

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02104490 00000000

Folios: 118

Fecha (MM): 2002-11-16 16:49:42

Trámite : 011 PCT-PATENT 373 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 104490 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**SOLICITUD DE:**

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2**SOLICITANTE**
(71)Nombre: **Ortho-McNeil Pharmaceutical,**
Inc.

Dirección: U.S. Route 202,

Nacionalidad o Domicilio: Raritan, New
Jersey 08869, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución : Delaware

Teléfono: 717-849-8554 Fax: 717-849-8541

E-mail

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número

3**REPRESENTANTE**
O APODERADO
(74)Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4**INVENTOR (ES)**
(72)Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/US01/14357**Fecha **Mayo 3, 2001**Publicación Internacional No. **WO 01/87038 A3**Fecha **Noviembre 22, 2001****6****TÍTULO (54)** **DERIVADOS DE 8-CARBOLINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA.****6****Clasificación Internacional (51)****C07****A61K****31/437****31/4365****7****Prioridad**SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32)

Fecha

Mayo 17, 2000

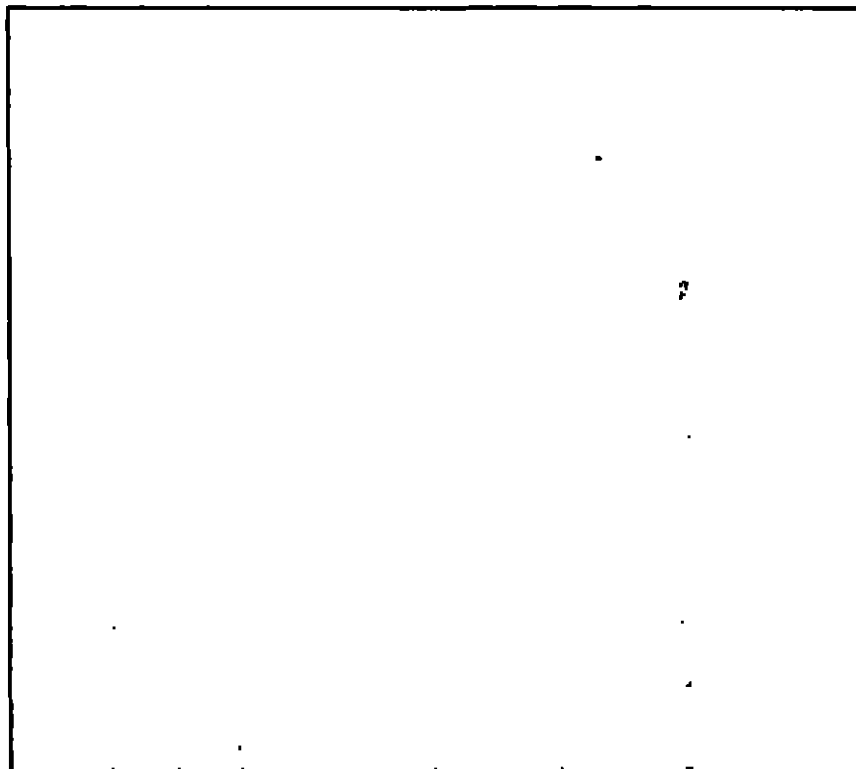
(31) Número de Solicitud

60/204,667

9**Comprobante de pago No. 02-74.934**Fecha **Noviembre 8, 2002**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 19.164
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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 del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ 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 CARACTERÍSTICA



12 Solicitó la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

ANEXOS

INVENTORES

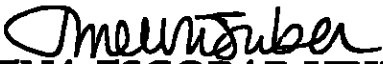
1.) **ZHIHUA SUI**
(**Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América**);

2.) **MARK J. MACIELAG**
(**Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América**).

3

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC., sociedad constituida de conformidad con las
leyes de Delaware, domiciliada en Raritan, New Jersey
08869, Estados Unidos de América, el otorgamiento de
Patente para la invención titulada "**DERIVADOS DE**
B-CARBOLINA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA".

Clase: C 07


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 02104498 00000000 Folios: 118
 Fecha (GUB): 2002-11-18 16:49:42
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

REC. OFICIAL DE CAJA : 02 - 74,934
 FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4796275	07/11/2002	6,729,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISEÑOS INDUSTRIALES	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

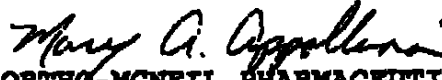
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@slc.gov.co
 www.slc.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	ORT-1423
I	Title of invention	BETA-CARBOLINE DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OR PHOSPHODIESTERASE
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States,
II-4	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
II-5	Address:	Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. U.S. Route 202 Raritan, NJ 08869 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-0400
II-9	Facsimile No.	732-524-3808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	SUI, Zhihua
III-1-5	Address:	11 Running Brook Circle Flemington, NJ 08892 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	MACIELAG, Mark, J.
III-2-5	Address:	8 Seneca Trail Banchburg, NJ 08876 United States of America

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2803
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	APPOLLINA, Mary, A.
IV-2-2	Address:	U.S. Route 202 Raritan, NJ 08869 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	732-524-3742
IV-2-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-2-5	e-mail	MAppollina@corus.jnj.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA ZW
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	Colombia (CO)

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	17 May 2000 (17.05.2000)	
VI-1-2	Number	60/204,667	
VI-1-3	Country	US	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
VIII-1	Request	4	-
VIII-2	Description	66	-
VIII-3	Claims	8	-
VIII-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
VIII-5	Drawings	0	-
VIII-7	TOTAL	79	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
VIII-8	Fee calculation sheet	✓	-
VIII-10	PCT-EASY diskette	-	diskette
VIII-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
VIII-19	Language of filing of the international application	English	
IX-1	Signature of applicant or agent	 ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.	
IX-1-1	Name	Mary A. Appollina	
IX-1-2	Name of signatory	Assistant Secretary	
IX-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	

cf

10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001)
0-6	Applicant's or agent's file reference	ORT-1423
2	Applicant	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 240
12-2	Search fee S	⇒ 846
12-3	International fee	
	Basic fee	
	(first 30 sheets) b1	382
12-4	Remaining sheets	49
12-5	Additional amount (X)	9
12-6	Total additional amount b2	441
12-7	b1 + b2 = B	823
12-8	Designation fees	
	Number of designations contained in international application	87
12-9	Number of designation fees payable (maximum 6)	6
12-10	Amount of designation fee (X)	82
12-11	Total designation fees D	492
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-117
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒ 1,198
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 2,284
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account	✓
12-20-2	Is hereby authorized to charge any deficiency or credit any over-payment in the total fees indicated above to my deposit account	✓
12-20-3	Is hereby authorized to charge the fee for preparation and transmittal of the priority document to the International Bureau of WIPO to my deposit account	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/ORT1423/MAA
12-22	Date	02 May 2001 (02.05.2001)

12-23	Name and signature	Mary A. Appollina <i>Mary A. Appollina</i>
-------	--------------------	---

10

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
		Yellow! Additional national designation added: Obtain updated maintenance tables rather than using this field.
13-2-3	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
		Green? Priority 1. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
13-2-4	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

PCT-EASY INFORMATION SHEET

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the international application)

VALIDATION LOG

Green? Yellow?	States More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify. Additional national designation added: Obtain updated maintenance tables rather than using this field.
Green? Green?	Contents The international application contains no drawings. Please verify. Priority 1. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
Green?	Payment Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

- the information contained on printed Request form is correct;
- Box IX of the Request form and Item 12-22 of the Annex to the Request form have been signed;
- all elements of the international application as indicated in Box VIII of the Request form have been attached; and,
- the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

ATTENTION

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by resending the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RO.

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

OR 1423 PCT

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



TO FILE REFER TO
(43) International Publication Date
22 November 2001 (22.11.2001)

(10) International Publication Number
WO 01/87038 A3

(51) International Patent Classification: C07D 471/04
A61K 31/437, 31/4365, A61P 15/00, C07D
491/048, 487/04 // (C07D) 471/04, 221/00, 219/00 (C07D
495/04, 333/00, 219/00)

(51) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GH, GI, GE, GR, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/US01/14357

(22) International Filing Date: 3 May 2001 (03.05.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(54) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SI, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Priority Data:
60/214,667 17 May 2000 (17.05.2000) US

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL
INC. [US/US]; U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869 (US).

(72) Inventors: SUI, Zhilun; 11 Running Brook Circle, Flem-
ington, NJ 08842 (US); MACIELAG, Mark J.; 8 Seneca
Trail, Hanchburg, NJ 08876 (US).

