



No. 11-038375-00000-0000

Fecha: 2011-03-29 16:28:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Follos: 85**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PCT**

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

**11-38375**

54. TÍTULO

Compuestos Derivados de 2-(3-Metilenodioxi)-  
Benzoil Indol.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

DOMICILIO

São Paulo, Brasil

74. APODERADO

22. BOGOTÁ, D.C.,

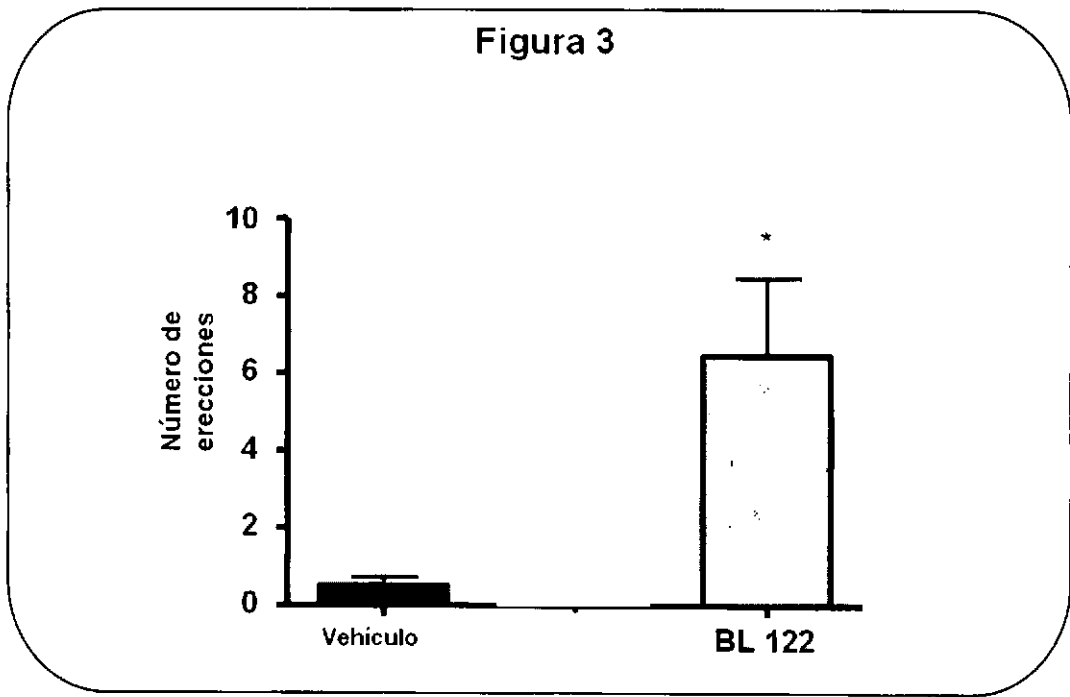
20.04.2011

| PETITORIO                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|--------|------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br><b>SUPERINTENDENCIA</b>                    | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><br><b>No. 11-038375- -00000-0000</b><br>Fecha: 2011-03-29 16:28:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br>Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI<br>Act. 411 PRESENTACION Folios: 85                                                                                                                                                                                                                                     |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES</b><br><b>PCT</b><br><b>ENTRADA EN FASE NACIONAL</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>SOLICITUD DE:</b>                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I <input type="checkbox"/> Capítulo II                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>                                                                                                                                 | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>Nombre: BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.<br>Dirección: AV. PAULO AYRES, 280, VILA IASI, 04071-900 TABOÃO DA SERRA - SÃO PAULO<br>Nacionalidad o Domicilio: SÃO PAULO, BRASIL<br>Lugar de Constitución: BRASIL<br>Teléfono: Fax:<br>E-mail:<br><input type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro<br>Cual<br>Número                                                                                                                                     |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE O APODERADO</b>                                                                                                                   | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO<br>Dirección: CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA<br>Teléfono: 6019660 Fax: 6114209<br>E-mail: tum@tumnet.com<br><input checked="" type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro<br>Cual<br>Número 79.159.313 TP 54.493<br>En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>4</b><br><b>INVENTOR (ES)</b><br>(72)                                                                                                                       | Nombre: (i) SÉRGIO LUIZ SACURAI, (ii) CARLOS EDUARDO DA COSTA TOUZARIM, (iii) MARCIO HENRIQUE ZAIM<br>Dirección: (i) RUA PITANGUEIRAS, 242, APTO. 122, MIRANDÓPOLIS 04052-020 SÃO PAULO, BRASIL (ii) RUA GERÔNIMO SALGUERA, 49, B1, 22, APTO. 41, PARQUE FLAMENGO, 05783-070 SÃO PAULO, BRASIL (iii) RUA DOMINGOS OLÍMPIO, 119, APTO. 53B, VILA SÔNIA, 05625-060 SÃO PAULO, BRASIL<br>Nacionalidad o Domicilio: SÃO PAULO, BRASIL                                                                                                                     |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>5</b> <b>PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No. PCT/BR2009/000300 Fecha 30.09.2009<br>Publicación internacional No. WO 2010/037190 A1 Fecha 08.04.2010 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>6</b> <b>Título (54)</b> COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(3-METILENODIOXI)-BENZOIL INDOL                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>7</b> <b>Clasificación Internacional (51)</b> C07D 405/14 (2006.01) C07D 209/12 (2006.01) C07D 209/14 (2006.01) C07D 241/08 (2006.01) C07D 317/50 (2006.01) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>8</b><br><b>Prioridad</b><br><input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                             | <table border="1"><thead><tr><th>(33) País de Origen</th><th>(32) Fecha</th><th>(31) Número de Solicitud</th></tr></thead><tbody><tr><td>BRASIL</td><td>30.09.2008</td><td>PI0804119-9</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>                                                                                                                                                                                                                          | (33) País de Origen      | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud | BRASIL | 30.09.2008 | PI0804119-9 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| (33) País de Origen                                                                                                                                            | (32) Fecha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | (31) Número de Solicitud |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| BRASIL                                                                                                                                                         | 30.09.2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | PI0804119-9              |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>9</b> <b>Comprobante de pago No.</b> <b>Fecha</b>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |            |                          |        |            |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FIRMA

C.C. 79.159.313

TP 54.496

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

-/-

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 0028588**

Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 15:17:22

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO    |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431353392 | 29/03/2011 | 949.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT.          | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                  | VR.UNDITARIO | VR.CONCEPTO         |
|----------------|-------------|-----------------------------------------------------------|--------------|---------------------|
| 12 50005-01-01 | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES | 27.000.00    | 324.000.00          |
|                |             |                                                           |              | <b>\$324.000.00</b> |

**SON: \*\*TRESCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-038375-00000-0000**

Fecha: 2011-03-29 16:28:41  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 85

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 29 de 2011 - 15:17:23

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

-/-

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 0028587**

Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 15:17:22

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO    |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 431353392 | 29/03/2011 | 949.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | VR. UNDITARIO | VR. CONCEPTO        |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|---------------|---------------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00    | 571.000.00          |
|       |                         |                                            |               | <b>\$571.000.00</b> |

**SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-038375- -00000-0000**

Fecha: 2011-03-29 16:28:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 29 de 2011 - 15:17:23

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
8 April 2010 (08.04.2010)



(10) International Publication Number  
**WO 2010/037190 A1**

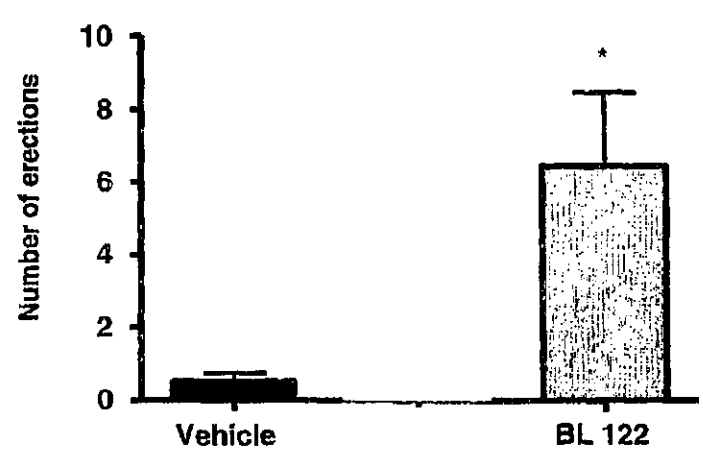
- (51) International Patent Classification:  
C07D 405/14 (2006.01) C07D 241/08 (2006.01)  
C07D 209/12 (2006.01) C07D 317/50 (2006.01)  
C07D 209/14 (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/BR2009/000300
- (22) International Filing Date:  
30 September 2009 (30.09.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
PI0804119-9 30 September 2008 (30.09.2008) BR
- (71) Applicant (for all designated States except US): BIO-LAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA. [BR/BR]; Av. Paulo Ayres, 280, Vila Iasi, 04071-900 Taboão da Serra - SP (BR).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SACURAI, Sérgio Luiz/[BR/BR]; Rua Pitangueiras, 242, Apto. 122, Mirandópolis, 04052-020 São Paulo - SP (BR). /TOUZARIM, Carlos Eduardo da Costa/[BR/BR]; Rua Gerônimo Salguera, 49, Bl. 22, Apto. 41, Parque Flamengo, 05783-070 São Paulo - SP (BR). /ZAIM, Marcio Henrique/[BR/BR]; Rua Domingos Olímpio, 119, Apto. 53B, Vila Sônia, 05625-060 São Paulo - SP (BR).

- (74) Agent: WEGMANN, Ana Cristina Almeida Müller; Av. Almirante Barroso, 52 - 33º andar, Centro, 20031-000 Rio de Janeiro - RJ (BR).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
— with international search report (Art. 21(3))  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: COMPOUNDS DERIVED FROM 2-(3-METHYLENEDIOXY)-BENZOYL INDOL

Figure 3



(57) Abstract: The present invention describes a series of derivatives of 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol, their mixtures, their pharmaceutically acceptable salts, their enantiomers, pharmaceutical compositions comprising them, processes for preparing them, use in the prophylactic and/or curative treatment of sexual dysfunction. More specifically, the invention describes derivatives (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, and S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione.

WO 2010/037190 A1

**"COMPOUNDS DERIVED FROM 2-(3-METHYLENEDIOXY)-BENZOYL  
INDOL"**

Field of Invention

5       The present invention describes a series of derivatives of  
2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol, their mixtures in any  
ratio, their pharmaceutically acceptable salts, their  
enantiomers, pharmaceutical compositions comprising them,  
processes for preparing them and their intermediates, and  
10 their uses in the prophylactic and/or curative treatment of  
sexual dysfunction. More specifically, the present invention  
describes the derivatives (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-  
carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione  
and (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-  
15 yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione.

The present invention also describes a method of  
prophylactic and/or curative treatment for erectile  
dysfunction using derivatives of 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl  
indol and, more particularly, the derivatives (R)-3-((2-  
20 (benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-  
methylpiperazine-2,5-dione, and its enantiomer (S)-3-((2-  
(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-  
methylpiperazine-2,5-dione.

The present invention also describes these compounds and  
25 their mixtures in any ratio, their pharmaceutically acceptable  
salts, pharmaceutical compositions comprising them, and their  
uses as stimulators of NO expression in tissues, and selective  
inhibitors of the enzyme phosphodiesterase, in particular  
phosphodiesterase type 5 (PDE-5).

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

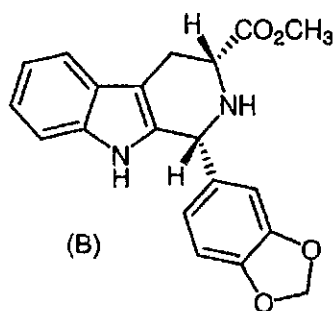
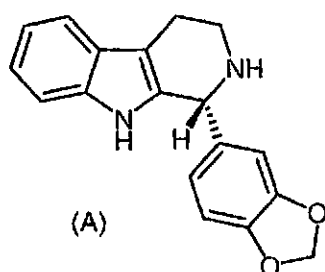
Before the appearance of the first oral treatment, male sexual impotence was treated by means of intracavernous injections and other methods, due to, in particular, innumerous concerns on the adverse reactions that oral route administration would be able to cause in humans. Papaverine and pentoxifylline, for example, were used in the treatment of erectile dysfunction by intracavernous injections. Other methods of treatment, less efficient, were, for example, psychological therapies and surgical implants.

The treatment by oral route is more acceptable by man and it emerged from clinical studies using specific inhibitors to cGMP, PDE, and more specifically, PDE-5. The predecessor of these compounds was 5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazol[4,3-d]pyrimidin-7-one, or sildenafil, with vasodilator properties and potentiator properties of Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) and nitrovasodilators. Sildenafil is the active principle of the medicament Viagra®.

Later, other PDE-5 inhibitor compounds were developed and described in various publications of specialized literature, and in patent publications. The most well-known are vardenafil, the active principle of the medicament Levitra®, and tadalafil, the active principle of the medicament Cialis®.

Another class of PDE-5 inhibitor compounds is described in the publication WO 03/000691. Therein are disclosed a series of compounds derived from  $\beta$ -carboline, which are prepared from compounds of formula (a) and (b) below, disclosed,

respectively, in US patents 6,117,881 and 5,859,006.



10

The compounds of the present invention, derivatives of 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol, can be utilized in treatment of sexual dysfunction, and in one embodiment, can be utilized as stimulators of NO expression in tissues, and in another embodiment, can be utilized as selective inhibitors of the enzyme phosphodiesterase, in particular phosphodiesterase type 5 (PDE-5).

#### Description of the Invention

The present invention provides new compounds derived from 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol, their mixtures, their pharmaceutically acceptable salts, their isomers and pharmaceutical compositions comprising them, which are effective in the prophylactic and/or curative treatment of sexual dysfunction and/or erectile dysfunction. In one embodiment, the compounds possess vasodilator and muscle relaxing properties, in another embodiment, the compounds stimulate NO expression in tissues, and in another embodiment, the compounds selectively inhibit phosphodiesterase, in

particular phosphodiesterase type 5 (PDE-5). Preferentially, the new compounds derived from 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol are derivatives (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, its enantiomer (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, and mixtures thereof in any ratio.

The present invention also provides processes for preparing the derivatives of 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol and their mixtures, and more specifically, derivatives (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, its enantiomer (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, and mixtures thereof in any ratio.

In some aspects, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising as active ingredient an effective amount of one or more derivatives of 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol, their mixtures in any ratio or their pharmaceutical acceptable salts, and pharmaceutically acceptable excipients. More specifically, the active ingredient is the derivative (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, its enantiomer (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, or mixtures thereof in any ratio.

In some aspects, the present invention provides a medicament comprising as active ingredient a therapeutically effective quantity of one or more derivatives of 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol, their mixtures in any ratio or

their pharmaceutically acceptable salts. More specifically, said medicaments contain as active ingredient the derivative (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, its enantiomer (S)-3-  
5 ((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, or mixtures thereof in any ratio.

In another aspect, the present invention provides the use of the derivatives 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol, their mixtures in any ratio or their pharmaceutical acceptable  
10 salts, for the curative and/or prophylactic treatment, by oral route, of erectile and/or sexual dysfunction in man. More specifically, the derivative 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol is the derivative (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione,  
15 and/or its enantiomer (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione.

#### Brief Description of the Figures

Figure 1 - dose response curve of the relaxing effect of  
20 compound BL-122 (a) and vehicle (b) on isolated cavernous body of rabbit. The values represent the average  $\pm$  SEM of 8 preparations, obtained from 6 animals. The asterisks indicate the level of significance  $*P<0.05$ ,  $**P<0.01$ , compared with the cavernous body with 0% of initial relaxation, after previous  
25 contraction by Phenylephrine (3 - 10  $\mu$ M) corresponding to 1.7  $\pm$  0.07g of tension.

Figure 2 - dose response curve of the relaxing effect of compound BL-122 (a) and vehicle (b) on isolated aorta of rat.

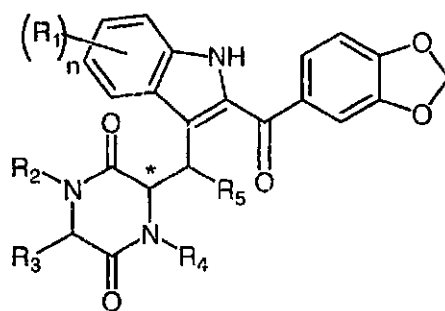
Figure 3 - test of sexual behavior in rats under the

effect of compound BL-122 and vehicle (saline containing 10% of DMSO) administered by oral route, at the dose of 10 mg/kg. The utilized parameter regards spontaneous erections. The results are expressed as the average  $\pm$  SEM (standard error of the mean) of 9 animals. The statistical differences were evaluated using Analysis of Variance (ANOVA) followed by the Newman-Keuls test. P values less than 0.05 ( $P < 0.05$ ) were considered indicative of significance.

