cloro-6-(1-etoxivinil)pirimidina (1,60 g, 6,07 mmol) e cloridrato de 5-cloro-4-hidrazinil-1-metil-1H-pirazol (3,11 g, 12,1 mmol) em ácido acético (32 ml) é agitada a 60 °C durante 6 h. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o resíduo é tratado com NaHCO₃ saturado (40 ml) e, então,

extraído com acetato de etila (3×100 ml). A fase orgânica combinada é lavada com salmoura (70 ml) e, então, evaporada até secar. O resíduo é seco a vácuo para render 1,0 g de produto cru (rendimento: 45%), que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) m/z 362,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

(f) 7-Cloro-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

[080]Uma mistura de 5-bromo-4-cloro-6-(1-(2-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazono)etil)pirimidina (334 mg, 0,92 mmol), 1,10-fenantrolina (497 mg, 2,76 mmol) e K₂CO₃ (127 mg, 0,92 mmol) em tolueno (4 ml) em um tubo vedado é aquecida a 100 °C durante 1,5 h. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com tolueno (3 ml) e, então, filtrada. O sólido é lavado com tolueno duas vezes (2×3 ml). O filtrado combinado é lavado com FeSO₄·7H₂O saturado três vezes (3×4 ml) e, então, evaporado até secar. O resíduo obtido é adicionalmente seco a vácuo para render 147 mg de produto cru (rendimento: 57%), que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) m/z 283,0 [M+H]⁺.

(g) 7-(Azetidin-1-il)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

[081]Uma mistura de 7-cloro-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (147 mg, 0,52 mmol), cloridrato de azetidina (64 mg, 0,68 mmol), e Et₃N (105 mg, 1,04 mmol) em tolueno (1,5 ml) em um tubo vedado é agitada à temperatura ambiente até a reação ser concluída. A mistura é derramada em 2 N de NaOH (18 ml) e, então, extraída com CH₂Cl₂ três vezes (3×25 ml). A fase orgânica combinada é lavada com salmoura (20 ml) e, então, evaporada até secar. O resíduo obtido é adicionalmente seco a vácuo para render 181 g de produto cru, que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) 304,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 2,61 (s,

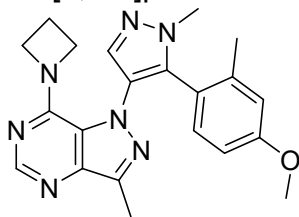
3H), 2,33 a 2,25 (m, 2H).

(h) 7-(Azetidin-1-il)-3-metil-1-(1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

[082]Uma suspensão de 7-(azetidin-1-il)-1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (58 mg, 0,19 mmol), ácido 4-(trifluorometil)-fenilborônico (51 mg, 0,27 mmol) e fosfato de tripotássio (92 mg, 0,43 mmol) em etanol (0,70 ml) e água (0,080 ml) é aquecida a 70 °C sob argônio durante 10 minutos e, então, tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (19 mg, 0,017 mmol) é adicionado. A suspensão é desgaseificada novamente e, então, aquecida em um micro-ondas a 130 °C durante 2 h. Tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) adicional (9 mg, 0,0079 mmol) é adicionado. A mistura é aquecida no micro-ondas a 140 °C durante 7 h. Após os solventes serem removidos, o resíduo é purificado com uma HPLC semi-preparativa com o uso de um gradiente de 0 a 33% de acetonitrila em água contendo 0,1% de ácido fórmico durante 16 minutos para render 12 mg do produto final como sólidos quase brancos (pureza HPLC: 98%; de rendimento: 15%). MS (ESI) m/z 414,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,32 a 2,21 (m, 2H).

EXEMPLO 2

7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

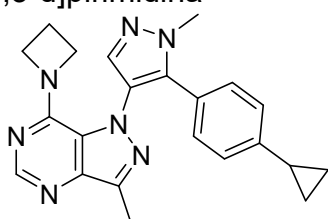


[083]O composto do título é preparado de maneira análogo seguindo o procedimento descrito na síntese de Exemplo 1 em que ácido 4-metóxi-2-metilfenilborônico e K_2CO_3 são adicionados na etapa final em vez de ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico e K_3PO_4 , respectivamente. O produto final é obtido como sólidos quase brancos

(pureza HPLC: 99%; de rendimento: 32%). MS (ESI) m/z 390,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 4,04 a 3,82 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,35 a 2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

EXEMPLO 3

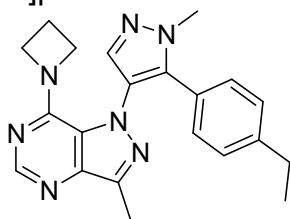
7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidina