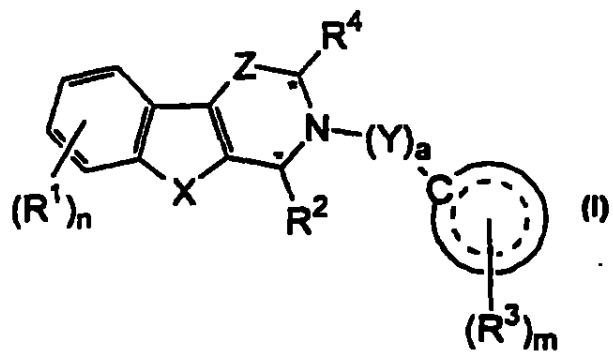
(88) Date of publication of the international search report:
16 May 2002

(74) Agents: JOHNSON, Philip S.; Johnson & Johnson, One
Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 et al.
(US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: β -CARBOLINE DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE

WO 01/87038 A3



(57) Abstract: The present invention relates to novel β -carboline derivatives of the general formula (I), wherein all the variables are as described within the specification, useful as phosphodiesterase inhibitors. The present invention further relates to use of the described derivatives for the treatment of diseases and conditions related to PDE, for example male erectile dysfunction.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No
PCT/US 01/14357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 C07D495/04 A61K31/437 A61K31/4365 A61P15/00
C07D491/048 C07D487/04 //(C07D471/04,221:00,209:00),
(C07D495/04,333:00,209:00)
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 7 C07D A61K A61P

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; POGOSYAN, S. A. ET AL: "Synthesis and biological activity of 3-sbustituted-1,2,3,4- tetrahydro-.beta.-carboline derivatives" retrieved from STN Database accession no. 107:190347 XP002187735 & KHIM.-FARM. ZH. (1987), 21(6), 678-81. RN '111071-90-0!	1,7
A	US 6 043 252 A (BOMBRUN AGNES) 28 March 2000 (2000-03-28) abstract -/-	1,7,10, 13,14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C ☒ Patent family members are listed in annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document claiming the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier document 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
 - "P" 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.
 - "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 5 March 2002	Date of mailing of the international search report 19/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **ational Application No**
PCT/US 01/14357

14

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P.X	GRIGG, R. ET AL: "Pictet-Spengler/Palladium Catalyzed Allenylation and Carbonylation Processes" TETRAHEDRON (2000), 56(35), 6585-6594, XPO04216878 compound 12b	1
P.A	EP 1 070 716 A (ADIR) 24 January 2001 (2001-01-24) claims 1,22	1,7,10

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 November 2001 (22.11.2001)

PCT

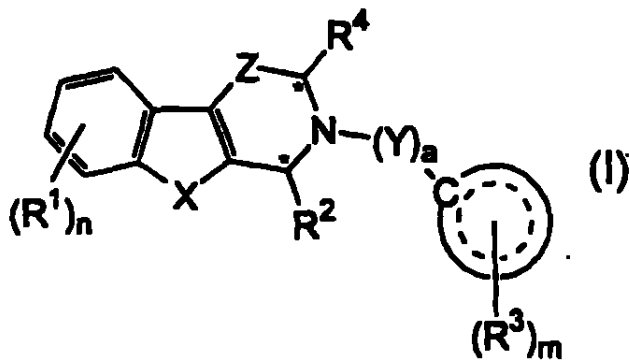
(10) International Publication Number
WO 01/87038 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number: PCT/US01/14357
- (22) International Filing Date: 3 May 2001 (03.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/304,667 17 May 2000 (17.05.2000) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869 (US).
- (72) Inventors: SUL, Zhihua; 11 Running Brook Circle, Flemington, NJ 08892 (US). MACIELAG, Mark, J.; 8 Seneca Trail, Branchburg, NJ 08876 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Philip, S.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 et al. (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



(54) Title: β -CARBOLINE DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE

WO 01/87038 A2



(57) Abstract: The present invention relates to novel β -carboline derivatives of the general formula (I), wherein all the variables are as described within the specification, useful as phosphodiesterase inhibitors. The present invention further relates to use of the described derivatives for the treatment of diseases and conditions related to PDE, for example male erectile dysfunction.

38

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference ORT-1423 PCT	
International application No. PCT/US01/14357	International filing date (day/month/year) 03 MAY 2001	(Earliest) Priority date (day/month/year) 17 MAY 2000	
Title of invention BETA-CARBOLINE DERIVATIVES USEFUL AS INHIBITORS OF PHOSPHODIESTERASE			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. 920 U.S. Route 202 Raritan, NJ 08869 United States of America		Telephone No.: (732)524-3742 Facsimile No.: (732)524-2808 Teleprinter No.:	
State (that is, country) of nationality US		State (that is, country) of residence: US	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)			
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Form PCT/IPEA/401 (first sheet) (July 1998; reprint July 2000)

See Notes to the demand form

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE: OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition, to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*APPOLLINA, Mary A.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
United States of America

Telephone No.:

(732)524-3742

Facsimile No.:

(732)524-2808

Teleprinter No.:

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 4. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ separate signed power of attorney | 5. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ copy of general power of attorney, reference number, if any | 6. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


Mary K. Appollina
Assistant Secretary
Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand for International preliminary examination

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; padding: 2px;">International application No. PCT/US01/14357</td><td style="width: 50%; padding: 2px;">For International Preliminary Examining Authority use only</td></tr><tr><td style="width: 50%; padding: 2px;">Applicant's or agent's file reference ORT-1423</td><td style="width: 50%; padding: 2px;">Date stamp of the IPEA</td></tr></table>	International application No. PCT/US01/14357	For International Preliminary Examining Authority use only	Applicant's or agent's file reference ORT-1423	Date stamp of the IPEA	
International application No. PCT/US01/14357	For International Preliminary Examining Authority use only				
Applicant's or agent's file reference ORT-1423	Date stamp of the IPEA				
Applicant Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.					
Calculation of prescribed fees					
1 Preliminary examination fee	DEM 2,998.29 P				
2. Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 35% of the handling fee.)	DEM 289.46 H				
3 Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	DEM 3287.75 TOTAL				
Mode of Payment					
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash				
☐ cheque	☐ revenue stamps				
☐ postal money order	☐ coupons				
☐ bank draft	☐ other (specify):				
Deposit Account Authorization (this mode of payment may not be available at all IPEAs)					
The IPEA/ EP ☒ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.					
☐ (this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.					
28300181 Deposit Account Number	7 DECEMBER 2001 Date (day/month/year)				
 Signature					

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand for International preliminary examination

International application No. PCT/US01/14357		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference ORT-1423		Date stamp of the IPEA	
Applicant Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.			
Calculation of prescribed fees			
1. Preliminary examination fee		DEM 2,998.29	P
2. Handling fee <i>(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)</i>		DEM 289.46	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		DEM 3287.75	
		TOTAL	
Mode of Payment			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☐ bank draft	☐ other (specify):		
Deposit Account Authorization <i>(this mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>			
The IPEA <u>EP</u> ☒ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.			
☐ <i>(this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.			
<u>28300161</u> Deposit Account Number	<u>7 DECEMBER 2001</u> Date (day/month/year)	<u>Mary A. Appellman</u> Signature	

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **ZHIHUA SUI**
(Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);
- 2.) **MARK J. MACIELAG**
(Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América).

DERIVADOS DE β -CARBOLINA UTILES COM INHIBIDORES DE
FOSFODIESTERASA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

5

Esta solicitud reclama prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos con serie No. 60/204,667, presentada el 17 de mayo de 2000, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de β -carbolina novedosos, útiles como inhibidores de fosfodiesterasa. La invención se refiere además a síntesis de los derivados de β -carbolina e intermediarios usados en su preparación. La presente invención se refiere además al uso de los derivados descritos para el tratamiento de enfermedades y condiciones relacionadas con PDE, por ejemplo, disfunción eréctil masculina.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

La disfunción eréctil (ED) se define como la incapacidad para lograr o mantener una erección suficientemente rígida para copulación sexual satisfactoria. En la actualidad se estima que 7-8% de la población masculina

padece de algún grado de ED, el equivalente de por lo menos 20 millones de hombres en los Estados Unidos únicamente. Puesto que la probabilidad de que ED incremente con la edad, se proyecta que la incidencia de esta condición aumentará en el futuro a medida que la edad promedio de la población incrementa.

La disfunción eréctil masculina puede ser la consecuencia de factores psicogénicos y/o orgánicos. Aunque la ED es multifactorial, ciertos subgrupos dentro de la población masculina más probablemente están presentes con los síntomas del trastorno. En particular, pacientes con diabetes, hipertensión, enfermedad cardíaca y esclerosis múltiple tienen una frecuencia particularmente alta de ED. Además, pacientes que toman cierta clase de fármacos tales como antihipertensivos, antidepresivos, sedantes y ansiolíticos están más propensos a padecer ED.

Los tratamientos para ED incluyen una variedad de agentes farmacológicos, dispositivos de vacío y prótesis peniles. Entre los agentes farmacológicos, actualmente se usan en la práctica la papaverina, fentolamina y alprostadil. Estos agentes son únicamente efectivos después de la inyección intracavernosa o intrauterina directa, y están asociados con efectos laterales tales como priapismo, fibrosis, dolor penil y hematoma en el sitio de inyección. Los dispositivos de vacío son un tratamiento alternativo no invasivo para ED. Estos dispositivos producen una erección creando una presión negativa alrededor del eje del pene dando por resultado un incremento en el flujo sanguíneo en el cuerpo cavernoso a través de la dilatación arterial pasiva.

Aunque esta forma de terapia es frecuentemente exitosa en ED de origen orgánico, las quejas incluyen la falta de espontaneidad y el tiempo involucrado en el uso de un dispositivo mecánico, y dificultad e incomodidad con la eyaculación. Una variedad de prótesis peniles semi-rígidas o inflables se han
5 usado con cierto éxito, particularmente en hombres diabéticos. Estos dispositivos generalmente se consideran cuando han fracasado otras opciones de tratamiento, y están asociados con un incremento en el riesgo de infección e isquemia.