### Detailed Description of the Invention

The present invention provides derivatives of 2-(3-methylenedioxy)-benzoyl indol with structures of formula (I)

(I)



their salts and solvates, such as hydrates, wherein:

$R^1$  represents hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$  alkyl or  $O-R'$ , where  $R'$  represents hydrogen or a lower alkyl;

$n$  represents a number from 0 to 4;

$R^2$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl,

aryl C<sub>1-3</sub> alkyl or heteroaryl C<sub>1-3</sub> alkyl;

R<sup>3</sup> represents hydrogen, or C<sub>1-3</sub> alkyl or R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together represent 3- or 4- substituents of a alkyl or alkenyl ring;

R<sup>4</sup> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, haloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkylC<sub>1-3</sub> alkyl, 5 aryl C<sub>1-3</sub> alkyl or heteroaryl C<sub>1-3</sub> alkyl;

R<sup>5</sup> represents hydrogen or O-R', where R' represents hydrogen or a lower alkyl.

For R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup>, the term "aryl" of the group aryl C<sub>1-3</sub> alkyl, 10 represents a phenyl or substituted phenyl with one or more halogens (for example, 1, 2, or 3) or C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy or methylenedioxy. "The heteroaryl" term of the heteroaryl C<sub>1-3</sub> alkyl group, represents a furil or pyridyl group, optionally substituted with one or more halogens, C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> 15 alkoxy. The term "C<sub>3-8</sub> cycloalkyl" of the group C<sub>3-8</sub> cycloalkyl C<sub>1-3</sub> alkyl, represents a monocyclic ring containing 3 to 8 carbon atoms. Examples of cycloalkyl rings include C<sub>3-6</sub> cycloalkyl rings: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

20 In the above definitions, the term "alkyl" term represents a main alkyl chain or a branched alkyl chain from the represented groups. For example, the C<sub>1-4</sub> alkyl represents: methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl and t-butyl. The tem "alkenyl" used in the above definitions 25 includes straight and branched-chain alkenyl groups, such as vinyl and allyl. The term "alkynyl" used in the above definitions includes straight and branched-chain alkynyl groups, such as acetylene. The term "halogen" represents atoms of fluorine, chlorine, bromine or iodine. The term "haloC<sub>1-</sub>

alkyl" correspond to an alkyl group as defined above, containing one to six carbon atoms, substituted with one or more atoms of halogen, for example 1, 2 or 3.

When  $R^1$  represents a halogen atom or an  $O-R'$  group or a  $C_{1-6}$  alkyl group, this substituent can be bonded in any position available on the phenyl of the indol and in more than one position.

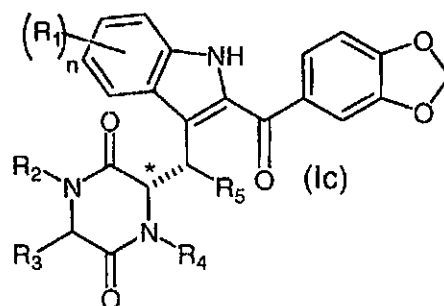
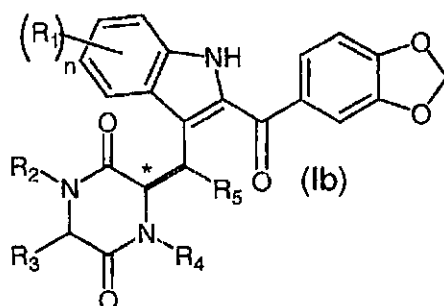
The compounds of formula (I) can contain one or more asymmetrical centers, and so can exist as enantiomers and/or diastereoisomers. In particular, in the formula (I) above, a chiral center is indicated with an asterisk - hence, the invention includes individual enantiomers, and mixtures thereof.

The compounds of formula (I) can exist in different tautomeric forms and the invention includes individual tautomeric forms, and mixtures thereof.

The pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I), which possess a basic center, can be formed by the addition of pharmaceutically acceptable acids. Some examples include salts of: hydrochloride, hydrobromide, sulphate or bisulphate, phosphate or hydrogen-phosphate, acetate, benzoate, succinate, fumarate, maleate, lactate, citrate, tartrate, gluconate, methanesulfonate, benzenesulfonate and p-toluenesulphonate. The compounds of formula (I) can be pharmaceutically acceptable metal salts, in particular salts of alkaline metals, with bases. For example, salts of sodium and potassium.

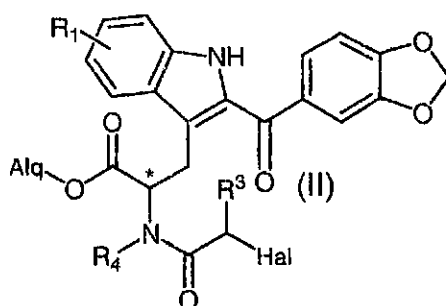
One particular group of compounds according to the present invention are compounds of formula (I) where  $R^1$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are

hydrogen and  $R^2$  is a  $C_{1-6}$  alkyl group. More specifically, the derivatives (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione and its enantiomer (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, respectively the compounds of formulas (Ib) and (Ic) below:



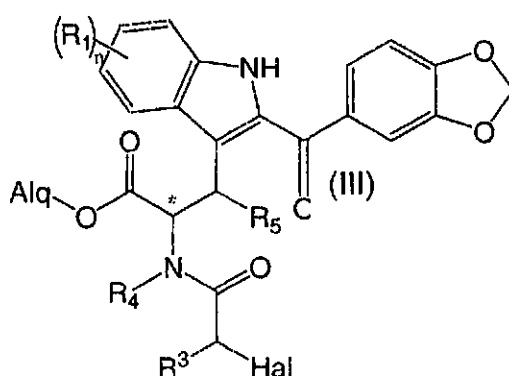
The present invention also describes intermediate compounds for the preparation of compounds of formula (I) defined above. Examples of these intermediate compounds are in formula (II):

10



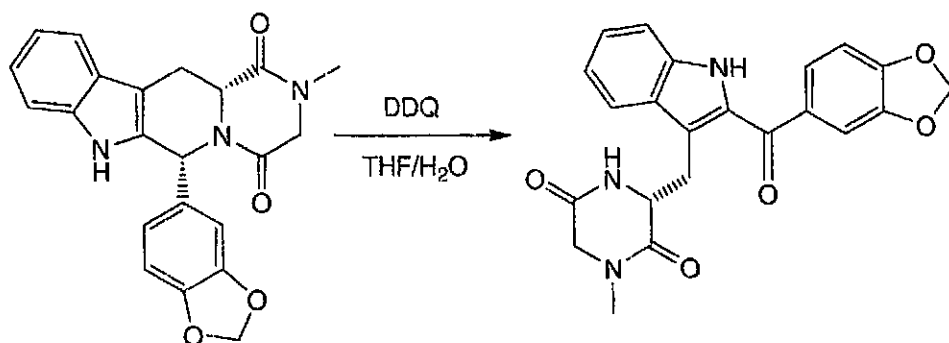
and their mixtures including racemic mixtures or salts or solvates thereof, where  $R^1$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are defined in claim 1, **alg** represents a C<sub>1-6</sub>alkyl group and **Hal** represents a halogen atom.

Other examples of intermediate compounds are in formula (III):



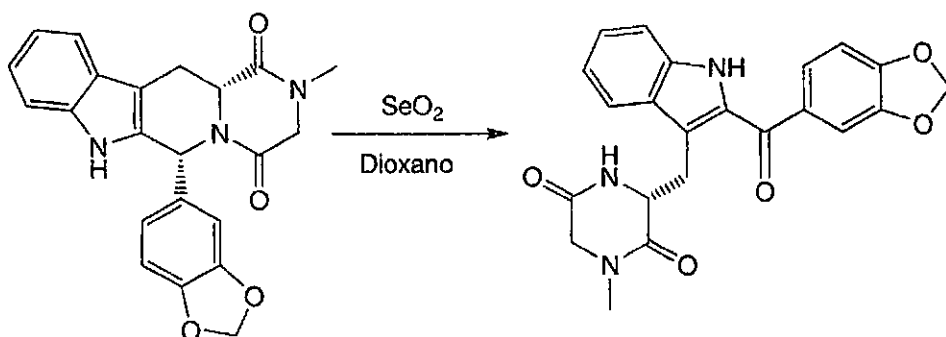
and their mixtures including racemic mixtures or salts or solvates thereof, where  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , and  $n$  are defined in claim 1,  $alk$  represents a  $C_{1-6}$ alkyl group, and  $Hal$  represents a halogen atom.

The derivative (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, according to the invention can be prepared from (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methylpirazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dione, according to the reaction below (Procedure 1):



(Procedure 1)

An alternative method for the preparation of the derivative (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, according to the present invention uses (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pirazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dione, according to the reaction below (Procedure 2):



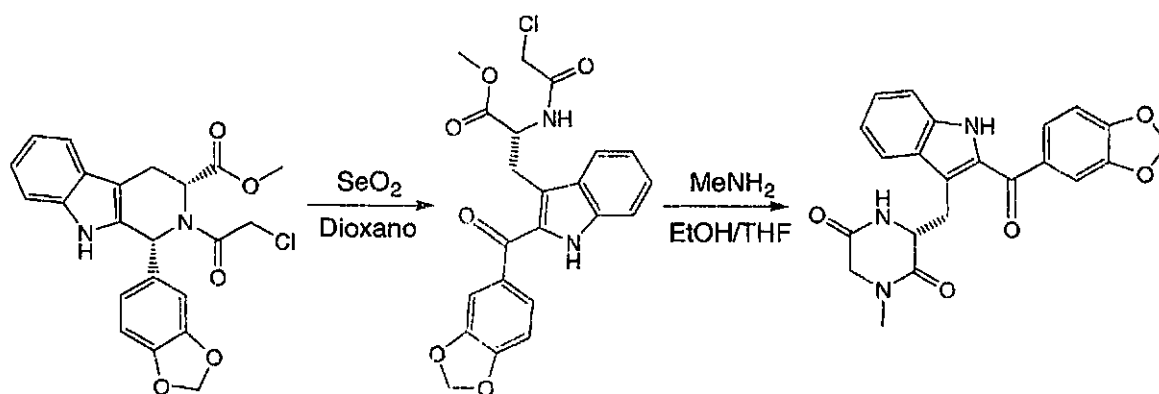
(Procedure 2)

15

Further, the derivative (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, according to the present invention can be prepared using methyl (1R,3R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(2-chloroacetyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-

20

carboxylate, according to the reactions below (Procedure 3):



5

(Procedure 3)

The enantiomer (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione and a racemic mixture have been prepared using the procedures described above and using raw materials with the desired corresponding configuration for the product, and the reactions to which the raw materials were submitted did not alter the configuration of the desired asymmetrical center.

The following examples are non-limiting and more fully illustrate the invention, including processes for preparing compound (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione, or compound BL-122, in accordance with procedures 1, 2 and 3 described above.

20

#### EXAMPLE 1

##### Procedure 1:

3.5g of compound (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-

pirazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dione was mixed with 205g of DDQ at room temperature. Afterwards, the mixture was added to 100 ml of the mixture THF:H<sub>2</sub>O (9:1). The reaction mixture was kept under agitation for 8 hours at room temperature, being monitored for TLC. Additional DDQ was added until all the (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pirazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dione was consumed. After completion of the reaction, the mixture was washed with water and the product extracted with ethyl acetate. The organic phases were combined and dried with MgSO<sub>4</sub>. The solvent was partially removed, leading to the precipitation of the product, which was filtered and dried in a 60° C oven. The resulting product was a solid of white coloration (compound BL-122) and presented the following characteristics: p.f. 218-221°C and  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c 0.8; DMSO). RMN <sup>1</sup>H (500MHz -- DMSO) = 11.52 (1H, s); 7.95 (1H, d, J = 3Hz); 7.61 (1H, d, J = 8Hz); 7.43 (1H, d, J = 8Hz); 7.34 (1H, dd, J = 8Hz and J = 1.5Hz); 7.25-7.28 (2H, m); 7.07-7.10 (2H, m); 6.17 (2H, s); 4.00-4.03 (1H, m); 3.33-3.48 (3H, m); 2.98 (1H, d, J = 17.5Hz); 2.53 (3H, s).

## EXAMPLE 2

### Procedure 2:

1.4g of selenium dioxide was added to a solution containing 2,4g of (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pirazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dione and 60ml of dioxane. The reaction mixture was kept under agitation and

19  
reflux for 4 hours. Afterwards, the reaction mixture was filtered on celite/silica and the solvent rotoevaporated. The solid product was recrystallized in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH and dried in a 60° C oven. The resulting product was a solid of white coloration, compound BL-122, and presented the following characteristics: p.f. 219-221°C and  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c 0.8; DMSO).  
5 RMN <sup>1</sup>H (500MHz - DMSO) = 11.52 (1H, s); 7.95 (1H, d, J = 3Hz); 7.61 (1H, d, J = 8Hz); 7.43 (1H, d, J = 8Hz); 7.34 (1H, dd, J = 8Hz and J = 1.5Hz); 7.25-7.28 (2H, m); 7.07-7.10 (2H, m);  
10 6.17 (2H, s); 4.00-4.03 (1H, m); 3.33-3.48 (3H, m); 2.98 (1H, d, J = 17.5Hz); 2.53 (3H, s).

### EXAMPLE 3

#### Procedure 3:

15 32g of selenium dioxide was added to a solution containing 107g of methyl 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(2-chloroacetyl)- 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-3-carboxylate in 1250ml of tetrahydrofuran (THF). The reaction mixture was kept under agitation and reflux for 1.5 hours.  
20 Afterwards, the reaction mixture was filtered on celite/silica and about 30% of the solvent was removed. To the reaction mixture was added 1000ml of absolute ethanol and 200ml of 30% methylamine in ethanol. This mixture was kept under reflux for 4 hours. The solvent was partially removed, leading to  
25 precipitation of the final product, which was filtered and dried in a 60° C oven. The resulting product was solid of white coloration, compound BL-122, and presented the following characteristics: p.f. 219-221°C and  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c 0.8; DMSO).  
RMN <sup>1</sup>H (500MHz - DMSO) = 11.52 (1H, s); 7.95 (1H, d, J = 3Hz);

7.61 (1H, d, J = 8Hz); 7.43 (1H, d, J = 8Hz); 7.34 (1H, dd, J = 8Hz and J = 1.5Hz); 7.25-7.28 (2H, m); 7.07-7.10 (2H, m); 6.17 (2H, s); 4.00-4.03 (1H, m); 3.33-3.48 (3H, m); 2.98 (1H, d, J = 17.5Hz); 2.53 (3H, s); RMN <sup>13</sup>C (125MHz - DMSO) = 186.9; 165.9; 164.8; 151.0; 147.4; 136.3; 132.9; 132.8; 127.5; 125.8; 124.9; 120.7; 119.8; 116.1; 112.6; 109.1; 108.0; 102.0; 55.7; 50.6; 33.0; 29.1.

The compounds of the present invention, as well as their pharmaceutically acceptable salts, are potential stimulators of NO expression in tissues, and potential inhibitors of PDE that are specific for cGMP. Thus, the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of interest in the therapy, specifically in treatment and prophylaxis, of a variety of conditions in which stimulation of NO expression in tissues, or inhibition of PDE that are specific for cGMP, are considered beneficial.

As a result of selective inhibition of PDE-5 by the compounds of the present invention, levels of cGMP are be elevated, which in turn, can promote the anti-platelet, anti-neutrophils, anti-vasospastic, vasodilatator, natriuretic and diuretic activities, as well as potentiation of the effects of the Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF), nitrovasodilators, atrial natriuretic factor (ANF), brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP) and endothelium-dependent relaxant agents, such as bradykinin, acetylcholine and 5-HT<sub>1</sub>.

The compounds of formula (I) according to present invention have utility in the treatment and prevention of a large group of disorders, including stable, unstable and

variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, renal failure, arteriosclerosis, conditions of reduced blood vessel patency, peripheral vascular disease, vascular disorders, such as Raynaud's disease, erectile dysfunction, sexual dysfunction, inflammatory diseases, heart attack, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma and diseases characterized by disorders of intestinal motility.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts, according to present invention, can be administered by any adequate route, for example, by oral, buccal, sublingual, rectal, vaginal, nasal, topical, intraperitoneal or parenteral routes. The preferred route is oral.