[084]O composto do título é preparado de maneira análogo seguindo o procedimento descrito na síntese de Exemplo 1 em que ácido ciclopropilfenil-borônico e Na_2CO_3 são adicionados na etapa final em vez de ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico e K_3PO_4 , respectivamente. MS (ESI) m/z 386,2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 4

7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidina



[085]O composto do título é preparado de maneira análogo seguindo o procedimento descrito na síntese de Exemplo 1 em que ácido 4-etilfenil-borônico e Cs_2CO_3 são adicionados na etapa final em vez de ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico e K_3PO_4 , respectivamente. MS (ESI) m/z 374,2 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 5

Medição de Inibição de PDE2 *in vitro*

[086]r-hPDE2A (No. de Acesso NM_002599, fosfodiesterase 2A de Homo

sapiens, variante de transcrição 1 estimulada por cGMP) Um vetor de clonagem de expressão de mamífero com cópia de cDNA recombinante do gene é adquirido junto à Origene. A proteína é expressada através de transfecção temporária de células HEK293. As células são coletadas 48 horas após a transfecção, lavadas uma vez com tampão TBS (50mM de Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM de NaCl), então, lisadas por sonicação em tampão de homogeneização frio (50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM de MgCl₂, coquetel inibidor de protease 1X). O homogenato é centrifugado durante 30 minutos em 15.000 g a 4°C para obter a fração citosólica solúvel. A concentrações de proteína do citosol é determinada com o uso do Kit de Ensaio de Proteína BCA (Pierce) com albumina sérica bovina como um padrão.

[087]Ensaio: PDE2A é analisado com FL-cAMP como substrato. Uma titulação de enzima é primeiramente realizada para determinar a concentração de trabalho de PDE. A concentração da enzima fornecendo atividade de 100 ΔmP na ausência de inibidor é considerada uma concentração de trabalho adequada para PDE.

[088]A enzima PDE é diluída em um tampão de reação padrão (10mM de Tris-HCl pH 7,2, 10mM de MgCl₂, 0,1% de BSA, 0,05% de NaN₃) de acordo com a curva de titulação. Para o ensaio de PDE, o tampão de reação é suplementado com 1μM de cGMP para ativar completamente a enzima. 99 μL de solução enzimática diluída são adicionados em cada poço em uma placa de poliestireno de fundo plano de 96 poços e, então, ~ 1 μL de composto de teste dissolvido em 100% de DMSO é adicionado. Os compostos são misturados e pré-incubados com a enzima durante 10 minutos à temperatura ambiente.

[089]A reação de conversão de FL-cNMP é iniciada pela adição de substrato (45 nM final). A enzima e mistura de inibidores (16 μl) e a solução de substrato (4 μl de 0,225 μM) são combinadas em uma placa de microtitulação de 384 poços. A reação é incubada no escuro à temperatura ambiente durante 15 minutos. A reação é parada pela adição de 60 μL de reagente de ligação (1:400 diluição de microesferas de IMAF

em tampão de ligação suplementado com 1:1800 diluição de antiespumante) a cada poço da placa de 384 poços. A placa é incubada à temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que a ligação de IMAP prossiga até o término e, então, colocada em um leitor de microplaca multimodal (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir a polarização de fluorescência (Δmp).

[090] Uma redução na concentração de cAMP, medida como Δmp reduzido, é indicativa de inibição de atividade de PDE. Os valores de IC_{50} são determinados medindo-se a atividade enzimática na presença de 8 a 16 concentrações de composto variando a partir de 0,00037 nM a 80.000 nM e, então, plotando-se a concentração de fármaco versus Δmp . Os valores de poço de teste são normalizados para controlar as reações realizadas na mesma placa (valores convertidos em % de controle). Os valores de IC_{50} são estimados com o uso de software de regressão não linear, ajuste de um modelo de dose-resposta em um único sítio e quatro parâmetros (XLFit; IDBS, Cambridge, MA). O fundo de curva é fixado em 0% de controle.

[091] Controles de Qualidade: Para determinar a IC_{50} de um inibidor, uma concentração de enzimas que forneceu uma faixa de sinal ideal de 100 a 200 unidades de mili-polimerização é selecionada. A intensidade de fluorescência total de cada poço de amostra é medida para calcular a média e o desvio padrão. Se a intensidade de fluorescência total de qualquer poço de amostra não estiver dentro da faixa de Média $\pm 3SD$, o valor mp daquele poço particular é descartado.