Recientemente, el inhibidor de fosfodiesterasa V (PDEV),
10 sildenafil (Viagra®) fue aprobado por la FDA como un medicamento oralmente efectivo para el tratamiento de ED. El sildenafil, 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y un número de análogos relacionados y su uso como agentes antianginales se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,250,534 y 5,346,901. El uso de
15 sildenafil y análogos relacionados para el tratamiento de disfunción eréctil masculina se describe en la publicación de la solicitud internacional de PCT No. WO 94/28902, publicada el 22 de diciembre de 1994. En estudios clínicos, el fármaco mejoró la función sexual en aproximadamente 70% de los hombres que padecían de ED de etiología psicogénica u orgánica. Sin embargo, el
20 fármaco mostró menos eficacia drástica en pacientes que habían sufrido una prostatectomía radical, con erecciones mejoradas en 43% de los pacientes que tomaron sildenafil versus 15% que tomaron placebo. Además, el uso de sildenafil está asociado con los diversos efectos colaterales no deseables

incluyendo cefalea, rubor y visión de color alterada que resulta de los efectos no selectivos sobre una variedad de tejidos. A pesar de estos inconvenientes, el fármaco es visto por los pacientes como preferibles a otros tratamientos que la implican introducción de medicamentos directamente en el pene mediante
5 inyección, el uso de un dispositivo externo o un procedimiento quirúrgico.

Daugan et al., en la patente de E.U.A. No. 5,859,009 (EP 0740668 B1 y WO9519978) describen la síntesis de derivados tetracíclicos como inhibidores de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico específicamente fosfodiesterasa, y su uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.
10 Daugan et al., en WO97/03675 enseña el uso de derivados tetracíclicos para el tratamiento de impotencia.

Bombrun et al., en WO 97/43287 describen una serie de derivados de carbolina, muy específicamente derivados de carbolina sustituidos con 2-(alquilcarbonilo sustituido) y su uso en el tratamiento de
15 trastornos cardiovasculares como inhibidores de 3,5-monofosfato de guanocina cíclico, específicamente fosfodiesterasa.

Ellis et al., en WO 94/28902 y EP070255 B1 describen una serie de derivados de pirazolpirimidinona y su uso en el tratamiento de disfunción eréctil. Campbell, S.F. en WO96/16657 enseña el uso de compuestos
20 heterocíclicos y cíclicos para el tratamiento de impotencia (pirazolopirimidonas); mientras que Campbell et al., en WO,96/16644 enseña el uso de inhibidores de PDE de GMPc selectivos para el tratamiento de disfunción eréctil.

Ohashi et al., en WO9745427 describen derivados de piridocarbozol tetracíclico que tienen efectos inhibidores de PDE de GMPc.

Fountillan et al., en WO 96/08490 A1 describen una serie de derivados de carbolina y su uso en el tratamiento de trastornos asociados con trastornos de actividad de melatonina. Ueki et al., en la patente de E.U.A. No. 5,126,448 describen piridina y derivados de 1,2,3,4-tetrahidropiridina útiles como fármacos psicotrópicos que tienen efectos antiansiolíticos. Atkinson et al., en la patente de E.U.A. No. 3,328,412 describen derivados de 1-aril- y 1-heteroaril-2-acil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina que tienen propiedades analgésicas de larga duración.

La erección penil sexualmente estimulada resulta de una interacción de procesos fisiológicos que implican al sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y músculo liso. Específicamente, la liberación de óxido nítrico a partir de los nervios no adrenérgicos, no colinérgicos y endotelio activa la guanililo ciclasa e incrementa los niveles de GMPc intracelulares dentro del cuerpo cavernoso. El incremento en GMPc intracelular reduce los niveles de calcio intracelulares, dando por resultado un relajamiento de músculo liso trabecular, que a su vez da por resultado una expansión de volumen corporal y compresión de las venúlas sub-túnicas que conducen a la erección del pene.

Se ha encontrado PDEV en plaquetas y músculo liso vascular humanos, lo que sugiere una función para esta enzima en la regulación de concentraciones intracelulares de GMPc en tejido cardiovascular. De hecho,

los inhibidores de PDEV han mostrado producir vaso-relajamiento endotelial-dependiente al potenciar los incrementos en GMPc intracelulares inducidos por óxido nítrico. Además, los inhibidores de PDEV selectivamente reducen la presión arterial pulmonar en modelos animales de insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión pulmonar. Por lo tanto, además de su utilidad ED, los inhibidores de PDEV probablemente serían de beneficio terapéutico en condiciones tales como insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar y angina.

Los agentes que incrementan la concentración de GMPc en el tejido del pene, ya sea a través de la liberación incrementada o desdoblamiento reducido de GMPc, se espera que sean tratamientos efectivos para ED. Los niveles intracelulares de GMPc son regulados por las enzimas implicadas en su formación y degradación, a saber las guanilato ciclasas y las nucleótido fosfodiesterasa cíclicas (PDEs). Hasta la fecha, se han descrito por lo menos nueve familias de PDEs de mamífero, cinco de las cuales son capaces de hidrolizar el compuesto activo, GMPc, al inactivo, GMP, bajo condiciones fisiológicas (PDEs I, II; V, VI y IX) PDE V es la isoforma predominante en cuerpo cavernoso humano. Los inhibidores de PDEV, por lo tanto, se esperaba que incrementaran la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso e incrementaran la duración y frecuencia de la erección del pene.

Además, los inhibidores de PDE selectivos se sabe que son útiles en el tratamiento de varios trastornos y condiciones incluyendo

disfunción eréctil masculina (ED), disfunción de excitación sexual femenina, disfunción sexual femenina relacionada con flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y clítoris, trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos vasculares, aterosclerosis, trastornos oclusivos
5 arteriales, trombosis, estenosis de reposo coronario, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trastorno cardíaco isquémico, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es
10 identificar compuestos que incrementan la concentración de GMPc en el tejido del pene a través de la inhibición de fosfodiesterasas, específicamente PDEV. Otro objeto de la invención es identificar compuestos que son útiles para el tratamiento de disfunción sexual, particularmente disfunción eréctil y/o impotencia en animales masculinos y disfunción sexual en animales
15 femeninos. Otro objeto de la invención es identificar métodos para tratar disfunción sexual, especialmente disfunción eréctil, usando los compuestos de la presente invención.

Otro objeto de la invención es identificar compuestos que son útiles en el tratamiento de condiciones de trastornos mediados por PDEV,
20 tales como disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos supresivos arteriales, trombosis, estenosis de reposo coronario, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos,

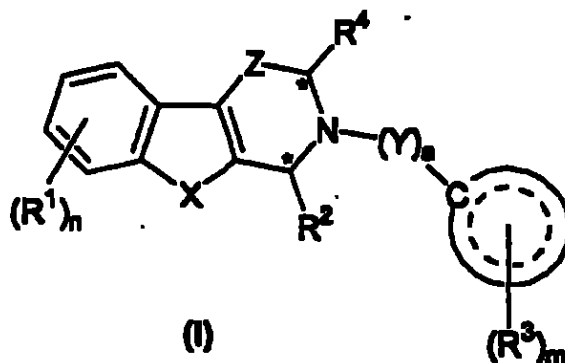
hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente o complicaciones diabéticas.

Ahora se describirá una serie de derivados de β -carbolina con la capacidad para inhibir la fosfodiesterasa de tipo V en pruebas de enzimas e incrementa la concentración de GMPc en tejido cavernoso in vitro.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos derivados de β -carbolina útiles como inhibidores de fosfodiesterasa. Muy particularmente, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula general (I):

15



en donde

R^1 se selecciona independiente del grupo que consiste de halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo de C^1-C^8 , alcoxi de C^1-C^8 , $-NH_2$, $-NHR^A$, $-N(R^A)_2$, $-O-R^A$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^A$, $-C(O)N(R^A)_2$, $-NC(O)-R^A$, $-SO_2NHR^A$, $-SO_2N(R^A)_2$, fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B);

en donde cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_8 , arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), aralquilo de C_1-C_8 , (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B);

5 en donde cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno; hidroxilo, nitro, ciano, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alcóxicarbonilo de C_1-C_8 , carboxi-alquilo de C_1-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, acetilamino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino-alcoxi de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilamino, alquilo de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilamino, carboxi-
10 alquilarcarbonilamino de C_1-C_8 , hidroxilalquilamino de C_1-C_8 , NHR^A , $N(R^A)_2$ y heterocicloalquilo-alcoxi de C_1-C_8 ;

n es un entero de 0 a 4;

X se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^D ;

15 en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, $-OR^A$, alquilo de C_1-C_8 (en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, carboxi, amino, alquilamino de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)amino, alcóxicarbonilo de C_1-C_8 , heteroarilo o heterocicloalquilo), heteroarilo y
20 heteroarilcarbonilo (en donde el heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con fenilo o con fenilo sustituido, en donde los sustituyentes fenilo son uno a tres R^B);

R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_5-C_{10}

(opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^C), arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heterocicloalquilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B);

en donde cada R^C se selecciona independientemente del grupo
5 que consiste de halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$;