The pharmaceutical compositions comprising as active ingredient an effective amount of one of the derivatives of formula (I) can be presented in diverse types of pharmaceutical forms, such as, but not limited to: (i) tablet, optionally coated, chewable, effervescent, multilayered or soluble; (ii) pills; (iii) powder optionally dispersible or effervescent; (iv) capsules of any type, for example, hard gelatinous capsule, soft and amylaceous gelatinous capsule; (v) lozenges; (vi) granules, optionally in the form of microparticles or microcapsules, or vectorized preparations, for example, liposomes; (vii) suppositories, (viii) solutions optionally formulated for oral, nasal, ophthalmic use; (ix) injectable including subcutaneous, intradermic, intramuscular and intravenous; (x) suspensions; (xi) syrups; (xi) infusion; and others.

In case the pharmaceutical form is a solution or suspension for oral administration, the pharmaceutically acceptable vehicle can include solvents and co-solvents, buffers, preservatives, colorings, flavorings, sweeteners, reducing agents, thickening agents, sequestering agents, surfactants, substances to adjust pH (for example, chloric acid, sodium hydroxide), suspension agents, antioxidants, and others. Solvents or means of suspension can be purified water and/or other hydrophilic solvents (for example, ethanol, DMSO, propylene glycol, PEG) or hydrophobic solvents (for example, oils). The co-solvents can be ethanol, propylene glycol, glycerol, and others. The preservatives can be phenols, parabens, benzoic acid. The reducing agents can be vitamin E, ascorbic acid, etc. It is desirable that any of these excipients or additives are within the requirements of quality for pharmaceutical and veterinary use as established by competent authorities.

In the case the pharmaceutical form of the composition according to present invention is a tablet, it can include one or more excipients chosen from the group consisting of diluents, disintegrants, agglutinates, colorings and flavoring agents. Diluents can be one or more of calcium carbonate, calcium phosphate dibasic, calcium phosphate tribasic, calcium sulphate, microcrystalline cellulose, dextrates, dextrans, excipients of dextrose, fructose, kaolin, lactitol, lactose, manitol, sorbitol, starch, pregelatinized starch, saccharose, compressible sugar and confectioner's sugar, and in particular can be lactose. The agglutinate can one or more of methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl

methyleellulose, polyvinylpirrolidone, gelatin, arabic gum, ethyleellulose, polyvinyl alcohol, pullulan, pregelatinized starch, agar, tragacanth, derivatives of alginic acid and propylene glycol, and alginate, and in particular can be  
5 polyvinylpirrolidone. The disintegrant can be one or more of low molecular weight substituted hydroxypropylcellulose, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, starch, sodium starch glycolate, crystalline cellulose, hydroxypropyl  
10 starch, and starch partially pre-gelatinized.

Solutions, suspensions or syrups for oral administration, for example, can be in pharmaceutical presentations of vials, flasks, and ampules.

The present invention also includes compositions of fast  
15 action, of extended action, and of delayed action. The preferred pharmaceutical forms of the invention are simple or uncoated tablets, coated tablets, and capsules.

The pharmaceutical compositions comprising as active ingredient an effective quantity of one of the derivatives of  
20 formula (I) can be presented with the referred derivative alone or in combination with another active ingredient.

The pharmaceutical compositions, as well as the medicament comprising as active ingredient an effective quantity of one of the derivatives of formula (I) have uses for the treatment  
25 and prevention of a large number of disorders, including stable, unstable and variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, renal failure, arteriosclerosis, conditions of reduced blood vessel patency, peripheral vascular disease, vascular disorders, such as

Raynaud's disease, erectile dysfunction, sexual dysfunction, inflammatory diseases, heart attack, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma and diseases characterized by disorders of intestinal motility.

- 5 For administration to warm blooded animals in the curative or preventative treatment of the disorders defined above, the oral doses of the compounds of formula (I) can be in the daily range of 0.1-900mg for a patient in need. In practice, a doctor should determine the regime of unit doses most adequate  
10 for each patient, which depends on age, weight and individual response of the patient.

Examples of some oral pharmaceutical formulations comprising the compounds of formula (I) according to present invention are defined below.

15

**EXAMPLE 4**

| <b>Coated tablet</b>              |                      |          |
|-----------------------------------|----------------------|----------|
| <b>Composition of the Core</b>    | <b>Quantity (mg)</b> | <b>%</b> |
| Compound BL-122                   | 1.000                | 1.25     |
| Microcristaline cellulose         | 46.800               | 58.50    |
| Lactose monohydrate               | 24.000               | 30.00    |
| Hydroxypropyl cellulose           | 3.000                | 3.75     |
| Sodium croscarmellose             | 2.000                | 2.50     |
| Magnesium stearate                | 1.600                | 2.00     |
| Colloidal silicon dioxide         | 1.600                | 2.00     |
| <b>Composition of the Coating</b> | <b>Quantity (mg)</b> | <b>%</b> |
| Opadry Clear                      | 5.600                | 80.00    |
| Titanium Dioxide                  | 0.090                | 1.29     |
| Coloring                          | 0.010                | 0.14     |
| Talc                              | 1.300                | 18.57    |

EXAMPLE 5

| Coated tablet              |               |       |
|----------------------------|---------------|-------|
| Composition of the Core    | Quantity (mg) | %     |
| Compound BL-122            | 2.500         | 3.05  |
| Microcristaline cellulose  | 52.180        | 63.63 |
| Lactose monohydrate        | 21.000        | 25.61 |
| Povidone                   | 1.200         | 1.46  |
| Sodium starch glycolate    | 2.250         | 2.75  |
| Calcium stearate           | 1.640         | 2.00  |
| Colloidal silicon dioxide  | 1.230         | 1.50  |
| Composition of the Coating | Quantity (mg) | %     |
| Hypromellose               | 5.380         | 71.77 |
| PEG 400                    | 0.390         | 5.20  |
| Polysorbate 80             | 0.240         | 3.20  |
| Titanium dioxide           | 0.090         | 1.20  |
| Coloring                   | 0.010         | 0.13  |
| Talc                       | 1.390         | 18.50 |

EXAMPLE 6

| Coated tablet              |               |       |
|----------------------------|---------------|-------|
| Composition of the Core    | Quantity (mg) | %     |
| Compound BL-122            | 5.000         | 5.56  |
| Microcristaline cellulose  | 39.370        | 43.74 |
| Lactose monohydrate        | 28.800        | 32.00 |
| Corn starch                | 11.700        | 13.00 |
| Povidone                   | 1.350         | 1.50  |
| Sodium croscarmellose      | 2.070         | 2.30  |
| Magnesium stearate         | 0.900         | 1.00  |
| Colloidal silicon dioxide  | 0.810         | 0.90  |
| Composition of the Coating | Quantity (mg) | %     |
| Eudragit E 100             | 3.510         | 78.00 |
| PEG 6000                   | 0.170         | 3.80  |
| Coloring                   | 0.015         | 0.30  |
| Titanium dioxide           | 0.085         | 1.90  |
| Talc                       | 0.720         | 16.00 |

EXAMPLE 7

| Coated tablet              |               |       |
|----------------------------|---------------|-------|
| Composition of the Core    | Quantity (mg) | %     |
| Compound BL-122            | 10.000        | 6.67  |
| Microcristaline cellulose  | 132.500       | 88.33 |
| Crospovidone               | 3.750         | 2.50  |
| Magnesium stearate         | 2.250         | 1.50  |
| Colloidal silicon dioxide  | 1.500         | 1.00  |
| Composition of the Coating | Quantity (mg) | %     |
| Eudragit E 100             | 4.650         | 77.45 |
| PEG 6000                   | 0.190         | 3.20  |
| Coloring                   | 0.015         | 0.25  |
| Titanium dioxide           | 0.095         | 1.60  |
| Talc                       | 1.050         | 17.50 |

EXAMPLE 8

| Coated tablet              |               |       |
|----------------------------|---------------|-------|
| Composition of the Core    | Quantity (mg) | %     |
| Compound BL-122            | 20.000        | 8.00  |
| Microcristaline cellulose  | 55.000        | 22.00 |
| Lactose monohydrate        | 158.250       | 63.30 |
| Hydroxypropyl cellulose    | 7.500         | 3.00  |
| Sodium starch glycolate    | 6.250         | 2.50  |
| Magnesium stearate         | 3.000         | 1.20  |
| Composition of the Coating | Quantity (mg) | %     |
| Eudragit E 100 (35%)       | 9.648         | 80.40 |
| Triethyl citrate           | 0.516         | 4.30  |
| Titanium dioxide           | 0.180         | 1.50  |
| Coloring                   | 0.036         | 0.30  |
| Magnesium silicate         | 1.620         | 13.50 |

**EXAMPLE 9**

| <b>Simple tablet</b>          |                          |          |
|-------------------------------|--------------------------|----------|
| <b>Composition</b>            | <b>Quantity<br/>(mg)</b> | <b>%</b> |
| Compound BL-122               | 10.00                    | 11.23    |
| Microcrystalline<br>cellulose | 73.38                    | 82.45    |
| Sodium starch<br>glycolate    | 1.60                     | 1.80     |
| Magnesium stearate            | 1.60                     | 1.80     |
| Colloidal silicon<br>dioxide  | 1.20                     | 1.35     |
| Talc                          | 1.20                     | 1.35     |
| Coloring                      | 0.02                     | 0.02     |

**EXAMPLE 10**

| <b>Hard Gelatin Capsule</b> |                      |           |
|-----------------------------|----------------------|-----------|
| <b>Composition</b>          | <b>Quantity (mg)</b> | <b>%</b>  |
| Compound BL-122             | 10.00                | 10.00     |
| Lactose monohydrate         | 83.00                | 83.00     |
| Methylcellulose             | 1.20                 | 1.20      |
| Sodium starch glycolate     | 2.60                 | 2.60      |
| Talc                        | 1.20                 | 1.20      |
| Magnesium stearate          | 2.00                 | 2.00      |
| Hard gelatin capsule        | 1 Capsule            | 1 Capsule |

5

The techniques of preparation of these formulations are known by pharmacists, and known in the art.

The inhibitory activity of the compounds of the present invention was measured by means of *in vitro* analysis of the potency and efficacy of the relaxing effect of compound BL-122 on muscular tissue. The inhibitory effect of compound BL-122 on muscular relaxation was tested on cavernous body from rabbit and rat, as shown in Examples 11 and 12, respectively.

#### EXAMPLE 11

##### **11.1. Isolation and mounting of preparations**

Experiments used male rabbits weighing between 3.5 and 4.0 Kg. The animals were anesthetized with sodium pentobarbital (40 mg/kg, i.p), and the abdominal cavity opened for the withdrawal of the penis from the animals. The tissues were placed in a Petri dish containing Krebs-Henseleit solution pH 7.4 (NaCl 118 mM; KCl 4.8 mM; CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM; MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.9 mM; NaHCO<sub>3</sub> 25 mM; glucose 11 mM) warmed to 37°C, and cartilage and adherent tissue were carefully removed. In general 3 segments containing approximately 2 cm of length of cavernous body were obtained from each animal. The preparations were mounted on glass reservoirs containing 5 ml of Krebs solution containing indomethacin (5.6 µM) at 37°C, continuously aerated with a mixture of 95% of O<sub>2</sub> and 5% of CO<sub>2</sub>.

The preparations were submitted to a period of equilibrium of at least 90 minutes, under tension of 2 g, during which the bath solution was renewed each 15 minutes. Changes of isometric tension were registered using a TRI-201 force transducer (Letica Scientific Instruments, Spain) connected a polygraph.

**11.2. Analysis of the relaxing effect of the studied compounds on isolated cavernous body of rabbit**

After the period of stabilization, the preparations were treated with single concentrations of 3 to 10  $\mu$ M of phenylephrine. After the complete stabilization of the contractile responses to phenylephrine (about 5 minutes), the preparations were treated with increasing and cumulative concentrations (1 to 1000 nM) of each one of the tested compounds. After the complete relaxation of the tissues, the organs were washed multiple times with Krebs solution and rested for at least 60 minutes, before execution of a new dose response curve with the same compounds.

The relaxation responses caused by the compounds were calculated in relation to the contractile response of phenylephrine, which is considered as 100% of contraction.

Compound BL-122 was diluted in 10 mM of DMSO followed by serial dilution. To evaluate the effect of the utilized vehicle (DMSO), parallel control experiments were performed using the same volumes of the different dilutions of DMSO (vehicle).

The analysis of the relaxing effect on cavernous body of rabbit showed that addition of cumulative concentrations of 1 to 1000 nM of compound BL-122 promoted relaxation in the preparations of cavernous body previously treated with phenylephrine (3-10  $\mu$ M), as illustrated in Figure 1. The EC50 of compound BL-122 was 15.9 (1.8 - 29.9)  $\mu$ M, and the maximum relaxation (efficacy) was  $63.1 \pm 7.8\%$ . The control executed by means of treatment with vehicle demonstrated that it does not promote relaxation of aforementioned tissues.

EXAMPLE 12**12.1. Isolation and mounting of preparations**

Experiments used male Wistar rats weighing between 300 - 350 g. The animals were maintained in an environment with humidity (60-80%) and controlled temperature ( $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), with light-dark cycles of 12 hours and free access to water and rations. Before experiments, the animals were acclimatized in the laboratory for a minimum period of 1 hour. Each animal was used only one time in each test.

The animals were sacrificed by deepening anesthesia with ketamine and xylazine hydrochloride, followed by exsanguination made by section of the carotid artery. After opening of the thoracic cavity, the aorta was carefully removed and transferred to a Petri dish containing Krebs-Henseleit solution, with the following composition (mM): NaCl 118; KCl 4.7;  $\text{CaCl}_2$  2.5;  $\text{MgSO}_4$  1.2;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.9;  $\text{NaHCO}_3$  25; glucose 11. Afterwards, adipose and adjacent connective tissues were carefully removed.

The vessel was sectioned in the form of rings with approximately 3 to 4 mm of length, which were transferred to glass reservoirs with a total volume of 5 mL containing Krebs-Henseleit solution pH 7.4, maintained at  $37^{\circ}\text{C}$ , and continuously aerated with a mixture of 95% of  $\text{O}_2$  and 5% of  $\text{CO}_2$ . Two metallic rods were inserted in their lumen, with one rod adapted to an isometric force transducer connected to a polygraph (TRI-201 - Letica Scientific Instruments). The resting tension applied to the preparations corresponded to 1.0 g and the nutrient solution was substituted every 15 minutes.

After a period of equilibrium of 60 minutes, the preparations were treated with phenylephrine (0.3 - 1  $\mu$ M), and after stabilization of the tonic contraction of the preparation, the integrity of the vascular endothelium was evaluated by the capacity of acetylcholine (ACh, 1  $\mu$ M) to induce relaxation in the preparations. Only preparations that presented equal or greater than 75% relaxation were considered intact endothelium and, therefore, were selected for execution of experiments. Afterwards, the Krebs-Henseleit solution was replaced and followed by a period of equilibrium of 30 minutes.

#### **12.2. Analysis of the relaxing effect of the studied compounds on isolated cavernous body of rat**

After the 30 minutes of rest, the preparations were treated with phenylephrine (0.3 - 1  $\mu$ M) to stabilize tonic contractions, and dose response curves (DRC) for relaxation were performed using compound BL-122 (0.001 - 100  $\mu$ M), in the presence of endothelium. Parallel experiments using only the solvent DMSO that was used to dilute compound BL-122 were performed on mounted tissues from the same animals.

The results illustrated in Figure 2 show that the addition of cumulative concentrations of 1 to 1000 nM of compound BL-122 promoted relaxation in the preparations of rat aorta previously treated with phenylephrine.

The activity of compounds of the present invention on sexual behavior was measured by means of *in vivo* analysis of the efficacy of the effect of compound BL-122 on spontaneous erections, as shown in Example 13.

EXAMPLE 13

**13.1. Isolation and mounting of preparations**

The utilized protocol was adapted from literature articles (Hosseinzadeh et al., 2008; Rizzo et al., 2008). Two days  
5 before execution of experiments, couples of males and females were isolated in plastic boxes. In this period, males were housed for 1 hour per day in reinforced metal cages, rectangular with dimensions of 40 x 23 x 33 cm. On the day of the test, the male rats were treated with 1.0 mg/kg (oral) of  
10 compound BL-122 or only with vehicle (saline containing 10% of DMSO). Immediately afterwards, animals were placed in observation cages. The rats that received treatment by oral route were fasted for 4 hours before the test. One and a half (1.5) hours after the oral treatment, the females were placed  
15 with the respective males in the cages. The behavior of spontaneous erection was observed for 1 hour.