[092] Com o uso do procedimento IMAP descrito ou similarmente descrito acima, analisou-se na biblioteca de compostos focalizada em PDE proprietária para identificar compostos inovadores com atividades inibitórias de PDE2 nanomolar. Os compostos exemplificados da Revelação (por exemplo, compostos dos Exemplos 1 a 4) são testados e revelados como ativos em concentrações nanomolares, por exemplo, da seguinte forma: Exemplo 1: IC_{50} 23,1 nM; Exemplo 2: IC_{50} 92 nM; Exemplo 3: IC_{50} 9,5 nM; Exemplo 4, IC_{50} 18,5 nM. Além disso, os compostos são seletivos quanto

a PDE2; o composto do Exemplo 4 é testado e mostrado como seletivo quanto a PDE2 sobre PDE1, PDE3, PDE4D, PDE5, PDE6, PDE7B, PDE8A, PDE9A, PDE10A e PDE11A em mais de 20 vezes.

EXEMPLO 6

Estudo Farmacocinético em Camundongos

[093]Os camundongos receberam uma dose oral única do composto que será testado (10mg/kg, PO) e a disponibilidade no plasma e cérebro é medida (0,25 a 4h) com o uso de HPLC e LC-MS que usam métodos análogos àqueles descritos em Zhao et al., *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* (2005) 819(1):73 a 80 e Appels, N.M., et al., *Rapid Commun. Mass Spec.* 2005. 19(15): p. 2187 a 92. O experimento mostra que o composto do Exemplo 1 tem acesso ao cérebro satisfatório conforme mostrado na Figura 1.

EXEMPLO 7

Os efeitos de tratamento com inibidores de PDE2 sobre o desempenho de memória de ratos Wistar na tarefa de reconhecimento de objetos

[094]Os efeitos de aumento de memória do composto do Exemplo 1 são testados em um modelo animal de cognição, a tarefa de reconhecimento de objetos. *Consultar*, Ennaceur, A., Delacour, J., 1988. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.* 31, 47 a 59. Os ratos lembram de qual objeto exploraram em um teste anterior quando foram testados uma hora depois. Entretanto, quando um intervalo de 24 h entre os ensaios é usado, os mesmos não conseguem se lembrar de qual objeto foi apresentado aos mesmos no primeiro teste. É testado se o composto do Exemplo 1 poderia atenuar esse déficit de memória de objeto induzido pelo tempo, quando administrado 2 h antes do primeiro teste. Os compostos são administrados a ratos Wistar machos de 2 a 3 meses de idade.

[095]O composto do Exemplo 1 é injetado por via oral (2 ml/kg) 2 h antes do

aprendizado, em doses de 0, 0,3, 1, 3 e 10 mg/kg. Nenhuma dessas doses testadas tem um efeito sobre o comportamento exploratório. O presente estudo mostra que o composto do Exemplo 1 tem a capacidade para prevenir completamente o esquecimento dependente do tempo em uma dose de 1,0 mg/kg. Uma melhora da memória intermediária é constatada para 0,3 e 3,0 mg/kg.

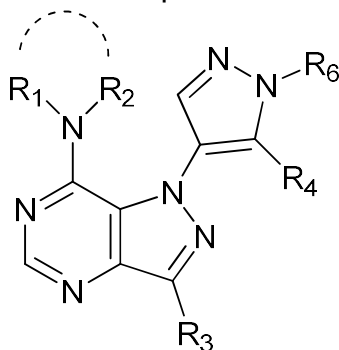
EXEMPLO 8

Efeitos de inibidores de PDE2 inovadores sobre a sinalização de cGMP em células do hipocampo e no cérebro

[096]Propõe-se que as células HT-22 (células precursoras neuronais do hipocampo de camundongo imortalizadas subclonadas a partir de suas células HT-4 parentais) são um modelo valioso para a compreensão dos processos celulares e moleculares relativos a mudanças emocionais dependentes do hipocampo. Antecipa-se que o Objetivo 1 produzirá 10 a 20 inibidores de PDE2 inovadores para a avaliação funcional em ensaios baseados em células. Apenas os compostos que induzem um aumento significativo do acúmulo de cGMP nos ensaios de células HT-22 baseados em células avançarão para a avaliação comportamental. Os dados de ensaio baseados em células poderiam ser um requisito mínimo para qualquer inibidor de PDE2 com uso potencial para indicações do SNC e fornecerão orientação para a seleção de dose para teste comportamental.