Z se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $CHOH$ y $C(O)$;
siempre que cuando Z es $CHOH$ o $C(O)$, entonces X es NH ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo,
carboxi, alquilcarbonilo de C_1-C_8 , alcóxicarbonilo de C_1-C_8 , di(alquilo de
10 C_1-C_8)aminoalcóxicarbonilo, di(alquilo de C_1-C_8)amino-alquilamino carbonilo
de C_1-C_8 y $-COR^F$;

en donde R^F se selecciona del grupo que consiste de alquilo de
 C_1-C_8 , NH_2 , NHR^A , NR^{A2} , -alquilo de $C_1-C_8-NH_2$, -alquilo de $C_1-C_8-NHR^A$,
alquilo de $C_1-C_8-NR^{A2}$ y NH -alquilo de $C_1-C_8-NR^{A2}$;

15 a es un entero de 0 a 1;

Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $C(O)$, $C(O)O$,
 $C(O)-NH$ y SO_2 ;



20 se selecciona del grupo que consiste de naftilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

m es un entero de 0 a 2;

R^3 se selecciona independiente del grupo que consiste de

halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), fenilsulfonilo, naftilo, aralquilo de C_1-C^8 , heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$;

5 siempre que cuando



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos anteriormente descritos. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha al mezclar cualquiera de los compuestos anteriormente descritos y un vehículos farmacéuticamente aceptable que
15 ilustra la invención es un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que consiste en mezclar cualesquiera de los compuestos anteriormente descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se ilustra con métodos de tratamiento de disfunción sexual, por ejemplo, disfunción eréctil masculina, impotencia, disfunción
20 sexual femenina, por ejemplo disfunción de excitación sexual femenina, disfunción sexual femenina relacionada con flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y clítoris, trabajo de parto prematuro y/o dismenorrea en un sujeto que necesita el mismo que consiste en

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

Un ejemplo de la invención es un método para incrementar la concentración de CMPC en el tejido penil a través de la inhibición de fosfodiesterasas, específicamente PDEV, en un sujeto masculino que necesita del mismo que consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

Además la invención se ilustra con un método para producir vasorelajamiento endotelial-dependiente al potenciar los incrementos en CMPC intracelular inducido por óxido nítrico en un sujeto que necesita el mismo que consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas anteriormente descritos.

Además la invención se ilustra con un método para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de disfunción eréctil masculina (ED), impotencia, disfunción sexual femenina, disfunción de excitación sexual femenina, disfunción sexual femenina relacionada con flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y clítoris, trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos oclusivos arteriales, trombosis, estenosis de reposo coronario, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma,

claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita el mismo que consiste en administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas anteriormente descritos.

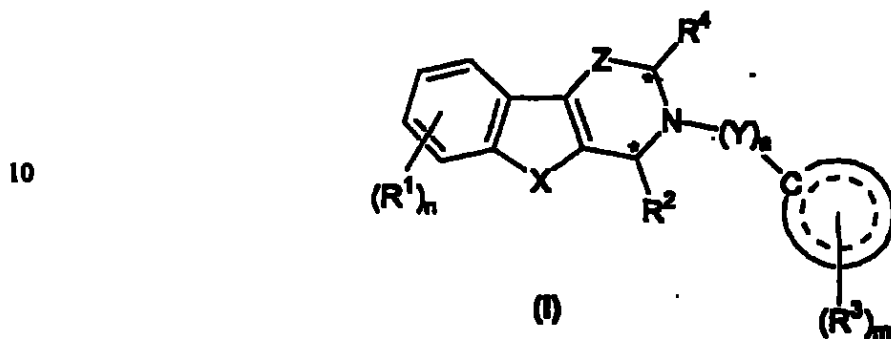
- 5 Un ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos anteriormente descrito en la preparación de un medicamento para: (a) tratar la disfunción sexual, especialmente disfunción eréctil masculina, (b) tratar la impotencia, (c) incrementar la concentración de GMPc en tejido penil a través de la inhibición de fosfodiesterasa, en especial PDEV
- 10 y/o (d) tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos oclusivos arteriales, trombosis, estenosis de reposo coronario, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma,
- 15 claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita el mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- 20 La presente invención provee derivados de β -carbolina novedosos útiles para el tratamiento de disfunción sexual, particularmente disfunción eréctil masculina (ED). Aunque los compuestos de la presente invención son útiles principalmente para el tratamiento de disfunción sexual

masculina o disfunción eréctil masculina, también pueden ser útiles para el tratamiento de disfunción sexual femenina, por ejemplo disminución de excitación sexual femenina, disfunción sexual femenina relacionada con el flujo sanguíneo y la producción de óxido nítrico en el tejido de la vagina y clítoris, y de trabajo de parto prematuro y dismenorrea.

Muy particularmente los compuestos de la presente invención son de la fórmula (I):



en donde todas las variables son como se definió antes.

Preferiblemente, n es 0. Preferiblemente m es un entero de 0 a 1.

En una modalidad de la presente invención, X se selecciona de S o NRD, en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno-alquilo de C₁-C₆, di(alquilo de C₁-C₄)amino-alquilo de C₁-C₆, heteroarilo, heteroarilo-alquilo de C₁-C₄, heterocicloalquilo-alquilo de C₁-C₄, carboxi-alquilo de C₁-C₄, alcoxicarbonilo de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄ y heteroarilcarbonilo; en donde el heteroarilo es opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes en el fenilo son uno o dos independientemente seleccionado de R^B; y en donde cada R^B es

independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino y di(alquilo de C₁-C₄)amino. Preferiblemente, X se selecciona de S o NR^D, en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo, di(metilo)amino-n-propilo, di(etilo)aminoetilo, di(etilo)amino-n-butilo, N-pirrolidiniletilo, N-morfolidiniletilo, 2-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 5-(4-metilfenilo)-2-pirimidinilko, carboximetilo, carboxietilo, 4-cloro-n-butilo, 2-(5-(3-trifluorometilfenilo)furilo)carbonilko, 2-(5-(3-nitrofenilko)furilo)carbonilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo y 2-benzoxazolilo. Muy preferiblemente, X es NR^D en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, N-morfoliniletilo, carboxietilo, carboximetilo, di(etilo)aminoetilo, N-pirrolidiniletilo y 5-(4-metilfenilo)-2-pirimidinilo. Muy preferiblemente, X es NR^D en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo, N-morfoliniletilo, carboximetilo y N-pirrolidiniletilo.

Preferiblemente, Z se selecciona del grupo que consiste de CH₂ y C(O); siempre que cuando Z es C(O), entonces X es NH.

Preferiblemente, Y se selecciona del grupo que consiste de C(O), SO₂ y CH₂. Muy preferiblemente, Y se selecciona del grupo que consiste de C(O) y CH₂. Muy preferiblemente, Y es C(O).

En una modalidad de la presente invención



se selecciona del grupo que consiste de naftilo y heteroarilo. Preferiblemente,



- se selecciona del grupo que consiste de naftilo, 2-pirimidinilo, 2-furilo, 3-furilo,
 5 2-benzorurilo, 2-tienilo, 2-benzotienilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-tiazolilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 3-(1,2,5-tiazolilo), 4-isoxazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo. Muy preferiblemente,



- 10 se selecciona del grupo que consiste de naftilo, 2-pirimidinilo, 2-furilo, 2-benzofurilo, 2-tienilo, 2-benzotienilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 2-piridilo. Muy preferiblemente,



- 15 se selecciona del grupo que consiste de 2-pirimidinilo, 2-furilo, 2-benzorurilo, 2-benzoxazolilo, 2-tiazolilo y 2 piridilo.

En una modalidad de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioxifenilo 3-4(difluoro)metilenodioxifenilo, 2,3-dihidrobendoruilo, 2,3-dihidrobenco-[1,4]-dioxin-6-ilo, piridilo, fenilo y fenilo
 20 sustituido; en donde los sustituyentes fenilo son uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , trifluorometilo, ciano, nitro, alcóxicarbonilo de C_1-C_4 , di(alquilo de C_1-C_4)amino o di(alquilo de C_1-C_4)amino-alcoxi de C_1-C_4 . Preferiblemente, R^2 se

selecciona del grupo que consiste de fenilo, 3,4-metilenodioixifenilo, 3,4-(difluoro)metilenoendioixifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]dioxin-6-ilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilo-4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-(dimetilamino)fenilo y 4-(N-(3-dimetilamino)-n-propoxi)fenilo. Muy preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioixifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo y 2,3-dihidrobenczo-[1-4]-dioxin-6-ilo. Muy preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioixifenilo y 2,3-dihidrobenzofurilo.