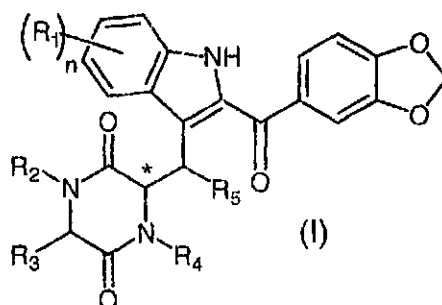
**13.2. Effect of compound BL-122 on the sexual behavior of rats in the presence of females when administered orally.**

20 The treatment by oral route with compound BL-122 at a dose of 10 mg/kg significantly increased the parameter regarding spontaneous erections when compared to the vehicle, about 6.4 ± 2.0 as illustrated in Figure 3.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):

5



wherein,

$R^1$  represents hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$  alkyl or  $O-R'$ , where

10  $R'$  represents hydrogen or a lower alkyl;

$n$  represents a number from 0 and 4;

$R^2$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl, aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl;

15  $R^3$  represents hydrogen, or  $C_{1-3}$  alkyl or  $R^2$  and  $R^3$  together represent um 3- or 4- substituents of um ring alkyl or alkenyl;

$R^4$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl, 20 aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl;

$R^5$  represents hydrogen or  $O-R'$ , where  $R'$  represents hydrogen or a lower alkyl;

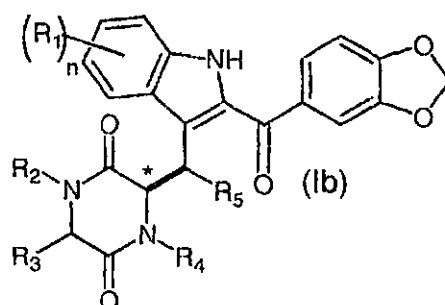
or enantiomers or mixtures of enantiomers or a salt or a solvate thereof.

25

2. The compound according to claim 1, wherein the compound is a hydrate.

3. An isomer of the compound of claim 1, wherein the isomer is chosen from compounds of formula (Ib):

5



wherein,

10

\* is a chiral carbon of R configuration;

$R^1$  represents hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$  alkyl or  $O-R'$ , where  $R'$  represents hydrogen or a lower alkyl;

$n$  represents a number from 0 and 4;

5

$R^2$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl, aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl;

$R^3$  represents hydrogen, or  $C_{1-3}$  alkyl or  $R^2$  and  $R^3$  together represent um 3- or 4- substituintes of um ring alkyl or alkenyl;

20

$R^4$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl, aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl;

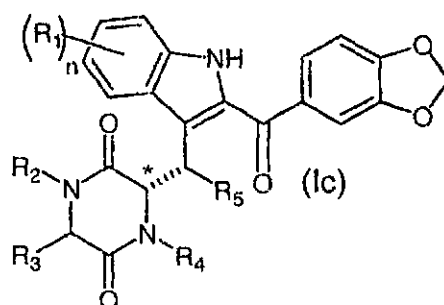
$R^5$  represents hydrogen or  $O-R'$ , where  $R'$  represents hydrogen or a lower alkyl;

25

or an enantiomer or mixtures of enantiomers or a salt or a

solvate thereof.

4. An isomer of the compound of claim 1, wherein the isomer is chosen from compounds of formula (Ic):



5

wherein,

\* is a chiral carbon of S configuration;

**R<sup>1</sup>** represents hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl or **O-R'**, where

10 **R'** represents hydrogen or a lower alkyl;

**n** represents a number from 0 and 4;

**R<sup>2</sup>** represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, haloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkylC<sub>1-3</sub> alkyl, aryl C<sub>1-3</sub> alkyl or heteroaryl C<sub>1-3</sub> alkyl;

15 **R<sup>3</sup>** represents hydrogen, or C<sub>1-3</sub> alkyl or **R<sup>2</sup>** and **R<sup>3</sup>** together represent um 3- or 4- substituents of um ring alkyl or alkenyl;

**R<sup>4</sup>** represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, haloC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkylC<sub>1-3</sub> alkyl, 20 aryl C<sub>1-3</sub> alkyl or heteroaryl C<sub>1-3</sub> alkyl;

**R<sup>5</sup>** represents hydrogen or **O-R'**, where **R'** represents hydrogen or a lower alkyl;

or an enantiomer or mixtures of enantiomers or a salt or a solvate thereof.

25

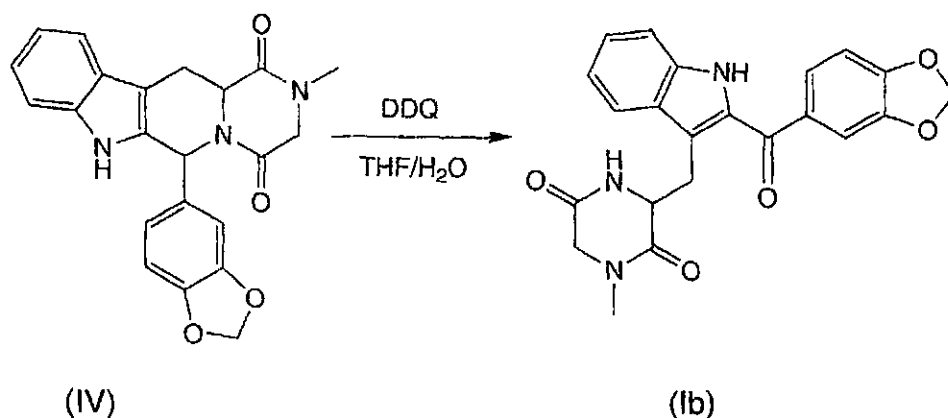
5. The compound according to claim 1, wherein  $R^1$  represents hydrogen,  $R^2$  represents  $C_{1-6}$  alkyl and  $R^3$  and  $R^4$  represent hydrogen.

6. The compound according to claim 5, wherein the compound is 3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione.

7. The compound according to claim 6, wherein the compound is (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione.

8. The compound according to claim 6, wherein the compound is (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl)methyl)-1-methylpiperazine-2,5-dione.

9. A process of preparing the compound according to claim 3 and represented by formula Ib, the process comprising a reaction of a compound represented by formula IV with DDQ and THF/ $H_2O$ , according to the general formula:

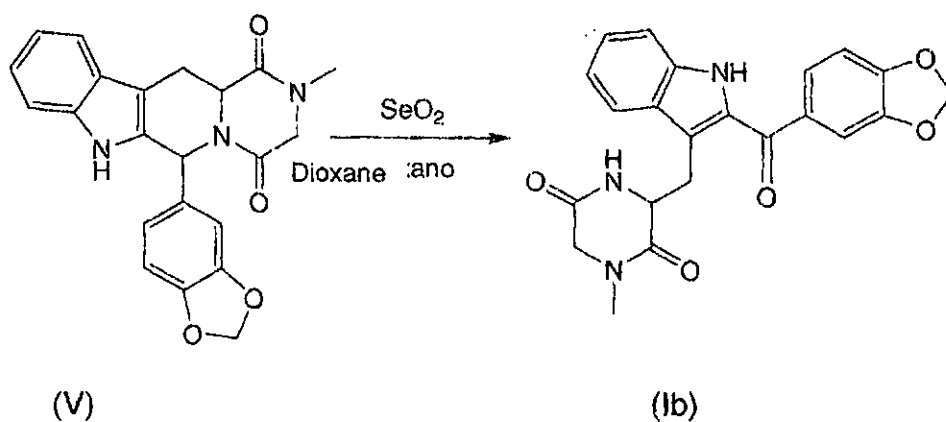


20

10. A process of preparing the compound according to claim 3 and represented by formula Ib, the process comprising a reaction of a compound represented by formula V with  $SeO_2$  and

25

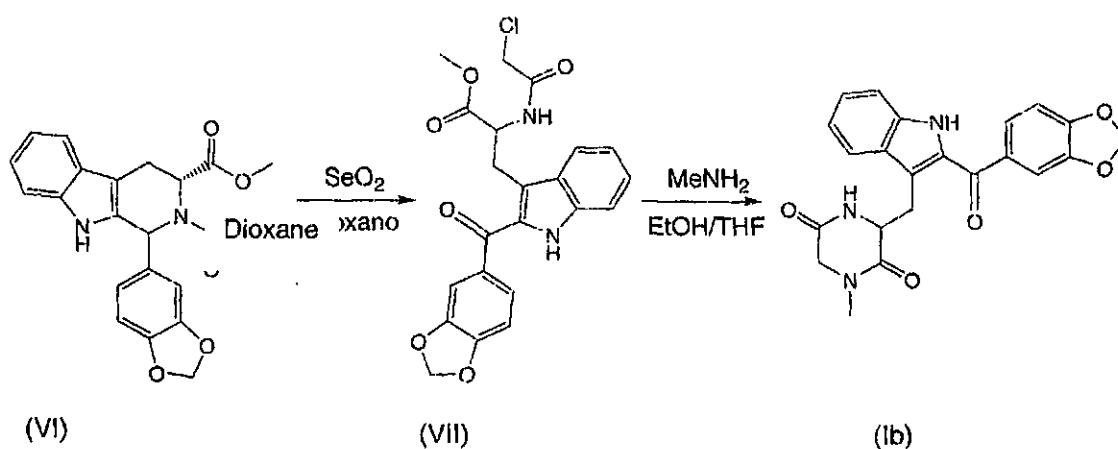
dioxane, according to the general formula:



5

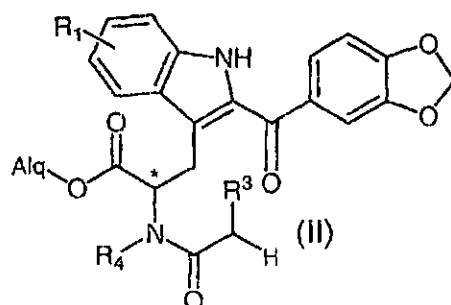
11. A process of preparing the compound according to claim 3 and represented by formula Ib, the process comprising a reaction of a compound represented by formula VI with  $\text{SeO}_2$  and dioxane to yield an intermediate represented by formula VII; and a reaction of said intermediate with  $\text{MeNH}_2$  and  $\text{EtOH/THF}$ , according to the general formula:

10



15

12. An intermediate of formula (II):



5 wherein,

$R^1$  represents hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$  alkyl or  $O-R'$ , where  $R'$  represents hydrogen or a lower alkyl;

$R^3$  represents hydrogen, or  $C_{1-3}$  alkyl or  $R^2$  and  $R^3$  together represent um 3- or 4- substituents of um ring alkyl or  
10 alkenyl;

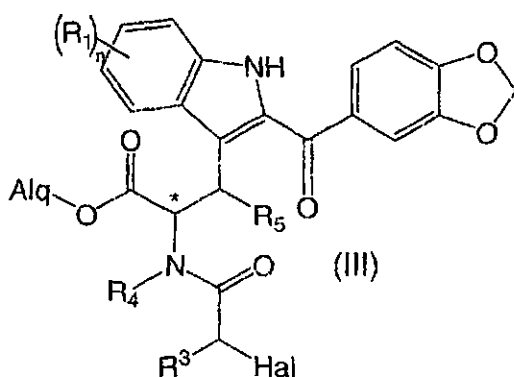
$R^4$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl, aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl;

alq represents  $C_{1-6}$ alkyl;

15 Hal represents halogen;

or an enantiomer or mixtures of enantiomers or a salt or a solvate thereof.

13. An intermediate of formula (III):



wherein,

$R^1$  represents hydrogen, halogen,  $C_{1-6}$  alkyl or  $O-R'$ , where  $R'$  represents hydrogen or a lower alkyl;

$n$  represents a number from 0 and 4;

5  $R^2$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl, aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl;

$R^3$  represents hydrogen, or  $C_{1-3}$  alkyl or  $R^2$  and  $R^3$  together represent um 3- or 4- substituintes of um ring alkyl or  
10 alkenyl;

$R^4$  represents hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, halo $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl $C_{1-3}$  alkyl, aryl  $C_{1-3}$  alkyl or heteroaryl  $C_{1-3}$  alkyl;

$R^5$  represents hydrogen or  $O-R'$ , where  $R'$  represents  
15 hydrogen or a lower alkyl;

**alg** represents  $C_{1-6}$ alkyl;

**Hal** represents halogen;

or an enantiomer or a salt or a solvate thereof.

14. A pharmaceutical composition comprising one or more  
20 compounds according to any one of claims 1 to 11, or pharmaceutical acceptable salts thereof, and a pharmaceutical acceptable excipient.

15. A medicament comprising one or more compounds  
according to any one of claims 1 to 11, or pharmaceutically  
25 acceptable salts thereof.

16. The use of the compound according to any one of claims 1 to 11 for the improvement of sexual behavior in warm-blooded animals.

17. The use of the compound according to claim 16 for the curative or prophylactic treatment of sexual dysfunction in warm-blooded animals.

18. The use of the compound according to claim 17 for  
5 the curative and/or prophylactic treatment of erectile dysfunction in man.

19. The use of the compound according to any one of claims 1 to 11 for the curative and/or prophylactic treatment of arterial hypertension or pulmonary hypertension.

10 20. A method of treating sexual dysfunction or erectile dysfunction, the method comprising administering the compound according to any one of claims 1 to 11.

21. The use of the compound according to any one of claims 1 to 11 for the manufacture of a medicament for  
15 treatment of diseases treatable by compounds with anti-platelet, anti-neutrophil, anti-vasospastic, vasodilator, natriuretic or diuretic activities; or able to potentiate of the effects of the Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF), nitrovasodilators, atrial natriuretic factor (ANF), brain  
20 natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), endothelium-dependent relaxant agents, bradykinin, acetylcholine, or 5-HT<sub>1</sub>.

22. The use of the compound according to any one of claims 1 to 11 for the manufacture of a medicament for  
25 treatment of stable, unstable and variant angina; hypertension; pulmonary hypertension; congestive heart failure; renal failure; arteriosclerosis; conditions of reduced blood vessel patency; peripheral vascular disease; vascular disorders, such as Raynaud's disease; erectile

dysfunction; sexual dysfunction; inflammatory diseases; heart attack; bronchitis; chronic asthma; allergic asthma; allergic rhinitis; glaucoma and diseases characterized by disorders of intestinal motility.

Figure 1

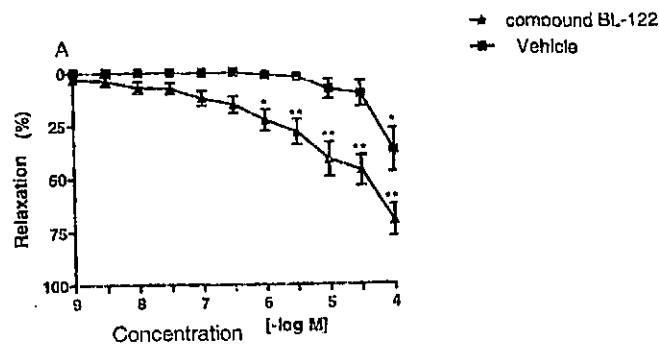


Figure 2

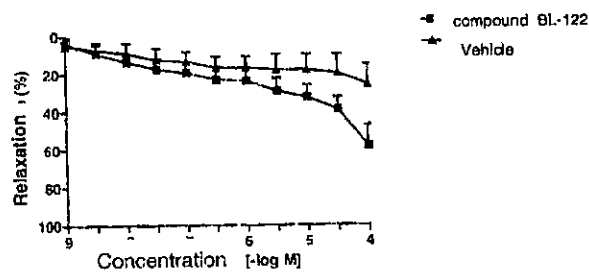
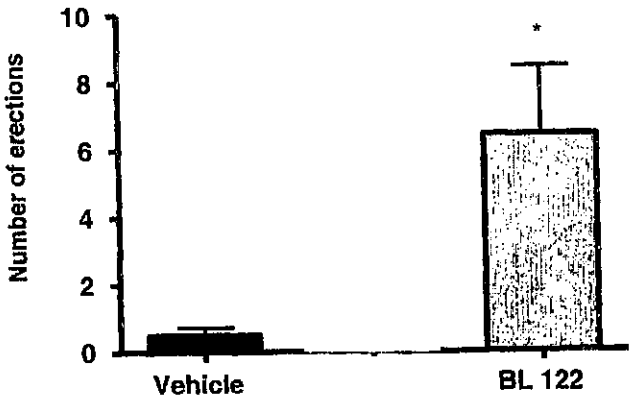


Figure 3



## COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(3-METILENODIOXI)-BENZOIL INDOL

### CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención describe una serie de derivados de 2-(3-metilenodioxi)-benzoil indol, sus mezclas en cualquier proporción, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros, composiciones farmacéuticas que los comprenden, procesos para prepararlos y sus intermediarios, y sus usos en el tratamiento profiláctico y/o curativo de  
10 disfunción sexual. Más específicamente, la presente invención describe los derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona y (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

15 La presente invención también describe un método de tratamiento profiláctico y/o curativo para disfunción eréctil usando derivados de 2-(3-metilenodioxi)-benzoil indol y, más particularmente, los derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, y su enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-  
20 metilpiperazina-2,5-diona.