REIVINDICAÇÕES

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



Fórmula I

em que

- (i) R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio formam uma heterocicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, forma uma azetidín-1-ila);
 - (ii) R₃ é H ou alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila);
 - (iii) R₄ é heteroarila ou arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados dentre alquila C₁₋₄ (por exemplo, etila), cicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, ciclopropila), alcóxi C₁₋₄ (por exemplo, metóxi) e haloalquila C₁₋₄ (por exemplo, trifluorometila);
 - (iv) R₆ é H ou alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila);
- em forma livre ou de sal.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ é arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados dentre alquila C₁₋₄ (por exemplo, etila), cicloalquila C₃₋₇ (por exemplo, ciclopropila), alcóxi C₁₋₄ (por exemplo, metóxi) e haloalquila C₁₋₄ (por exemplo, trifluorometila), em forma livre ou de sal.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₆ é alquila C₁₋₄ (por exemplo, metila), em forma livre ou de sal.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado dentre o grupo que

consiste em:

7-(Azetidin-1-il)-3-metil-1-(1-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-ciclopropilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

7-(Azetidin-1-il)-1-(5-(4-etilfenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;

em forma livre ou de sal.

5. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em combinação ou associação a um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

6. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por PDE2.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é selecionado dentre o grupo consistindo em distúrbios neurológicos (como enxaqueca, epilepsia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, lesão cerebral, acidente vascular cerebral, doenças cerebrovasculares (incluindo arteriosclerose cerebral, angiopatia amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditária e hipóxia cerebral-iskemia), atrofia muscular espinhal, esclerose lateral, esclerose múltipla, distúrbios cognitivos (incluindo amnésia, demência senil, demência associada ao HIV, demência associada a doença de Alzheimer, demência associada a Huntington, demência dos corpos de Lewy, demência vascular, demência relacionada a drogas, delírio e comprometimento cognitivo leve); disfunção cognitiva associada à doença de Parkinson e

à depressão; deficiência mental (incluindo síndrome de Down e síndrome do X frágil); distúrbios do sono (incluindo hipersônia, distúrbio do sono do ritmo circadiano, insônia, parassonia e privação do sono); transtornos psiquiátricos (como ansiedade (incluindo transtorno de estresse agudo, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social, transtorno de pânico, transtorno de estresse pós-traumático (PTSD); transtorno obsessivo-compulsivo, fobia específica, fobia social, transtorno de ansiedade crônica e transtorno obsessivo compulsivo), distúrbio faccioso (incluindo mania alucinatória aguda); distúrbios de controle de impulsos (incluindo jogo patológico, piromania patológica, roubo patológico e transtorno explosivo intermitente); distúrbios do humor (incluindo transtorno bipolar I, transtorno bipolar II, mania, estado afetivo misto, depressão maior, depressão crônica, depressão sazonal, depressão psicótica e depressão pós-parto); distúrbios psicomotores (distúrbios extrapiramidais e de movimento, por exemplo, Parkinsonismo, doença dos corpos de Lewy, tremor, tremor induzido por drogas, discinesia tardia induzida por drogas, discinesia induzida por L-dopa e síndrome das pernas inquietas); distúrbios psicóticos (incluindo esquizofrenia (por exemplo, distúrbios contínuos ou episódicos, paranoicos, hebefrênicos, catatônicos, indiferenciados e esquizofrênicos residuais), transtorno esquizoafectivo, esquizofreniforme e distúrbio delirante); dependência de drogas (incluindo dependência narcótica, alcoolismo, dependência de anfetaminas, dependência de cocaína, dependência de nicotina e síndrome de abstinência de drogas); distúrbios alimentares (incluindo anorexia, bulimia, transtorno compulsivo alimentar, hiperfagia e pagofagia); distúrbios psiquiátricos pediátricos (incluindo transtorno de déficit de atenção, déficit de atenção/transtorno hiperativo, transtorno de conduta (por exemplo, distúrbios de tique nervoso como distúrbios de tiques temporários, crônicos, motores ou tiques vocais), autismo e distúrbio do espectro do autismo (ASD)); distúrbios mentais e comportamentais devido ao uso de substâncias psicoativas; distúrbio cardiovascular (por exemplo, hipertensão pulmonar e hipertensão arterial pulmonar); e dor (por exemplo, dor óssea

e articular (osteoartrite), dor por movimento repetitivo, dor dental, dor relacionada ao câncer, dor miofascial (lesão muscular, fibromialgia), dor perioperatória (cirurgia geral, ginecológica), dor crônica e dor neuropática).

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é selecionado dentre os seguintes: ansiedade, depressão, distúrbios do espectro do autismo, esquizofrenia, ansiedade e/ou depressão em pacientes autistas e/ou esquizofrênicos e comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia ou demência.

9. Composição farmacêutica **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em forma livre ou de sal farmacêuticamente aceitável, para uso como um medicamento.

Figura 1