10 Preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, alcóxicarbonilo de C_1-C_4 , di(alquilo de C_1-C_4)amino-alcóxicarbonilo de C_1-C_4 y di(alquilo de C_1-C_4)amino-alquilaminocarbonilo de C_1-C_4 . Muy preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, dimetilaminoetóxicarbonilo, dimetilaminoetilaminocarbonilo y metoxycarbonilo. Muy preferiblemente, R^4 es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_4 , alcoxí de C_1-C_4 , trifluorometilo, aralquilo de C_1-C_4 , pirazinilo, piridilo, piridilo halógeno sustituido, imidazolilo dimetilo- sustituido, fenilo, fenilsulfonilo y fenilo sustituido; en donde los sustituyentes en el fenilo son uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxí, alquilo de C_1-C_4 , alcoxí de C_1-C_4 , trifluorometilo, triflurometoxi, nitro, amino, acetilamino, alquilsulfonilo de C_1-C_4 , carboxi-alquilcarbonilamino de C_1-C_4 , hidroxí-

20

alquilamino de C₁-C₄, di(alquilo de C₁-C₄)amino-alcoxi de C₁-C₄, di(alquilo de C₁-C₄)aminoacetilamino o heterocicloalquilo-alcoxi de C₁-C₄. Preferiblemente, R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste de cloro, bromo, metilo, n-propilo, t-butilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, fenilo, bencilo, fenilsulfonilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 5-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-nitro-4-clorofenilo, 2-nitro-4-metilfenilo, 2-nitro-4-metilsulfonilfenilo, 3-acetilaminofenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-(3-carboxi-n-propilo)carbonilaminofenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-(4-hidroxil-n-butilo)aminofenilo, 2-(dimetilamino)acetilaminofenilo, 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo, 4-pirazinilo, 2,3-dimetil-3H-imidazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo. Muy preferiblemente, R³ se selecciona del grupo que consiste de bromo, t-butilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2-nitro-4-clorofenilo, 2-nitro-4-metilfenilo, 2-nitro-4-metilsulfonilfenilo, 4-(3-carboxi-n-propil)carbonilaminofenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-(4-hidroxil-n-butil)aminofenilo, 2,2-(dimetilamino)acetilaminofenilo, 4-pirazinilo 2-piridilo y 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-ilo. Muy preferiblemente, R³ se selecciona del grupo que consiste de t-butilo, metoxi, nitro, fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2-nitro-4-metilsulfonilfenil-2-(dimetilamino)acetilaminofenilo, 2-piridilo y 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-ilo.

Para usarse en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refiere a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de conformidad con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales ácidas de adición que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosforito. Además, en donde los
- 10 compuestos de la invención portan una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo, v.gr., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos
- 15 adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario; de esta manera, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato,

20 gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, esotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de

amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonado), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfoa, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, triethyoduro y valerato.

5 La presente invención incluye dentro del alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de
10 los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que no puede ser específicamente descrito, pero que se convierte al compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design
15 of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

 En donde los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, por consiguiente existen como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Se debe entender que todos
20 esos isómeros y mezclas de los mismos son abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos

pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

Tal como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa
5 "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "alquilo" ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, significa alcanos de cadena recta o ramificada de uno a diez átomos de carbono, o cualquier número dentro de este intervalo. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-
10 butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, 3-(2-metilo)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo y 2-metilpentilo.

El término "alcoxi" denotará un radical éter de oxígeno del grupo alquilo de cadena recta o ramificada descrito. Por ejemplo, los radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi y similares.

15 El término "arilo" indica un grupo aromático tal como fenilo, naftilo y similares.

El término "aralquilo" denota un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Por ejemplo, bencilo, feniletilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, representa un
20 sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros estables que contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; y cualquier sistema de anillo aromático bicíclico de nueve a diez miembros que contiene átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos

independientemente seleccionados de N, O o S. El grupo heteroarilo puede ser unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de por resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pero no se limitan a piridilo, pirimidinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo. Los grupos heteroarilo particularmente incluyen piridilo, pirazolilo, furilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo y benzoxazolilo.

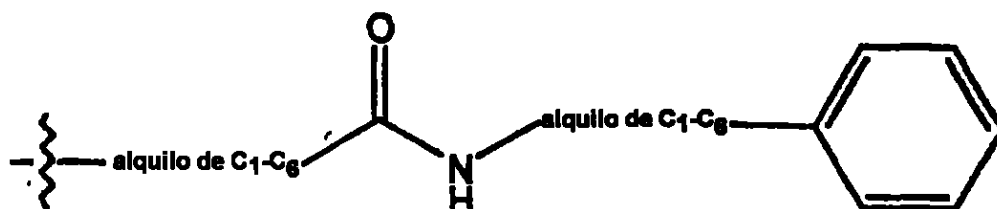
El término "cicloalquilo", como se usa aquí, representa una estructura de anillo monocíclica de tres a ocho miembros estables que contiene átomos de carbono saturados. Ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "heterocicloalquilo" representa una estructura de anillo monocíclica de tres a ocho miembros, saturada o parcialmente insaturada, estable, que contiene átomos de carbono y uno a cuatro, preferiblemente uno a dos, heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S; y cualquier sistema de anillo bicíclico de nueve a diez miembros, saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, estable que contiene átomos de carbono y uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S. El heterocicloalquilo se puede unir a cualquier átomo de carbono o heteroátomo que de por resultado la creación de una

estructura estable. Ejemplos adecuados de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dítianilo, trítianilo, dioxolanilo, dioxanilo, tiomorfolinilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridilo, 1,2-(metilenodioxo)ciclohexano y similares. Los grupos heterocicloalquilo particularmente preferidos incluyen pirrolidinilo, morfolinilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo y 2,3-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo.

Tal como se usa aquí, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

Bajo la nomenclatura usada en toda esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-alkilaminocarbonilo de C₁-C₈-alkilo de C₁-C₈" se refiere a un grupo de la fórmula



Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otras partes de esa molécula. Se entenderá que los sustituyentes y los patrones de sustitución sobre los compuestos de esta invención pueden ser

cantidades especificadas.

Abreviaturas usadas en la especificación, particularmente las reacciones y ejemplos son las siguientes:

	Cmpd #	=	Número de ID de compuesto
5	DCC	=	1,3-diclohexilcarbodiimida
	DCM	=	Diclorometano
	DDQ	=	Diclorodicianoquinona
	DIC	=	Diisopropilcarbodiimida
	DIPEA	=	Diisopropiletilamina
10	DMF	=	N,N-dimetilformamida
	DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo
	dppp	=	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
	EDTA	=	Acido etilendinitrilotetracético
	Fmoc	=	9-Fluorenilmetóxicarbonilo
15	Fmoc-NCS	=	9-fluorenilmetoxycarbonilo isotiocianato
	HEPES	=	Acido 2-[4-(2-hidroxietyl)-piperazinil]etansulfónico
	LAH	=	Hidruro de aluminio
	PDE	=	Fosfodiesterasa
20	Pd ₂ dba ₃	=	Tris(dibenzilideno acetona) dipaladio (0)
	Pd(OAc) ₂	=	Acetato de Paladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₄	=	Tetrakis(trifenilfosfina) de paladio
	Ph	=	Fenilo

PMSF	=	Fluoruro fenilmetansulfonilo
PPh ₃	=	Trifenilfosfina
PyBop	=	(1-Hidroxi-1H-benzotriazolato-O)-tri-1-Pirrolidinilo fósforo
PyBrop	=	Bromo-tri-1-piridinilfósforo
SNP	=	Nitroprusido sódico
TEA	=	Trietilamina
TFA	=	Acido trifluoroacético
TsOH	=	Acido tósico

5

10

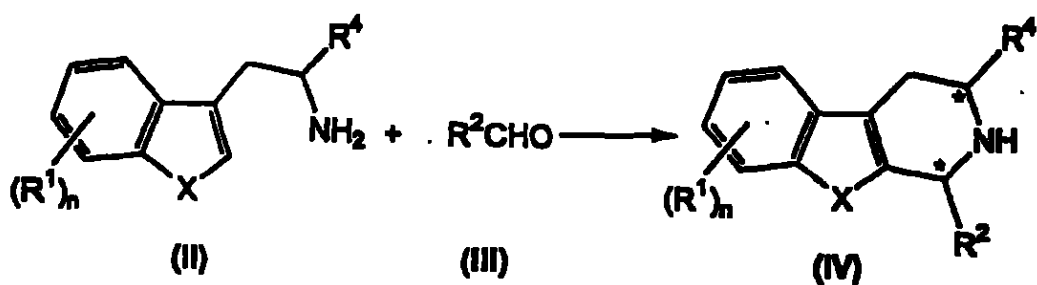
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos delineados con más detalle más adelante.

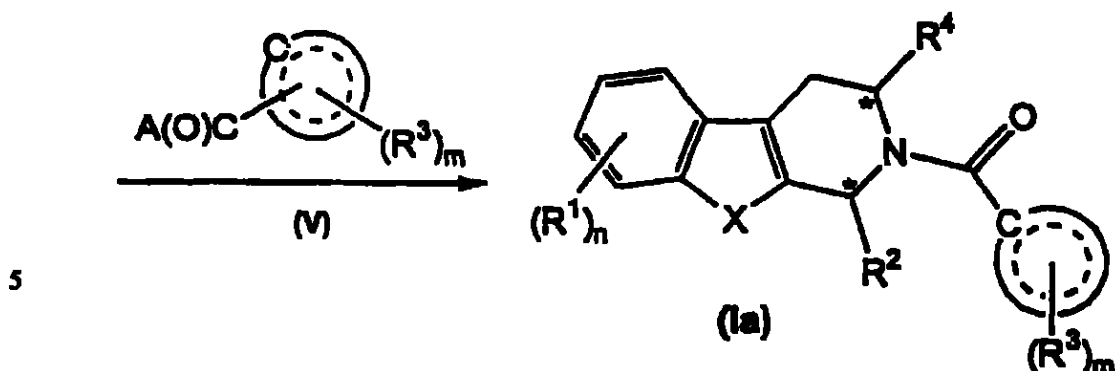
Los compuestos de la fórmula (I), en donde (Y) es C(O) se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 1.