La presente invención también describe estos compuestos y sus mezclas en cualquier proporción, sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y sus usos como  
25 estimuladores de la NO expresión en tejidos, e inhibidores selectivos de la enzima fosfodiesterasa, en particular fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5).

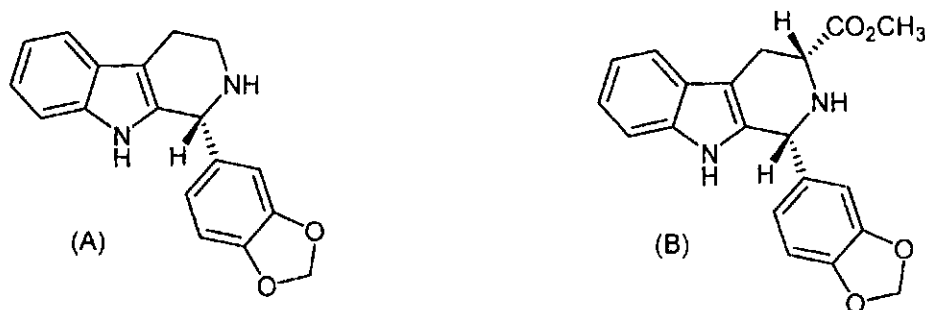
### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Antes de la aparición del primer tratamiento oral, la impotencia sexual masculina se trataba por medio de inyecciones intracavernosas y otros métodos debido a, en particular, un sinnúmero de preocupaciones con respecto a las reacciones adversas que la administración por vía oral podría provocar en los humanos. La papaverina y la pentoxifilina, por ejemplo, se usaron en el tratamiento de la disfunción eréctil mediante inyecciones intracavernosas. Otros métodos de tratamiento - menos eficientes - fueron, por ejemplo, las terapias psicológicas y los implantes quirúrgicos.

El tratamiento por vía oral es el más aceptable por el hombre y surgió a partir de estudios clínicos usando inhibidores específicos de cGMP, PDE y, más específicamente, PDE-5. El predecesor de estos compuestos fue 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, o sildenafil, con propiedades vasodilatadores y propiedades potenciadores del factor de relajamiento derivado del endotelio (EDRF, del inglés *Endothelium Derived Relaxing Factor*) y nitrovasodilatadores. El sildenafil es el principio activo del medicamento Viagra®.

Con posterioridad, otros compuestos inhibidores de PDE-5 se desarrollaron y se describieron en varias publicaciones de la literatura especializada, y en publicaciones de patentes. Los más conocidos con el vardenafil, el principio activo del medicamento Levitra®; y el tadalafil, el principio activo del medicamento Cialis®.

Otra clase de compuestos inhibidores de PDE-5 se describen en la publicación WO 03/000691. En dicha publicación se revela una serie de compuestos derivados de  $\beta$ -carbolina, que se preparan a partir de los compuestos de las fórmulas (a) y (b) a continuación, reveladas en las patentes estadounidenses Nos. 6.117.881 y 5.859.006, respectivamente.



Los compuestos de la presente invención - derivados de 2-(3-  
 10 metilenodioxo)-benzoil indol - se pueden utilizar en el tratamiento de disfunción sexual, y en una forma de realización, utilizadse pueden utilizar como estimuladores de la NO expresión en tejidos, y en otra forma de realización, se pueden utilizar como inhibidores selectivos de la enzima fosfodiesterasa, en particular fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5).

15

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención provee nuevos compuestos derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, sus mezclas, sus sales farmacéuticamente  
 20 aceptables, sus isómeros y composiciones farmacéuticas que los comprenden, que son efectivos en el tratamiento profiláctico y/o curativo de disfunción sexual y/o disfunción eréctil. En una forma de realización, los compuestos poseen propiedades de relajación muscular y vasodilatadoras; en otra forma de realización, los compuestos estimulan la NO expresión en tejidos; y en otra  
 25 forma de realización, los compuestos inhiben selectivamente la fosfodiesterasa, en particular fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Preferentemente, los nuevos compuestos derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol son los derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, su enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, y mezclas de los mismos en cualquier  
 30

proporción.

La presente invención también provee procesos para preparar los derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol y sus mezclas, y más específicamente, los derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, su enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, y mezclas de los mismos en cualquier proporción.

En algunos aspectos, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo una cantidad efectiva de uno o más derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables, y excipientes farmacéuticamente aceptables. Más específicamente, el ingrediente activo es el derivado (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, su enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

En algunos aspectos, la presente invención provee un medicamento que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más derivados de 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables. Más específicamente, dichos medicamentos contienen como ingrediente activo el derivado (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, su enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

En otro aspecto, la presente invención provee el uso de los

derivados 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol, sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento curativo y/o profiláctico, por vía oral, o de la disfunción eréctil y/o sexual en el hombre. Más específicamente, el derivado 2-(3-metilenodioxo)-benzoil indol es el derivado

5 (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, y/o su enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

#### Breve descripción de las figuras

10

Figura 1 – curva de respuesta a dosis del efecto de relajación del compuesto BL-122 (a) y vehículo (b) en el cuerpo cavernoso aislado de conejo. Los valores representan el promedio  $\pm$  SEM de 8 preparaciones, a partir de 6 animales. Los asteriscos indican el nivel de significancia \* $P < 0,05$ ,

15 \*\* $P < 0,01$ , comparada con el cuerpo cavernoso con 0% de relajación inicial, después de la contracción previa por fenilefrina (3 - 10  $\mu$ M) correspondiente a  $1,7 \pm 0,07$ g de tensión.

Figura 2 – curva de respuesta a dosis del efecto de relajación del

20 compuesto BL-122 (a) y vehículo (b) sobre aorta aislada de rata.

Figura 3 – evaluación del funcionamiento sexual en ratas bajo el efecto del compuesto BL-122 y vehículo (solución salina que contiene 10% de DMSO) administrado por vía oral, en la dosis de 10 mg/kg. El parámetro

25 utilizado se refiere a las erecciones espontáneas. Los resultados se expresan como el promedio  $\pm$  SEM (error estándar de la media) de 9 animales. Las diferencias estadísticas se evaluaron usando análisis de variancia (ANOVA, del inglés *Analysis of Variance*) seguido de evaluación de Newman-Keuls. Los valores de  $P$  inferiores a 0,05 ( $P < 0,05$ ) fueron considerados indicativos de

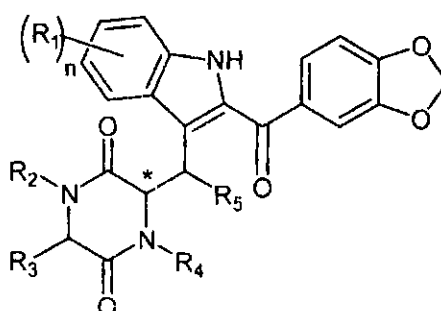
30 significancia.

# DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee derivados de 2-(3-metilenodioxi)-  
5 benzoil indol con estructuras de fórmula (I)

(I)

10



sus sales y solvatos, tales como hidratos, en donde:

**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o **O-R'**, donde R' representa  
15 hidrógeno o un alquilo inferior;

**n** representa un número de 0 a 4;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-6</sub>,  
6, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>;

20 **R<sup>3</sup>** representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-3</sub> o **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** en forma conjunta representan  
3- o 4- sustituyentes de un anillo de alquilo o alquenilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-6</sub>,  
6, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>;

25 **R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o **O-R'**, donde R' representa hidrógeno o un alquilo  
inferior.

Para **R<sup>2</sup>** y **R<sup>4</sup>**, el término "arilo" del grupo arilalquiloC<sub>1-3</sub>, representa  
un fenilo o fenilo sustituido con uno o más halógenos (por ejemplo, 1, 2 ó 3) o

alquiloC<sub>1-6</sub> , alcoxiC<sub>1-6</sub> o metilenodioxi. El término "heteroarilo" del grupo heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>, representa un grupo furilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquiloC<sub>1-6</sub> o alcoxiC<sub>1-6</sub>. El término "cicloalquiloC<sub>3-8</sub>" del grupo cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, representa un anillo monocíclico que contiene 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos de cicloalquilo incluyen los anillos de cicloalquiloC<sub>3-6</sub> : ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En las definiciones anteriores, el término "alquilo" representa una cadena de alquilo principal o una cadena de alquilo ramificado de los grupos representados. Por ejemplo, el término "alquiloC<sub>1-4</sub>" representa: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo. El término "alquenilo" usado en las definiciones anteriores incluye grupo alquenilo de cadena lineal y de cadena ramificada, tales como vinilo y alilo. El término "alquinilo" usado en las definiciones anteriores incluye grupos alquinilo de cadena lineal y de cadena ramificada, tales como acetileno. El término "halógeno" representa átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquiloC<sub>1-6</sub>" corresponde a un grupo alquilo, como se definió con anterioridad, que contiene uno a seis átomos de carbono, sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo 1, 2 ó 3.

20

Cuando R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo O-R' o un grupo alquiloC<sub>1-6</sub>, este sustituyente se puede enlazar en cualquier posición disponible de la porción fenilo del indol y en más de una posición.

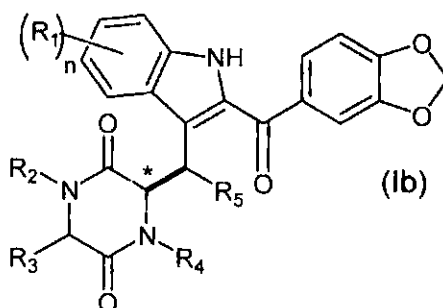
25

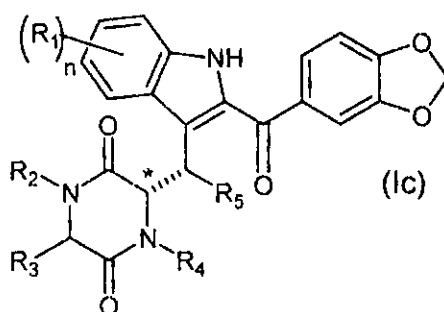
Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y, por ende, pueden existir como enantiómeros y/o diastereoisómeros. En particular, en la fórmula (I) anterior, un centro quiral se indica con un asterisco – por ende, la invención incluye enantiómeros individuales, y mezclas de los mismos.

30

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas tautoméricas y la invención incluye formas tautoméricas individuales, y mezclas de los mismos.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que poseen un centro básico, pueden formarse mediante la adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos incluyen sales de: hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno-fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato,
- 10 gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser sales de metal farmacéuticamente aceptables, en particular sales de metales alcalinos, con bases. Por ejemplo, las sales de sodio y potasio.
- 15 Un grupo particular de compuestos de acuerdo con la presente invención son los compuestos de fórmula (I) donde  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno y  $R^2$  es un grupo alquilo $C_{1-6}$ . Más específicamente, los derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona y su enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-
- 20 metilpiperazina-2,5-diona - respectivamente los compuestos de fórmulas (Ib) y (Ic) a continuación:

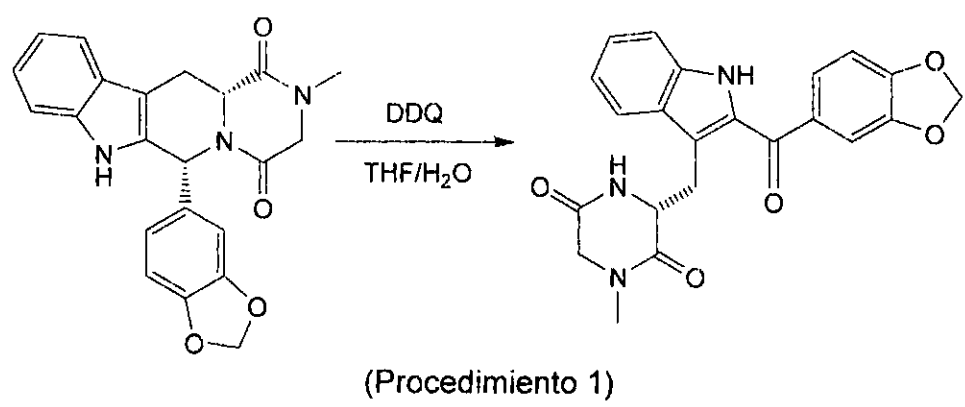




y sus mezclas, con inclusión de mezclas racémicas, o sales o solvatos de los mismos, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $n$  se definen en la reivindicación 1,  $alq$  representa un grupo alquilo $C_{1-6}$  y  $Hal$  representa un átomo de halógeno.

5 El derivado (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, de acuerdo con la invención se puede preparar a partir de (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, de acuerdo con la reacción que sigue (Procedimiento 1):

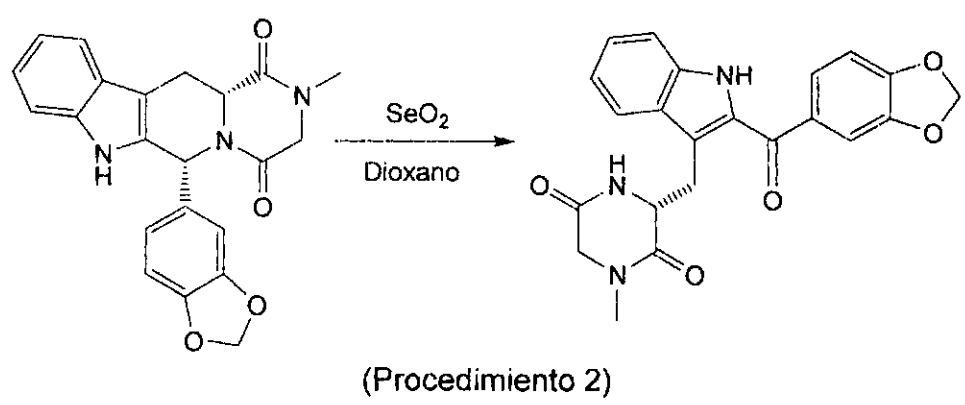
10



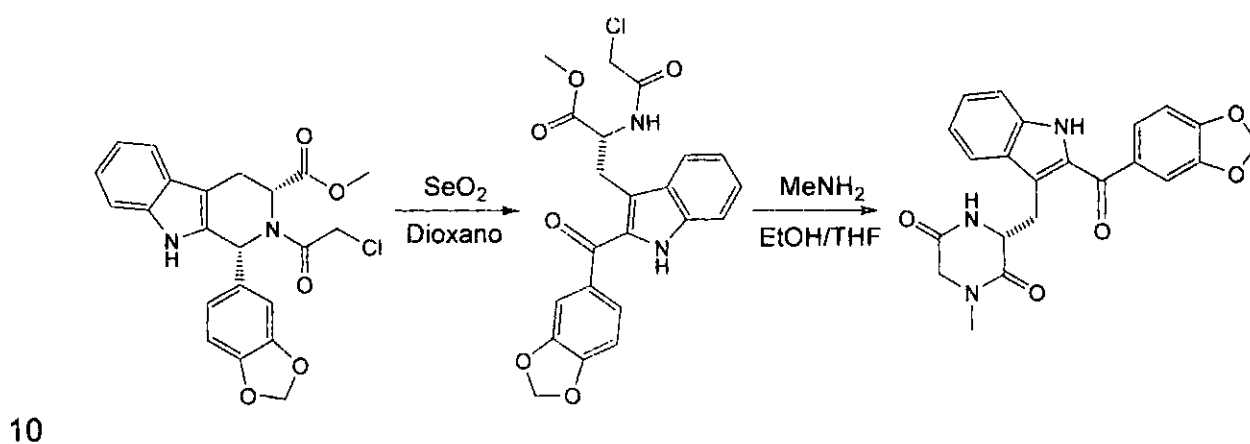
15

Un método alternativo para la preparación del derivado (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, de acuerdo con la presente invención usa (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, de acuerdo con la reacción que sigue (Procedimiento 2):

20



Además, el derivado (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, de acuerdo con la presente invención se puede preparar usando metil (1R,3R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloroacetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato, de acuerdo con las reacciones que siguen (Procedimiento 3):



(Procedimiento 3)

15 El enantiómero (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona y una mezcla racémica fueron preparados usando los procedimientos descritos con anterioridad y usando materia prima con la correspondiente configuración deseada para el producto, y las reacciones a las cuales se sometió la materia prima no alteraron la configuración del centro asimétrico deseado.