15

ESQUEMA 1

20





Muy particularmente, un compuesto de la fórmula (II), en donde X es O, S o NH, un compuesto conocido o un compuesto producido por métodos conocidos, se hace reaccionar con un aldehído adecuadamente sustituido de la fórmula (III), en un solvente orgánico tal como DCM, THF, tolueno y similares, en presencia de un catalizador ácido tal como TFA, ácido tósico y similares, para producir el compuesto tricíclico correspondiente de la fórmula (IV).

10

El compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (V), en donde A es halógeno, en presencia de una base tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA), carbonato de sodio y similares, en un solvente orgánico tal como diclorometano (DCM), N,N'-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), y similares; o un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (V), en donde A es hidroxilo, en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, DIC, PyBop, PyBrop y similares, en un solvente orgánico tal como diclorometano (DCM), N,N'-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), y similares; para producir el compuesto

15

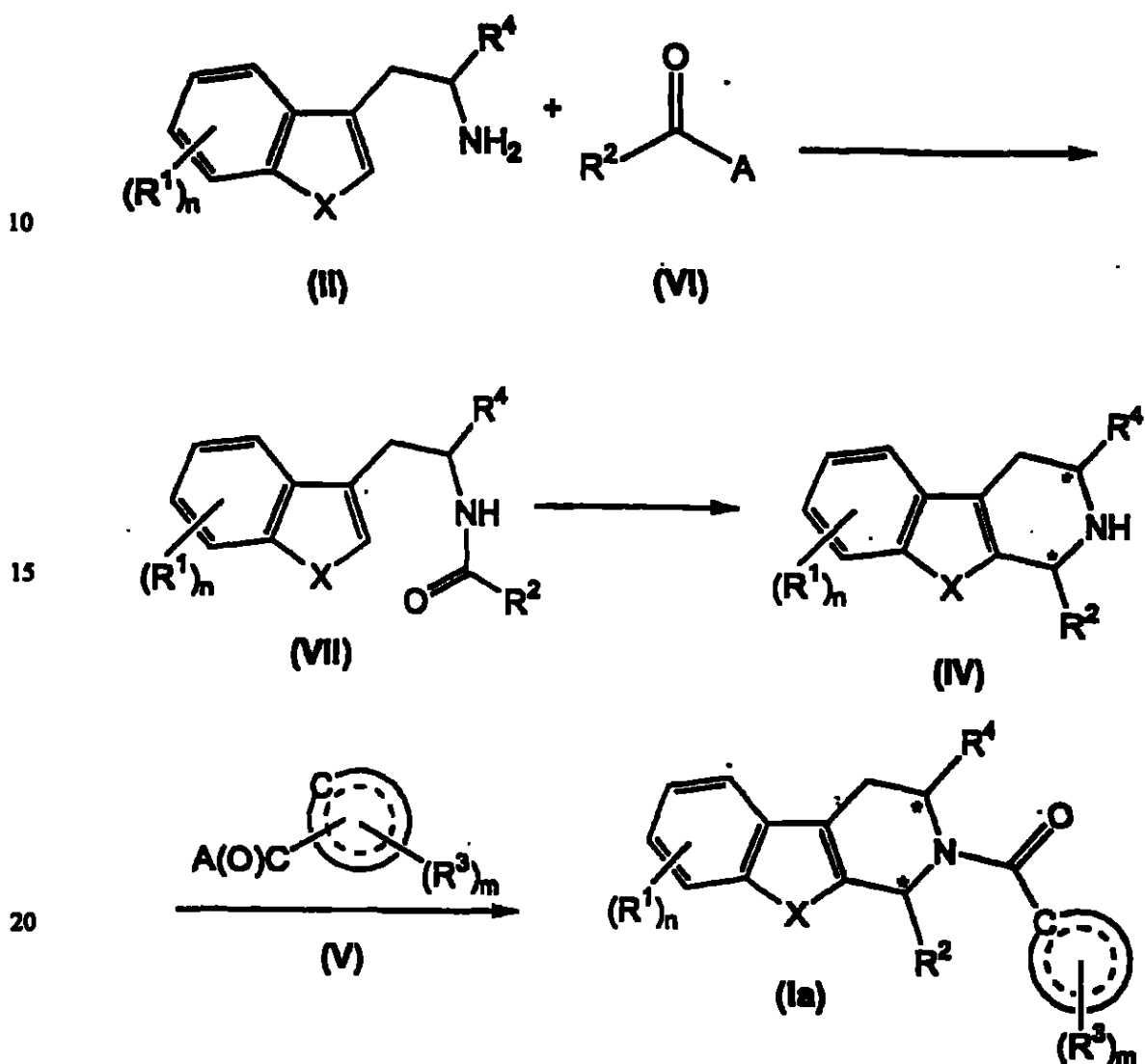
20

correspondiente de la fórmula (Ia).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I), en donde X es O, S, o NH y (Y)_n es C(O) se puede preparar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 2.

5

ESQUEMA 2



Muy particularmente, un compuesto de la fórmula (II), en donde

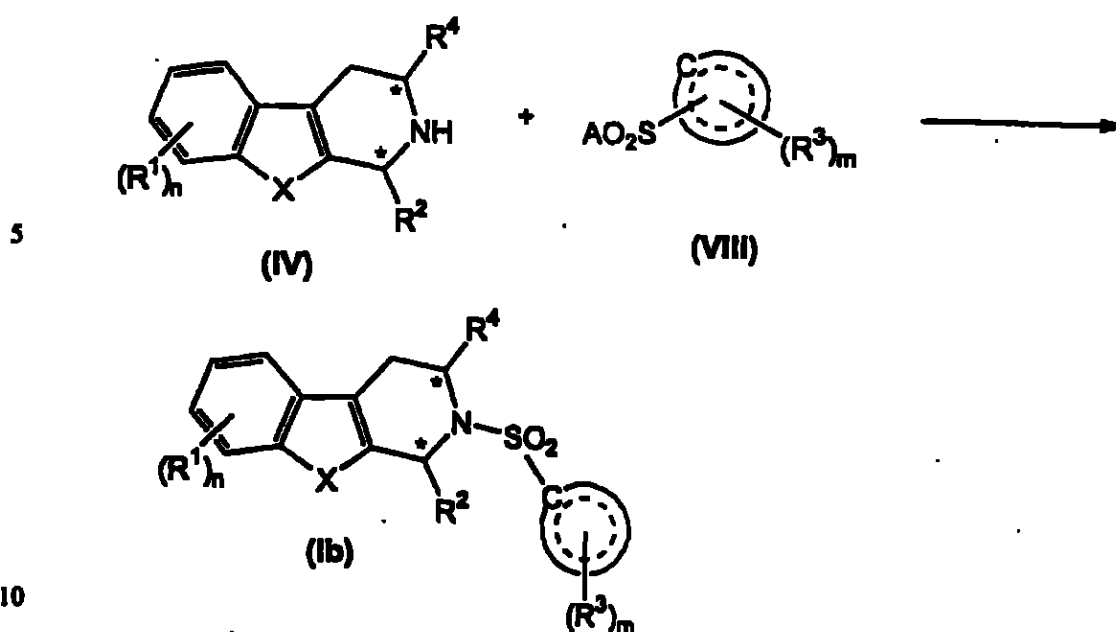
X es O, S o NH, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (VI), en donde A es halógeno o hidroxilo, en un solvente orgánico tal como DCM, THF, DMF, y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (VII).

5 El compuesto de la fórmula (VII) es ciclizado mediante tratamiento con POCl_3 , en un solvente orgánico tal como tolueno, benceno y similares, seguido por la reducción con NaBH_4 , en un solvente orgánico tal como etanol, isopropano y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (IV).

10 El compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar después con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (V) para producir el compuesto de la fórmula (Ia) como se delinea en el esquema 1.

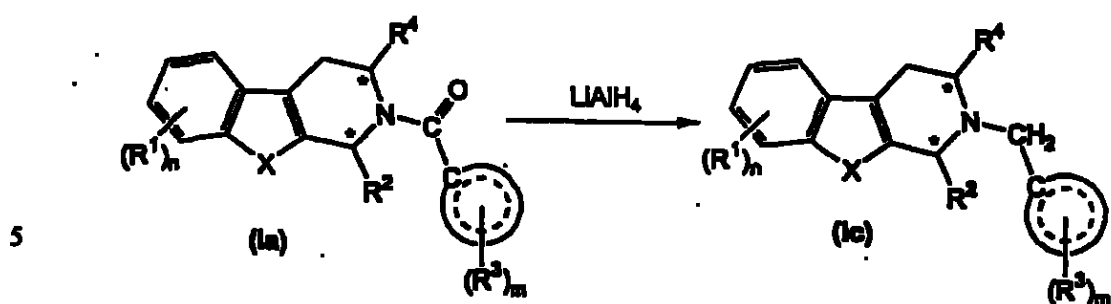
Los compuestos de la fórmula (I), en donde X es O, S o NH y (Y) es SO_2 se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento como delinea en el esquema 3.

15

ESQUEMA 3

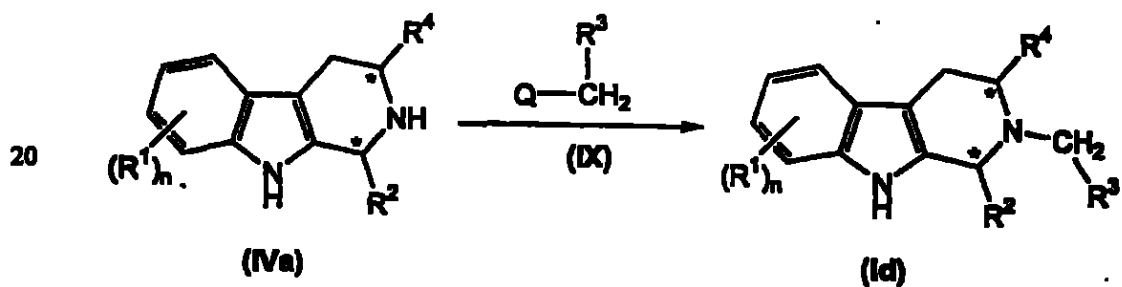
Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (VIII), en donde A es halógeno o hidroxilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en un solvente orgánico tal como DCM, cloroformo, DMF, THF y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ib).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es O, S o NH y (Y)_n es CH₂ se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 4.

ESQUEMA 4

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (Ia) se trata con un agente reductor tal como LAH, diboro y similares, preferiblemente LAH, en un solvente orgánico tal como metanol, THF, éter dietílico y similares, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de
10 alrededor de -20 a 40°C , para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ic).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde $(Y)_n$ es CH_2 y X es NH, se pueden preparar alternativamente de acuerdo con un procedimiento
15 como se delinea en el esquema 5.

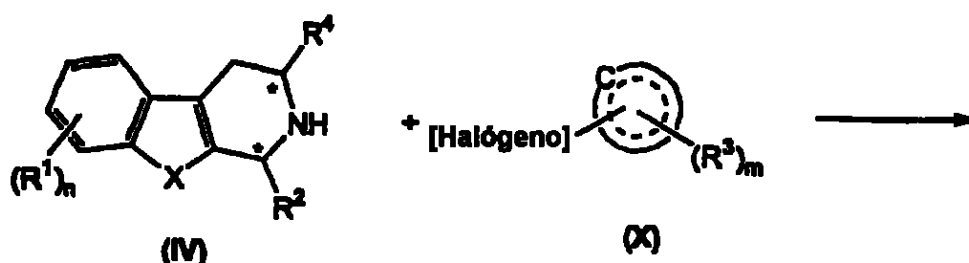
ESQUEMA 5

Por consiguiente, un compuesto de la fórmula (IVa) se hace

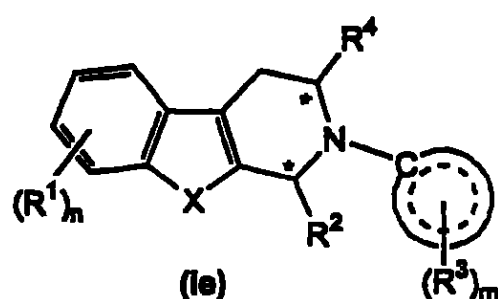
reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (IX), en donde Q es halógeno, O-tosilato o O-mesolato, en un solvente orgánico tal como DCM, THF y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Id).

Los compuestos de la fórmula (I), en donde X es O, S o NH y $(Y)_a$ es $(Y)_0$ (es decir, en donde a es 0, de tal manera que Y esté ausente), se puede preparar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 6.

10

ESQUEMA 6

15



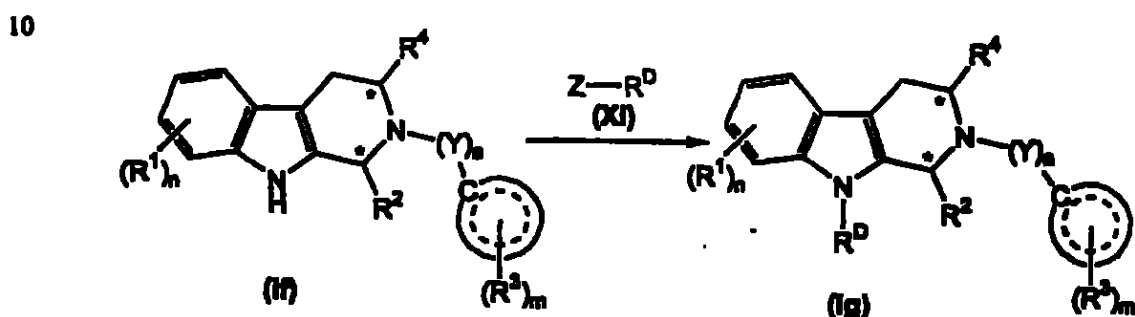
20

Muy específicamente, un compuesto de la fórmula (IV) un compuesto conocido o compuesto producido por métodos conocidos, se hace reaccionar con un halogenuro adecuadamente sustituido de la fórmula (X), un

compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en un solvente orgánico tal como tolueno, DMF, 1-metil-2-pirrolidinona y similares, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 a 250°C, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ie).

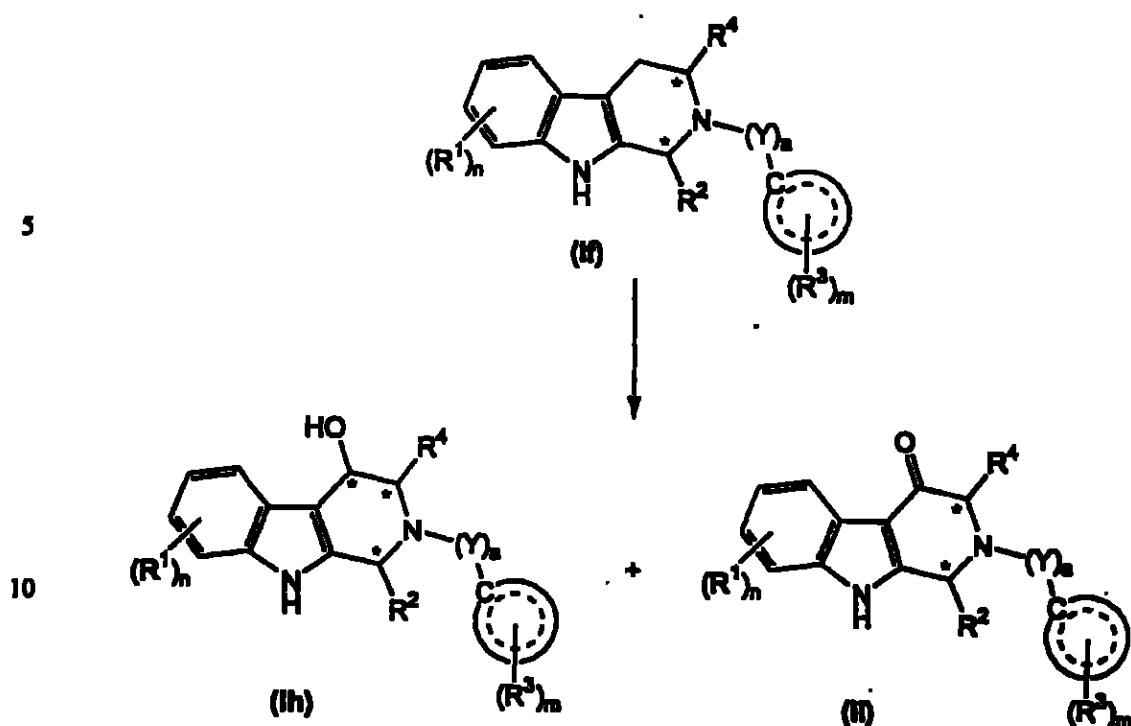
Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es NR^D se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 7.

ESQUEMA 7



Por consiguiente, un compuesto de la fórmula (If) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XI), en donde Z es halógeno, hidroxilo, O-tosilato o O-mesolato y una base tal como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio y similares, en un solvente tal como DMF, 1-metil-2-pirrolidinona, y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ig).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Z es CH-OH o C(O) se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 8.