20

Los siguientes ejemplos no son limitativos e ilustran en más detalle la invención, con inclusión de los procesos para preparar el compuesto (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, o el compuesto BL-122, de acuerdo con los procedimientos 1, 2 y 3 descritos con anterioridad.

25

#### EJEMPLO 1

Procedimiento 1:

Se mezcló 3,5 g del compuesto (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona con 205 g de DDQ a temperatura ambiente. Con posterioridad, se agregó la  
 5 mezcla a 100 ml de la mezcla THF:H<sub>2</sub>O (9:1). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 8 horas a temperatura ambiente, siendo monitoreada por TLC. Se agregó DDQ adicional hasta que se consumió todo el (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona. Una vez que se completó la  
 10 reacción, la mezcla se lavó con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y secaron con MgSO<sub>4</sub>. El solvente se extrajo parcialmente, generando la precipitación del producto, que fue filtrado y secado en un horno a 60 °C. El producto resultante fue un sólido de color blanco (compuesto BL-122) y presentó las siguientes características: p.f. 218-  
 15 221 °C y  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c 0,8; DMSO). RMN <sup>1</sup>H (500MHz – DMSO) = 11,52 (1H, s); 7,95 (1H, d, J = 3Hz); 7,61 (1H, d, J = 8Hz); 7,43 (1H, d, J = 8Hz); 7,34 (1H, dd, J = 8Hz y J = 1,5Hz); 7,25-7,28 (2H, m); 7,07-7,10 (2H, m); 6,17 (2H, s); 4,00-4,03 (1H, m); 3,33-3,48 (3H, m); 2,98 (1H, d, J = 17,5Hz); 2,53 (3H, s).

20

EJEMPLO 2Procedimiento 2:

Se agregó 1,4g de dióxido de selenio a una solución que contenía 2,4 g de (6R, trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona y 60 ml de dioxano. La mezcla de  
 25 reacción se mantuvo bajo agitación y reflujo durante 4 horas. Con posterioridad, la mezcla de reacción se filtró en celite/silice y el solvente se rotoevaporó. El producto sólido se recrystalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH y se secó en un horno a 60 °C. el producto resultante fue un sólido de color blanco - el compuesto BL-122 - y presentó las siguientes características: p.f. 219-221 °C y  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c 0,8; DMSO), RMN <sup>1</sup>H (500MHz – DMSO) = 11,52 (1H, s); 7,95 (1H, d, J = 3Hz); 7,61  
 30

(1H, d, J = 8Hz); 7,43 (1H, d, J = 8Hz); 7,34 (1H, dd, J = 8Hz y J = 1,5Hz); 7,25-7,28 (2H, m); 7,07-7,10 (2H, m); 6,17 (2H, s); 4,00-4,03 (1H, m); 3,33-3,48 (3H, m); 2,98 (1H, d, J = 17,5Hz); 2,53 (3H, s).

5

### EJEMPLO 3

#### Procedimiento 3:

Se agregó 32 g de óxido de selenio a una solución que contenía 107 g de metil 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-cloroacetil)- 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato en 1250 ml de tetrahidrofurano (THF). La mezcla de  
10 reacción se mantuvo bajo agitación y reflujo durante 1,5 horas. Con posterioridad, la mezcla de reacción se filtró en celite/sílice, y se extrajo alrededor del 30 % del solvente. A la mezcla de reacción se agregó 1000 ml de etanol absoluto y 200ml del 30% de metilamina en etanol. Esta mezcla se mantuvo bajo reflujo durante 4 horas. El solvente se extrajo parcialmente,  
15 generando precipitación del producto final, que se filtró y secó en un horno a 60 °C. El producto resultante fue uno sólido de color blanco - el compuesto BL-122 - y presentó las siguientes características: p.f. 219-221 °C y  $[\alpha]_D^{25} = +12$  (c 0,8; DMSO). RMN  $^1\text{H}$  (500MHz – DMSO) = 11,52 (1H, s); 7,95 (1H, d, J = 3Hz); 7,61 (1H, d, J = 8Hz); 7,43 (1H, d, J = 8Hz); 7,34 (1H, dd, J = 8Hz y J = 1,5Hz); 7,25-  
20 7,28 (2H, m); 7,07-7,10 (2H, m); 6,17 (2H, s); 4,00-4,03 (1H, m); 3,33-3,48 (3H, m); 2,98 (1H, d, J = 17,5Hz); 2,53 (3H, s); RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz – DMSO) = 186,9; 165,9; 164,8; 151,0; 147,4; 136,3; 132,9; 132,8; 127,5; 125,8; 124,9; 120,7; 119,8; 116,1; 112,6; 109,1; 108,0; 102,0; 55,7; 50,6; 33,0; 29,1.

25

Los compuestos de la presente invención, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, son potenciales estimuladores de la NO expresión en tejidos, y potenciales inhibidores de PDE que son específicos para cGMP. Por ende, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son de interés en la terapia, específicamente en el tratamiento y  
30 profilaxis, de una variedad de condiciones en las cuales la estimulación de la

NO expresión en tejidos, o inhibición de PDE específica para cGMP, se consideran beneficiosas.

Como resultado de la inhibición selectiva de PDE-5 por medio de  
5 los compuestos de la presente invención, los niveles de cGMP se elevan, lo que a su vez puede promover las actividades anti-plaquetarias, anti-neutrófilas, anti-vasoespásticas, vasodilatadoras, natriuréticas y diuréticas, así como también el potenciamiento de los efectos del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), nitrovasodilatadores, factor natriurético atrial (ANF del inglés, *Atrial*  
10 *Natriuretic Factor*), péptido natriurético cerebral (BNP, del inglés *Brain Natriuretic Peptide*), péptido natriurético tipo C (CNP, del inglés *C-Type Natriuretic Peptide*) y agentes de relajación dependientes del endotelio, tales como bradiquinina, acetilcolina y 5-HT<sub>1</sub>.

15 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tienen utilidad en el tratamiento y prevención de un gran grupo de trastornos, que incluyen angina estable, inestable y variable, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, arteriosclerosis, dolencias por obstrucción de los vasos sanguíneos,  
20 enfermedad vascular periférica, trastornos vasculares, tales como enfermedad de Raynaud, disfunción eréctil, disfunción sexual, enfermedades inflamatorias, ataque cardíaco, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma y enfermedades caracterizada por los trastornos de evacuación intestinal.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la presente invención, se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, bucal, sublingual, rectal, vaginal, nasal, tópica, intraperitoneal o parenteral. La vía preferida es la  
30 oral.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo una cantidad efectiva de uno de los derivados de formula (I) pueden presentarse en diversos tipos de formas farmacéuticas, tales como, mas sin limitarse a: (i) tableta, opcionalmente revestida, masticable, efervescente, multicapa o soluble; (ii) píldora; (iii) polvo, opcionalmente dispersable o efervescente; (iv) cápsula de cualquier tipo, por ejemplo, cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda y amilácea; (v) pastilla; (vi) gránulo, opcionalmente en la forma de micropartículas o microcápsulas, o preparaciones vectorizadas, por ejemplo, liposomas; (vii) supositorio, (viii) solución opcionalmente formulada para uso oral, nasal u oftálmico; (ix) inyección, con inclusión de la subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa; (x) suspensión; (xi) jarabe; (xi) infusión; y otros.

En el caso de que la forma farmacéutica sea una solución o suspensión para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir solventes y co-solventes, tampones, conservantes, colorantes, saborizantes, endulzantes, agentes reductores, agentes espesantes, agentes secuestrantes, agentes tensioactivos, sustancias para ajustar el pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio), agentes de suspensión, antioxidantes, y otros. Los solventes o medios de suspensión pueden ser agua purificada y/u otros solventes hidrofílicos (por ejemplo, etanol, DMSO, propilenglicol, PEG) o solventes hidrofóbicos (por ejemplo, aceites). Los co-solventes pueden ser etanol, propilenglicol, glicerol, y otros. Los conservantes pueden ser fenoles, parabenos, ácido benzoico. Los agentes reductores pueden ser vitamina E, ácido ascórbico, etc. Es deseable que cualquiera de estos excipientes o aditivos se encuentren dentro de los requisitos de calidad para el uso farmacéutico y veterinario, tal como lo establecen las autoridades competentes.

En el caso de que la forma farmacéutica de la composición de acuerdo con la presente invención es una tableta, puede incluir uno o más de los excipientes elegidos del grupo que consiste de diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, colorantes y saborizantes. Los diluyentes pueden ser uno o más de carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, dextrato, dextrina, excipientes de dextrosa, fructosa, caolina, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar comprimible y azúcar de confitería, y en particular puede ser lactosa. El aglutinante puede ser uno o más de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, derivados de ácido algínico y propilenglicol, y alginato, y en particular puede ser polivinilpirrolidona. El desintegrante puede ser uno o más de hidroxipropilcelulosa sustituida de bajo peso molecular, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, almidón, almidón glicolato de sodio, celulosa cristalina, hidroxipropil almidón, y almidón parcialmente pre-gelatinizado.

Las soluciones, suspensiones o jarabes para administración oral, por ejemplo, pueden estar en presentaciones farmacéuticas de vasos, frascos y ampollas.

La presente invención también puede incluir composiciones de rápida acción, de acción prolongada y de acción retrasada. Las formas farmacéuticas preferentes de la invención son tabletas simples o no revestidas, tabletas revestidas y cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo una cantidad efectiva de uno de los derivados de formula (I)

pueden presentarse con el derivado mencionado en forma individual o en combinación con otro ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas, así como también el medicamento que comprende como ingrediente activo una cantidad efectiva de uno de los derivados de fórmula (I) tienen usos para el tratamiento y prevención de un gran número de trastornos, con inclusión de angina estable, inestable y variable, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, arteriosclerosis, dolencias por obstrucción de los vasos sanguíneos, enfermedad vascular periférica, trastornos vasculares, tales como enfermedad de Raynaud, disfunción eréctil, disfunción sexual, enfermedades inflamatorias, ataque cardíaco, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma y enfermedades caracterizada por los trastornos de evacuación intestinal.

Para la administración a animales de sangre caliente en el tratamiento curativo o preventivo de los trastornos definidos con antelación, las dosis orales de los compuestos de fórmula (I) pueden estar en el rango diario de 0,1-900 mg para un paciente que lo necesita. En la práctica, un médico debería determinar el régimen de dosis unitaria que es más adecuado para cada paciente, que depende de la edad, peso y respuesta individual del paciente.

Los ejemplos de algunas formulaciones farmacéuticas orales que comprenden los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se definen a continuación.

**EJEMPLO 4**

| Tableta revestida      |               |      |
|------------------------|---------------|------|
| Composición del núcleo | Cantidad (mg) | %    |
| Compuesto BL-122       | 1,000         | 1,25 |

|                                      |                      |          |
|--------------------------------------|----------------------|----------|
| Celulosa microcristalina             | 46,800               | 58,50    |
| Lactosa monohidratada                | 24,000               | 30,00    |
| Hidroxipropil celulosa               | 3,000                | 3,75     |
| Croscarmelosa sódica                 | 2,000                | 2,50     |
| Estearato de magnesio                | 1,600                | 2,00     |
| Dióxido de silicio coloidal          | 1,600                | 2,00     |
| <b>Composición del revestimiento</b> | <b>Cantidad (mg)</b> | <b>%</b> |
| Opadry transparente                  | 5,600                | 80,00    |
| Dióxido de titanio                   | 0,090                | 1,29     |
| Colorante                            | 0,010                | 0,14     |
| Talco                                | 1,300                | 18,57    |

EJEMPLO 5

| Tableta revestida                    |                      |          |
|--------------------------------------|----------------------|----------|
| <b>Composición del núcleo</b>        | <b>Cantidad (mg)</b> | <b>%</b> |
| Compuesto BL-122                     | 2,500                | 3,05     |
| Celulosa microcristalina             | 52,180               | 63,63    |
| Lactosa monohidratada                | 21,000               | 25,61    |
| Povidona                             | 1,200                | 1,46     |
| Almidón glicolato de sodio           | 2,250                | 2,75     |
| Estearato de calcio                  | 1,640                | 2,00     |
| Dióxido de silicio coloidal          | 1,230                | 1,50     |
| <b>Composición del revestimiento</b> | <b>Cantidad (mg)</b> | <b>%</b> |
| Hipromelosa                          | 5,380                | 71,77    |
| PEG 400                              | 0,390                | 5,20     |
| Polisorbato 80                       | 0,240                | 3,20     |
| Dióxido de titanio                   | 0,090                | 1,20     |
| Colorante                            | 0,010                | 0,13     |
| Talco                                | 1,390                | 18,50    |

5

EJEMPLO 6

| Tableta revestida             |                      |          |
|-------------------------------|----------------------|----------|
| <b>Composición del núcleo</b> | <b>Cantidad (mg)</b> | <b>%</b> |

|                                  |               |       |
|----------------------------------|---------------|-------|
| Compuesto BL-122                 | 5,000         | 5,56  |
| Celulosa microcristalina         | 39,370        | 43,74 |
| Lactosa monohidratada            | 28,800        | 32,00 |
| Almidón de maíz                  | 11,700        | 13,00 |
| Povidona                         | 1,350         | 1,50  |
| Croscarmelosa sódica             | 2,070         | 2,30  |
| Estearato de magnesio            | 0,900         | 1,00  |
| Dióxido de silicio coloidal      | 0,810         | 0,90  |
| Composición del<br>revestimiento | Cantidad (mg) | %     |
| Eudragit E 100                   | 3,510         | 78,00 |
| PEG 6000                         | 0,170         | 3,80  |
| Colorante                        | 0,015         | 0,30  |
| Dióxido de titanio               | 0,085         | 1,90  |
| Talco                            | 0,720         | 16,00 |

EJEMPLO 7

| Tableta revestida                |               |       |
|----------------------------------|---------------|-------|
| Composición del núcleo           | Cantidad (mg) | %     |
| Compuesto BL-122                 | 10,000        | 6,67  |
| Celulosa microcristalina         | 132,500       | 88,33 |
| Crospovidona                     | 3,750         | 2,50  |
| Estearato de magnesio            | 2,250         | 1,50  |
| Dióxido de silicio coloidal      | 1,500         | 1,00  |
| Composición del<br>revestimiento | Cantidad (mg) | %     |
| Eudragit E 100                   | 4,650         | 77,45 |
| PEG 6000                         | 0,190         | 3,20  |
| Colorante                        | 0,015         | 0,25  |
| Dióxido de titanio               | 0,095         | 1,60  |
| Talco                            | 1,050         | 17,50 |

EJEMPLO 8

| Tableta revestida |
|-------------------|
|-------------------|

| Composición del núcleo        | Cantidad (mg) | %     |
|-------------------------------|---------------|-------|
| Compuesto BL-122              | 20,000        | 8,00  |
| Celulosa microcristalina      | 55,000        | 22,00 |
| Lactosa monohidratada         | 158,250       | 63,30 |
| Hidroxipropil celulosa        | 7,500         | 3,00  |
| Almidón glicolato de sodio    | 6,250         | 2,50  |
| Estearato de magnesio         | 3,000         | 1,20  |
| Composición del revestimiento | Cantidad (mg) | %     |
| Eudragit E 100 (35%)          | 9,648         | 80,40 |
| Citrato de trietilo           | 0,516         | 4,30  |
| Dióxido de titanio            | 0,180         | 1,50  |
| Colorante                     | 0,036         | 0,30  |
| Silicato de magnesio          | 1,620         | 13,50 |

EJEMPLO 9

| Tableta simple              |               |       |
|-----------------------------|---------------|-------|
| Composición                 | Cantidad (mg) | %     |
| Compuesto BL-122            | 10,00         | 11,23 |
| Celulosa microcristalina    | 73,38         | 82,45 |
| Almidón glicolato de sodio  | 1,60          | 1,80  |
| Estearato de magnesio       | 1,60          | 1,80  |
| Dióxido de silicio coloidal | 1,20          | 1,35  |
| Talco                       | 1,20          | 1,35  |
| Colorante                   | 0,02          | 0,02  |

EJEMPLO 10

| Cápsula de gelatina dura   |               |       |
|----------------------------|---------------|-------|
| Composición                | Cantidad (mg) | %     |
| Compuesto BL-122           | 10,00         | 10,00 |
| Lactosa monohidratada      | 83,00         | 83,00 |
| Metilcelulosa              | 1,20          | 1,20  |
| Almidón glicolato de sodio | 2,60          | 2,60  |
| Talco                      | 1,20          | 1,20  |
| Estearato de magnesio      | 2,00          | 2,00  |

|                          |           |           |
|--------------------------|-----------|-----------|
| Cápsula de gelatina dura | 1 Cápsula | 1 Cápsula |
|--------------------------|-----------|-----------|

Las técnicas de preparación de estas formulaciones son conocidas por los farmacéuticos, y son conocidas en el arte.

5                    La actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención se midió por medio de análisis *in vitro* de la potencia y eficacia del efecto de relajación del compuesto BL-122 sobre el tejido muscular. El efecto inhibitorio del compuesto BL-122 sobre la relajación muscular se evaluó sobre el cuerpo cavernoso de conejo y rata, como se ilustran en los Ejemplos 11 y 12,  
10                    respectivamente.

**EJEMPLO 11**

**11.1. Aislamiento y montaje de las preparaciones**

Para los experimentos se usaron conejos machos con un peso de  
15                    entre 3,5 y 4,0 Kg. Los animales se anestesiaron con pentobarbital de sodio (40 mg/kg, i.p), y se abrió la cavidad abdominal para la extracción del pene de los animales. Los tejidos fueron colocados en una placa de Petri que contenía solución de Krebs-Henseleit, pH 7,4 (NaCl 118 mM; KCl 4,8 mM; CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM; MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,9 mM; NaHCO<sub>3</sub> 25 mM; glucosa 11 mM) calentada a  
20                    37 °C, y se extrajo cuidadosamente el tejido adherente y cartilago. En general se obtuvieron 3 segmentos que contenían aproximadamente 2 cm de longitud de cuerpo cavernoso de cada animal. Las preparaciones se montaron en recipientes de vidrio que contenían 5 ml de solución de Krebs con un contenido de indometacina (5,6 µM) a 37 °C, aireados en forma continua con una mezcla  
25                    de 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>.

Las preparaciones se sometieron a un período de equilibrio de al menos 90 minutos, bajo tensión de 2 g, durante el cual la solución de baño se renovó cada 15 minutos. Los cambios de tensión isométrica se registraron

usando un transductor de fuerza TRI-201 (Letica Scientific Instruments, España) conectado a un polígrafo.

## **11.2. Análisis del efecto de relajación de los compuestos estudiados en el 5 cuerpo cavernoso aislado de conejo**

Después del período de estabilización, las preparaciones se trataron con M de fenilefrina. Después de la completa□concentraciones simples de 3 a 10 estabilización de las respuestas contráctiles a fenilefrina (alrededor de 5 minutos), las preparaciones se trataron con concentraciones acumuladas y  
10 crecientes (1 a 1000 nM) de cada uno de los compuestos evaluados. Después de la completa relajación de los tejidos, los órganos se lavaron múltiples veces con solución de Krebs y se dejaron reposar durante al menos 60 minutos, antes de la ejecución de una nueva curva de respuesta a dosis con los mismos compuestos.

15

Las respuestas de relajación causadas por los compuestos se calcularon en relación con la respuesta contráctil de fenilefrina, que se considera como 100% de contracción.

20

El compuesto BL-122 fue diluido en 10 mM de DMSO seguido por dilución en serie. Para evaluar el efecto del vehículo utilizado (DMSO), se realizaron experimentos de control paralelos usando los mismos volúmenes de las diferentes diluciones de DMSO (vehículo).

25

El análisis del efecto de relajación sobre el cuerpo cavernoso de conejo mostró que la adición de concentraciones acumuladas de 1 a 1000 nM del compuesto BL-122 promovió la relajación en las preparaciones de cuerpo cavernoso previamente tratado con fenilefrina (3-10  $\mu$ M), como se ilustra en la Figura 1. La EC50 del compuesto BL-122 fue 15,9 (1,8 – 29,9)  $\mu$ M, y la  
30 relajación máxima (eficacia) fue de  $63,1 \pm 7,8\%$ . El control realizado por medio

del tratamiento con vehículo demostró que no promueve la relajación de los tejidos mencionados con anterioridad.

### EJEMPLO 12

#### 5    **12.1. Aislamiento y montaje de preparaciones**

En los experimentos se usaron ratas macho Wistar con un peso entre 300 - 350 g. Los animales se mantuvieron en un ambiente con humedad (60-80%) y temperatura controlada ( $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas y libre acceso a agua y alimento. Antes de los experimentos, los  
10    animales se aclimataron en el laboratorio durante un período mínimo de 1 hora. Cada animal se usó solamente una vez en cada evaluación.

Los animales fueron sacrificados mediante anestesia con ketamina y clorhidrato de xilazina, seguida de desangramiento realizada por corte de la arteria carótida. Después de abrir la cavidad torácica, se extrajo la  
15    aorta con cuidado y se transfirió a una placa de Petri que contenía solución de Krebs-Henseleit, con la siguiente composición (mM): NaCl 118; KCl 4,7;  $\text{CaCl}_2$  2,5;  $\text{MgSO}_4$  1,2;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,9;  $\text{NaHCO}_3$  25; glucosa 11. Con posterioridad, se extrajeron con sumo cuidado los tejidos adiposos y conectivos adyacentes.

20                    El recipiente se seccionó en la forma de anillos con aproximadamente 3 a 4 mm de longitud, que se transfirieron a recipientes de vidrio con un volumen total de 5 mL con un contenido de solución de Krebs-Henseleit, pH 7,4, mantenido a  $37^{\circ}\text{C}$ , y se airearon en forma continua con una mezcla de 95% de  $\text{O}_2$  y 5% de  $\text{CO}_2$ . Se insertaron dos barras metálicas, una de  
25    ellas adaptada a un transductor de fuerza isométrica conectada a un polígrafo (TRI-201 - Letica Scientific Instruments). La tensión de reposo aplicadas a las preparaciones correspondió a 1,0 g y la solución nutriente fue sustituida cada 15 minutos.

Después de un período de equilibrio de 60 minutos, las preparaciones se trataron con fenilefrina (0,3 - 1  $\mu$ M), y después de la estabilización de la contracción tónica de la preparación, la integridad del endotelio vascular se evaluó por la capacidad de la acetilcolina (ACh, 1  $\mu$ M) de inducir relajación en las preparaciones. Solamente las preparaciones que presentaron tanto como, o más del 75% de relajación fueron consideradas con endotelio intacto; por ende, se seleccionaron para la realización de los experimentos. Con posterioridad, se reemplazó la solución de Krebs-Henseleit, seguido de un período de equilibrio de 30 minutos.

#### **12.2. Análisis del efecto de relajación de los compuestos estudiados en el cuerpo cavernoso aislado de rata**

Después de 30 minutos de reposo, las preparaciones se trataron con fenilefrina (0,3 - 1  $\mu$ M) para estabilizar las contracciones tónicas, y las curvas de respuesta a dosis (DRC, del inglés *Dose Response Curve*) para relajación se realizaron usando el compuesto BL-122 (0,001 - 100  $\mu$ M), en presencia del endotelio. Los experimentos paralelos que usaron solamente el solvente DMSO que fue usado para diluir el compuesto BL-122 se realizaron sobre tejidos montados de los mismos animales.

Los resultados ilustrados en la Figura 2 muestran que la adición de concentraciones acumuladas de 1 a 1000 nM del compuesto BL-122 promovió la relajación en las preparaciones de la aorta de rata previamente tratadas con fenilefrina.

La actividad de los compuestos de la presente invención sobre el funcionamiento sexual se midió por medio de análisis *in vivo* de la eficacia del efecto del compuesto BL-122 sobre erecciones espontáneas, como se muestra en el Ejemplo 13.

### **EJEMPLO 13**

#### **13.1. Aislamiento y montaje de preparaciones**

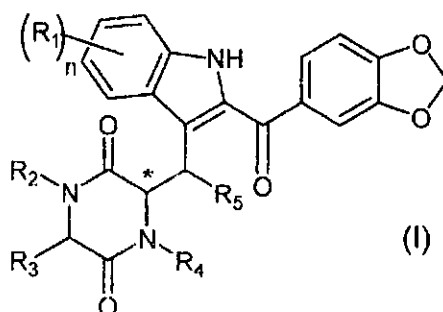
El protocolo utilizado se adaptó a partir de los artículos publicados (Hosseinzadeh y colegas, 2008; Rizzo y colegas, 2008). Dos días antes de la  
5 realización de los experimentos, se aislaron parejas de machos y hembras en cajas de plástico. En este período, los machos se alojaron durante 1 hora al día en jaulas de metal reforzadas, rectangulares, con dimensiones de 40 x 23 x 33 cm. En el día de la evaluación, las ratas hembra se trataron con 10 mg/kg (oral) del compuesto BL-122 o solamente con el vehículo (solución salina que  
10 contiene 10% de DMSO). Inmediatamente después, los animales se colocaron en jaulas para observación. Las ratas que recibieron tratamiento por vía oral se sometieron a ayuno durante 4 horas antes de la evaluación. Una hora y medio (1,5) después del tratamiento oral, se ubicaron las hembras con los respectivos machos, en las jaulas. Se observó el funcionamiento de erección espontánea  
15 durante 1 hora.

#### **13.2. Efecto del compuesto BL-122 sobre el funcionamiento sexual de las ratas en presencia de hembras cuando se administra por vía oral.**

El tratamiento por vía oral con el compuesto BL-122 a una dosis  
20 de 10 mg/kg incrementó en forma significativa el parámetro con respecto a las erecciones espontáneas, cuando se comparó con el vehículo, alrededor de  $6,4 \pm 2,0$ , como se ilustra en la Figura 3.

1. Un compuesto de fórmula (I):

5



**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno, halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o **O-R'**, donde R' representa

**n** representa un número de 0 y 4;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>;

15  $R^3$  representa hidrógeno, o  $C_{1-3}$  alquilo, o  $R^2$  y  $R^3$  en forma conjunta representan 3- o 4- sustituyentes de un anillo de alquilo o alquenilo;

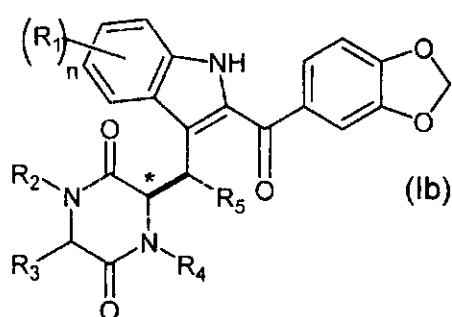
**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>;

20 **R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o **O-R'**, donde R' representa hidrógeno o un alquilo inferior;

o enantiómeros o mezclas de enantiómeros o una sal o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es un hidrato.

- 5 3. Un isómero del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el isómero se selecciona de los compuestos de fórmula (Ib):



10

en donde,

\* es un carbono quiral de configuración R;

- $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo $C_{1-6}$  o  $O-R'$ , donde  $R'$  representa  
15 hidrógeno o un alquilo inferior;

$n$  representa un número de 0 y 4;

$R^2$  representa hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ , haloalquilo $C_{1-6}$ , cicloalquilo $C_{3-8}$ , cicloalquilo $C_{3-8}$ alquilo $C_{1-3}$ , arilalquilo $C_{1-3}$  o heteroarilalquilo $C_{1-3}$ ;

- 20  $R^3$  representa hidrógeno, o alquilo $C_{1-3}$ , o  $R^2$  y  $R^3$  en forma conjunta representan 3- o 4- sustituyentes de un anillo de alquilo o alqueno;

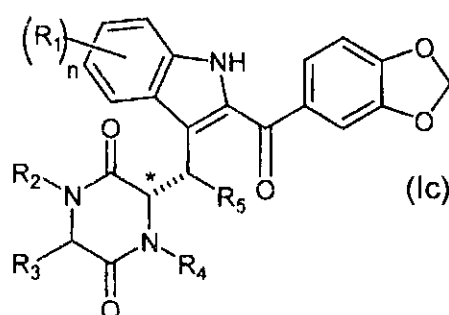
$R^4$  representa hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ , alqueno $C_{2-6}$ , alquino $C_{2-6}$ , haloalquilo $C_{1-6}$ , cicloalquilo $C_{3-8}$ , cicloalquilo $C_{3-8}$ alquilo $C_{1-3}$ , arilalquilo $C_{1-3}$  o

heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>;

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o **O-R'**, donde R' representa hidrógeno o un alquilo inferior;

o un enantiómero o mezclas de enantiómeros o una sal o un solvato del mismo.

4. Un isómero del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el isómero se selecciona de los compuestos de fórmula (Ic):



donde,

\* es un carbono quiral de configuración S;

15 **R<sup>1</sup>** representa hidrógeno, halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o **O-R'**, donde R' representa hidrógeno o un alquilo inferior;

**n** representa un número de 0 y 4;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o

20 heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno, o C<sub>1-3</sub> alquilo o **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** en forma conjunta representan 3- o 4- sustituyentes de un anillo de alquilo o alquenilo;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alqueniloC<sub>2-6</sub>, alquiniloC<sub>2-6</sub>,

haloalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub> ;

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o **O-R'**, donde R' representa hidrógeno o un alquilo inferior;

- 5 o un enantiómero o mezclas de enantiómeros o una sal o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque **R<sup>1</sup>** representa hidrógeno, **R<sup>2</sup>** representa alquiloC<sub>1-6</sub> y **R<sup>3</sup>** y **R<sup>4</sup>** representan hidrógeno.

10

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto es 3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

15

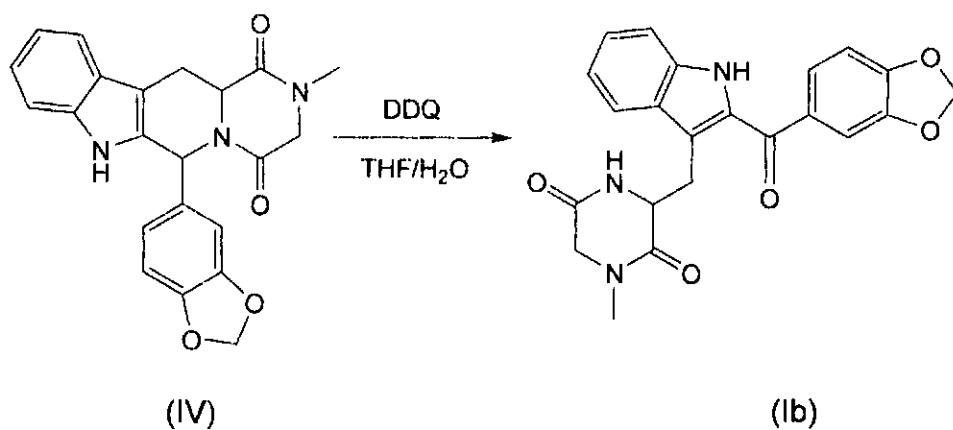
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto es (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

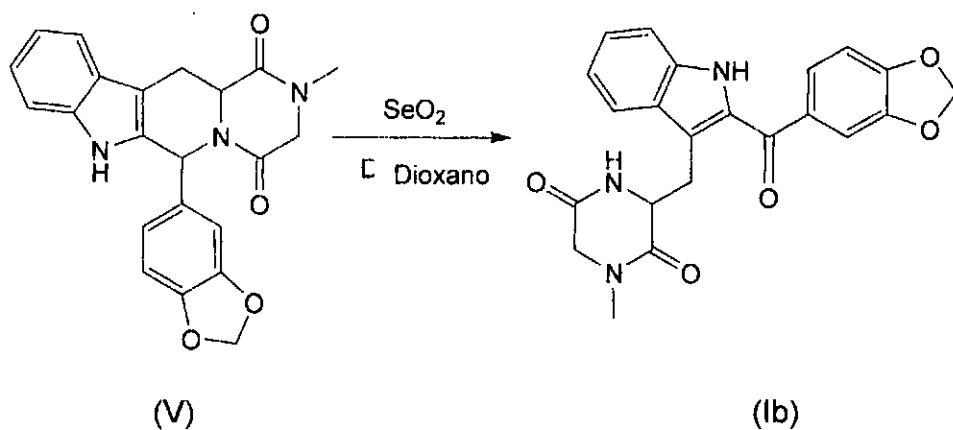
9. Un proceso para preparar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 y representado por la fórmula Ib, caracterizado porque el proceso comprende una reacción de un compuesto representado por la

25

fórmula IV con DDQ y THF/H<sub>2</sub>O, de acuerdo con la fórmula general:

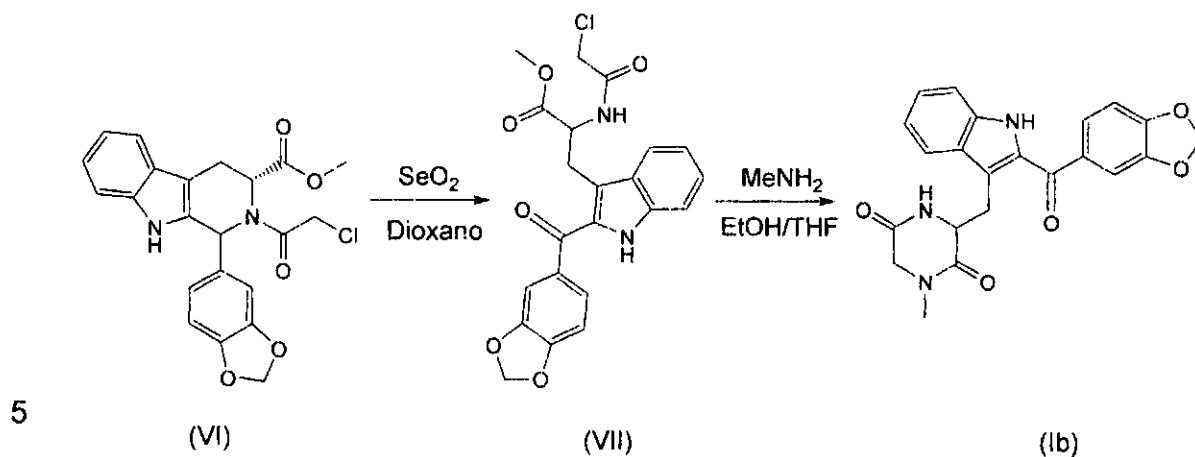


10. Un proceso para preparar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 y representado por la fórmula Ib, caracterizado porque el proceso comprende una reacción de un compuesto representado por la fórmula V con SeO<sub>2</sub> y dioxano, de acuerdo con la fórmula general:



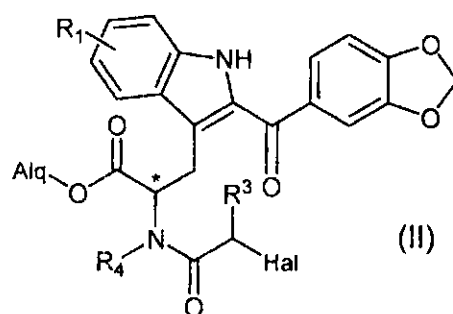
11. Un proceso para preparar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 y representado por la fórmula Ib, caracterizado porque el proceso comprende una reacción de un compuesto representado por la fórmula VI con SeO<sub>2</sub> y dioxano para obtener un compuesto intermediario

representado por la fórmula VII; y una reacción de dicho compuesto intermediario con  $\text{MeNH}_2$  y  $\text{EtOH/THF}$ , de acuerdo con la fórmula general:



12. Un compuesto intermediario de fórmula (II):

10



caracterizado porque:

$\text{R}^1$  representa hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_{1-6}$  o  $\text{O-R}'$ , donde  $\text{R}'$  representa hidrógeno o un alquilo inferior;

15  $\text{R}^3$  representa hidrógeno, o alquilo $\text{C}_{1-3}$ , o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  en forma conjunta representan 3- o 4- sustituyentes de un anillo de alquilo o alquénilo;

$\text{R}^4$  representa hidrógeno, alquilo $\text{C}_{1-6}$ , alquénilo $\text{C}_{2-6}$ , alquínilo $\text{C}_{2-6}$ , haloalquilo $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo $\text{C}_{3-8}$ , cicloalquilo $\text{C}_{3-8}$ alquilo $\text{C}_{1-3}$ , arilalquilo $\text{C}_{1-3}$  o heteroarilalquilo $\text{C}_{1-3}$ ;

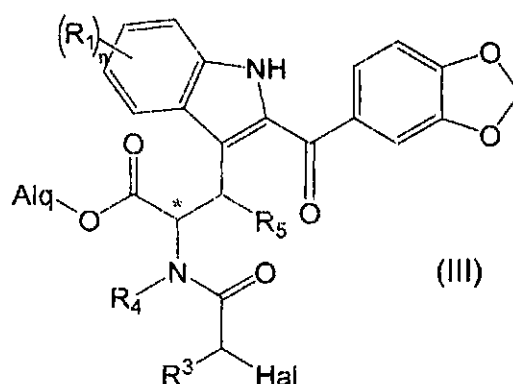
**alq** representa alquiloC<sub>1-6</sub>;

**Hal** representa halógeno;

o un enantiómero o mezclas de enantiómeros, o una sal o un solvato del mismo.

5

13. Un compuesto intermediario de fórmula (III):



10 caracterizado porque:

**R<sup>1</sup>** representa hidrógeno, halógeno, alquiloC<sub>1-6</sub> o **O-R'**, donde R' representa hidrógeno o un alquilo inferior;

**n** representa un número de 0 y 4;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>,

15 haloalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub> ;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno, o alquiloC<sub>1-3</sub>, o **R<sup>2</sup>** y **R<sup>3</sup>** en forma conjunta representan 3- o 4- sustituyentes de un anillo de alquilo o alqueno;

**R<sup>4</sup>** representa hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, alquenoC<sub>2-6</sub>, alquinoC<sub>2-6</sub>,

20 haloalquiloC<sub>1-6</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-3</sub>, arilalquiloC<sub>1-3</sub> o heteroarilalquiloC<sub>1-3</sub>;

**R<sup>5</sup>** representa hidrógeno o **O-R'**, donde R' representa hidrógeno o un alquilo

inferior;

**alq** representa alquiloC<sub>1-6</sub>;

**Hal** representa halógeno;

o un enantiómero, o una sal o un solvato del mismo.

5

14. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10

15. Un medicamento caracterizado porque comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

16. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque es para la mejora del funcionamiento sexual en animales de sangre caliente.

20

17. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 caracterizado porque es para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunción sexual en animales de sangre caliente.

25

18. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque es para el tratamiento curativo o profiláctico de disfunción eréctil en el hombre.

19. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque es para el tratamiento curativo y/o profiláctico de hipertensión arterial o hipertensión pulmonar.

5 20. Un método para tratar la disfunción sexual o disfunción eréctil, caracterizado porque comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10 21. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tratables por los compuestos con actividades anti-plaquetarias, anti-neutrófilas, anti-vasoespásticas, vasodilatadoras, natriuréticas y diuréticas, o que puede potenciar los efectos del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF),  
15 nitrovasodilatadores, factor natriurético atrial (ANF del inglés, *Atrial Natriuretic Factor*), péptido natriurético cerebral (BNP, del inglés *Brain Natriuretic Peptide*), péptido natriurético tipo C (CNP, del inglés *C-Type Natriuretic Peptide*) y agentes de relajación dependientes del endotelio, tales como bradiquinina, acetilcolina y 5-HT<sub>1</sub>.

20

22. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de angina estable, inestable y variable, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva,  
25 insuficiencia renal, arteriosclerosis, dolencias por obstrucción de los vasos sanguíneos, enfermedad vascular periférica, trastornos vasculares, tales

como enfermedad de Raynaud, disfunción eréctil, disfunción sexual, enfermedades inflamatorias, ataque cardíaco, bronquitis, asma crónica, asma alérgica, rinitis alérgica, glaucoma y enfermedades caracterizada por los trastornos de evacuación intestinal.

5

**p.p Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.**

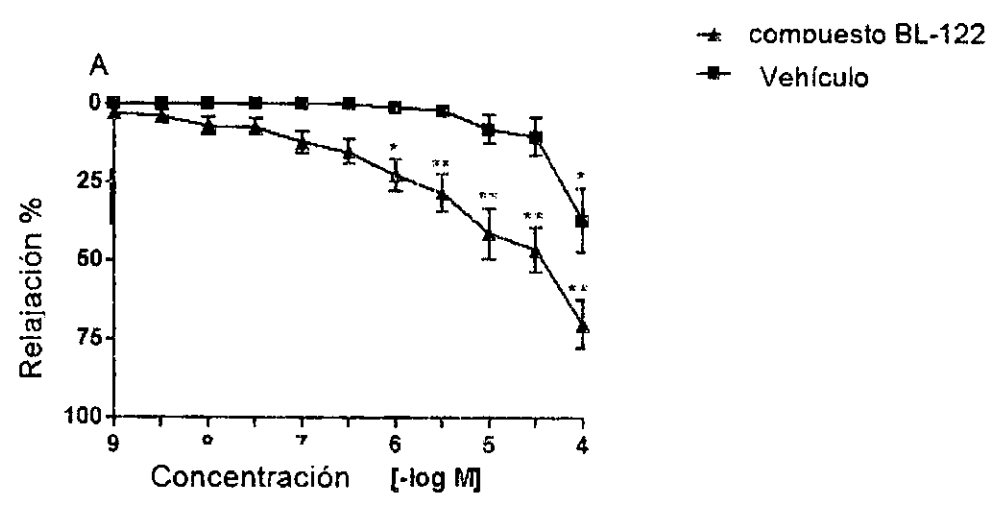
10 **Mercedes Bullrich (1100)**

## **RESUMEN**

### **COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(3-METILENODIOXI)-BENZOIL INDOL**

La presente invención describe una serie de derivados de 2-(3-metilenodioxi)-benzoil indol, sus mezclas, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros, composiciones farmacéuticas que los comprenden, procesos para prepararlos, uso en el tratamiento profiláctico y/o curativo de disfunción sexual. Más específicamente, la invención describe los derivados (R)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona, y (S)-3-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonil)-1H-indol-3-il)metil)-1-metilpiperazina-2,5-diona.

Figura 1



20/10/10

Figura 2

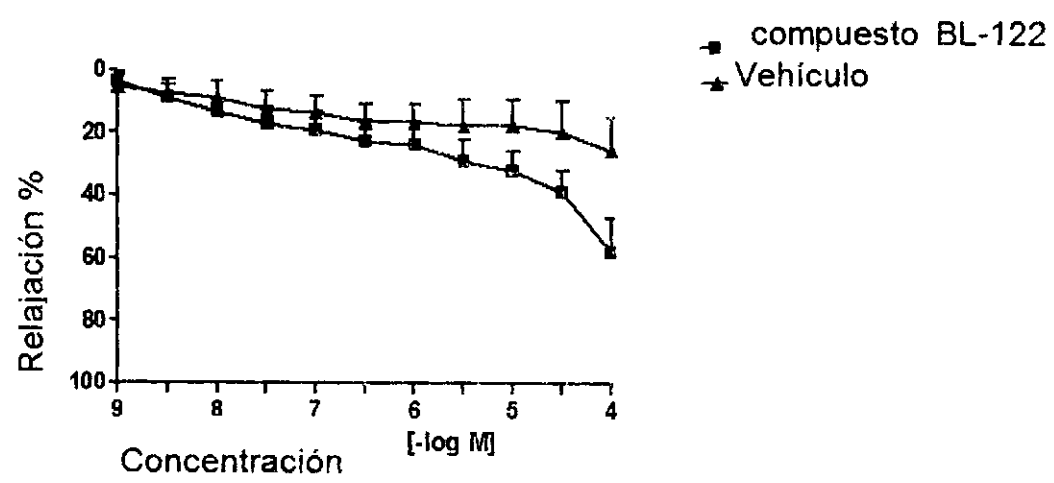
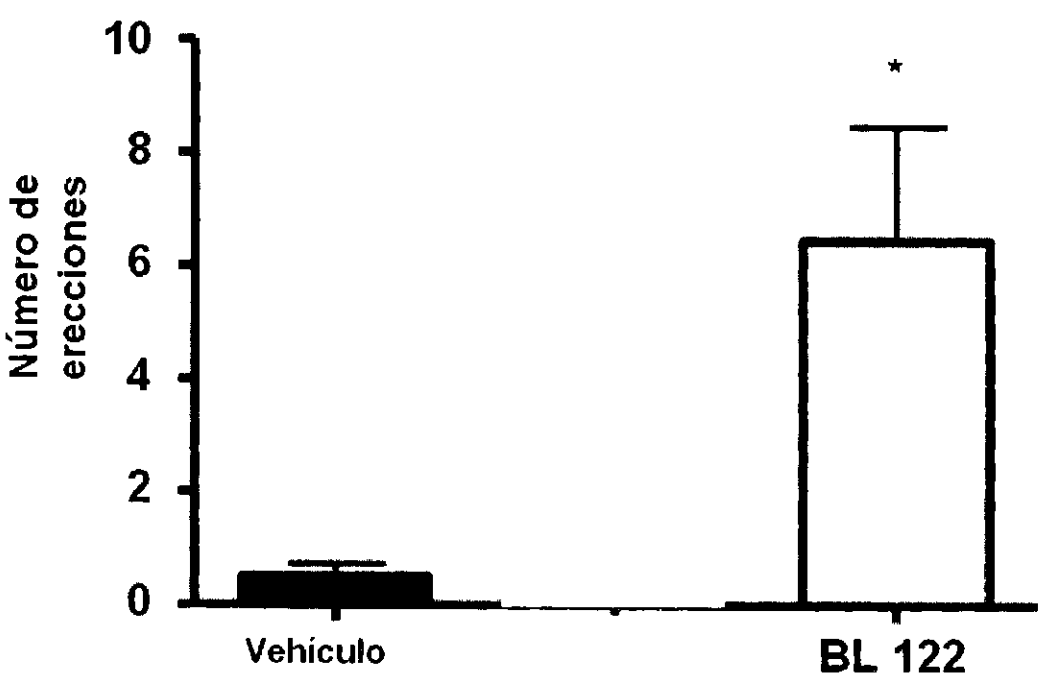


Figura 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/BR 2009/000300

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>8</sup>: **C07D 405/14** (2006.01); **C07D 209/12** (2006.01); **C07D 209/14** (2006.01);  
**C07D 241/08** (2006.01); **C07D 317/50** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>8</sup>: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS-databases, WPI

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category <sup>9</sup> | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                 | Relevant to claim No. |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A                     | WO 2002/098877 A1 (LILLY ICOS LLC et al.)<br>12 December 2002 (12.12.2002)<br><i>claims</i>        | 1-22                  |
| A                     | WO 1997/003675 A1 (GLAXO WELLCOME LAB SA et al.)<br>06 February 1997 (06.02.1997)<br><i>claims</i> | 1-22                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 March 2010 (10.03.2010)Date of mailing of the international search report  
12 March 2010 (12.03.2010)Name and mailing address of the ISA/ AT  
**Austrian Patent Office**  
Dresdner Straße 87, A-1200 ViennaAuthorized officer  
SLABY S.

Facsimile No. +43 / 1 / 534 24 / 535

Telephone No. +43 / 1 / 534 24 / 348

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| International application No.<br>PCT/BR 2009/000300 |
|-----------------------------------------------------|

**Continuation of first sheet****Continuation No. II:**

**Observations where certain claims were found unsearchable  
(Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

Claims Nos.: 17-20 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-20 are directed to a therapeutic method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and is based on the alleged effects of the compound/composition.

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/BR 2009/000300

| Patent document cited<br>in search report |   |         | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO                                        | A | 0298877 |                     |    | none                       |                     |
| WO                                        | A | 9703675 | CY                  | B1 | 2563                       | 2008-07-02          |
|                                           |   |         | MX                  | A  | PA02009987                 | 2003-02-28          |
|                                           |   |         | CZ                  | B6 | 289832                     | 2002-04-17          |
|                                           |   |         | US                  | B1 | 6608065                    | 2003-08-19          |
|                                           |   |         | HK                  | A1 | 1005363                    | 2006-12-01          |
|                                           |   |         | US                  | A  | 6140329                    | 2000-10-31          |



No. 11-038375- -00000-0000

Fecha: 2011-03-29 16:28:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILI

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
URIBE RESTREPO JUAN CARLOS  
Apoderado(a) y/o Representante de  
BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 38375          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/BR2009/000300 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 30/04/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 13589             |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

17 FEB 2011



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (C)

adpall