ESQUEMA 8

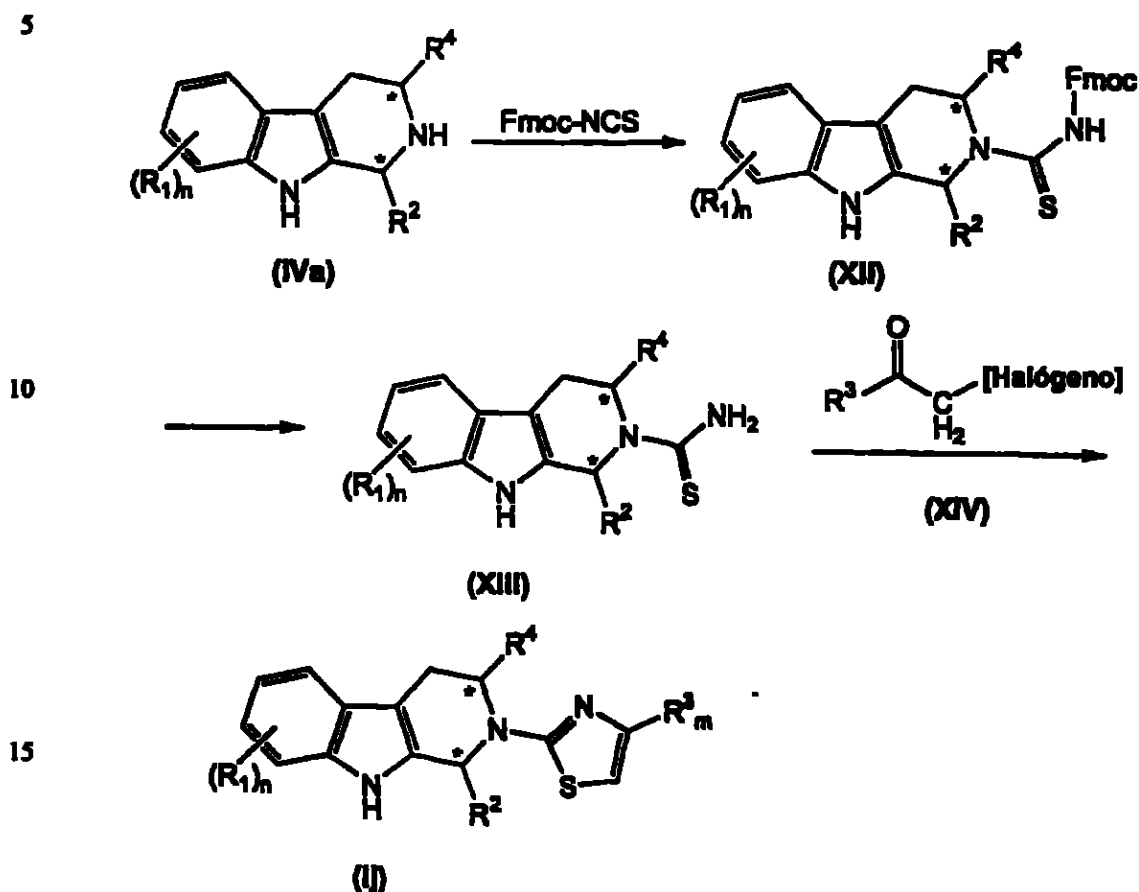
Muy particularmente, un compuesto de la fórmula (I) se trata con un agente oxidante tal como DDQ, cloranilo, y similares, en un solvente tal como THF, metanol, agua y similares, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78 a aproximadamente 30°C , para producir una mezcla de los compuestos correspondientes de las fórmulas (Ih) y (Ii). Preferiblemente, los compuestos de las fórmulas (Ih) y (Ii) se separan por métodos conocidos tales como recristalización, cromatografía en columna y similares.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde



es 2-tiazolilo, se pueden tratar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 9.

ESQUEMA 9



Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (IVa) se hace reaccionar con Fmoc-NCS, en un solvente orgánico tal como DCM, DMF, THF y similares, preferiblemente a temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (XII).

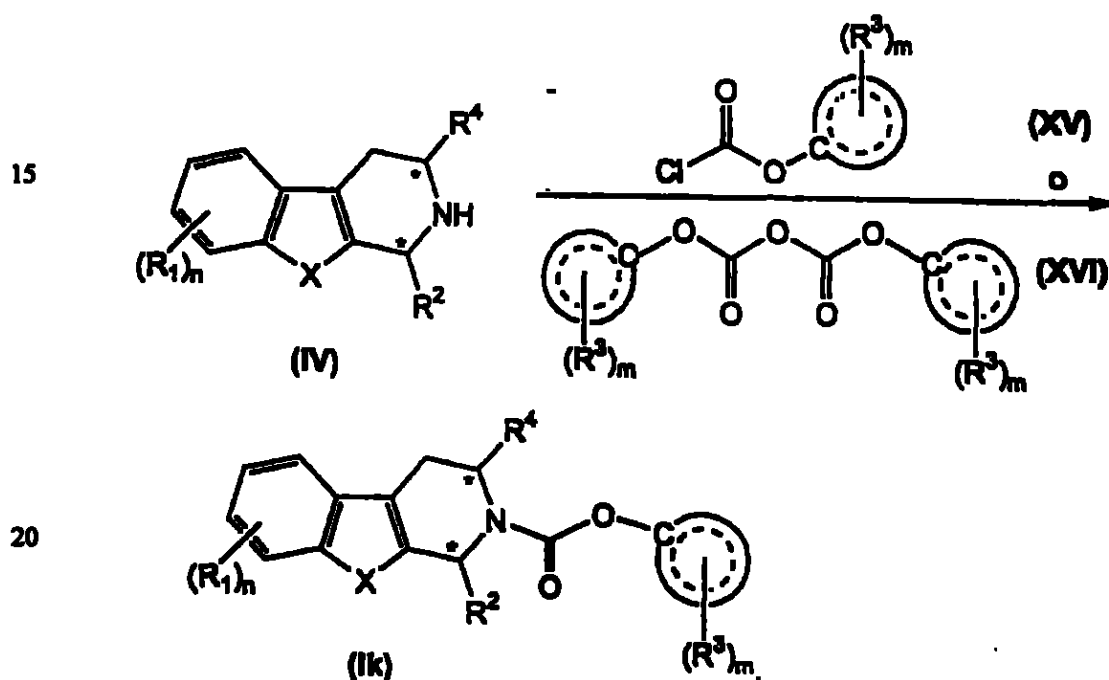
El compuesto de (XII) se hace reaccionar con 20% de piperidina, en un alcohol tal como metanol, etanol y similares, para producir la amina

correspondiente de la fórmula (XIII).

La amina de la fórmula (XIII) se hace reaccionar con una α -halógeno metilcetona adecuadamente sustituida de la fórmula (XIV), en presencia de un solvente orgánico o mezcla tal como DMF, etano:dioxano y similares, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA y similares, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 70°C para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ij).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde (Y)_n es C(O)O se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento delineado en el esquema 10.

ESQUEMA 10 .

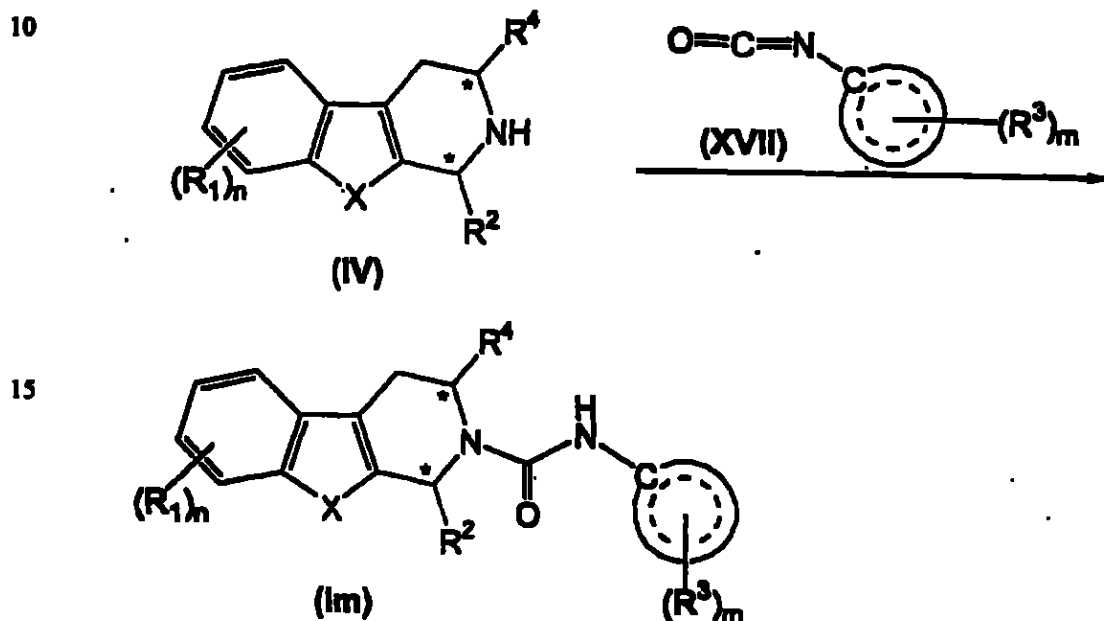


Muy particularmente, un compuesto de la fórmula (IV) se hace

reaccionar con un cloroformiato adecuadamente sustituido de la fórmula (VI) o un anhídrido de la fórmula (XVI) en un solvente orgánico tal como DCM, DMF, THF y similares, para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Ik).

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) en donde (Y)_n es C(O)-NH se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento como se delinea en el esquema 11.

ESQUEMA 11



- Por consiguiente, un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII), en un solvente orgánico tal como DCM, DMF, THF y similares para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (Im).

En donde los procedimientos para la preparación de los

compuestos de conformidad con la invención dan origen a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar ya sea mediante síntesis enantioespecífica por resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguidos por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. En forma alternativa, los compuestos se pueden resolver usando una columna de CLAR quiral.

15 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos o cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser removidos en una etapa subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

La utilidad de los compuestos para tratar disfunción sexual se puede determinar de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 10, 11 y 12 en la presente.

La presente invención, por lo tanto, provee un método para tratar
5 disfunción sexual en un sujeto que necesita el mismo, que consiste en administrar cualquiera de los compuestos como se define aquí en una cantidad efectiva para tratar disfunción sexual. El compuesto se puede administrar a un paciente por cualquier vía convencional de administración, incluyendo pero sin limitarse a vía intravenosa, oral, subcutánea,
10 intramuscular, intradérmica y parenteral. La cantidad del compuesto que es efectivo para tratar disfunción sexual es entre 0.1 mg por kg y 20 mg por kg de peso corporal del sujeto.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención en
15 asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, estas composiciones están en forma de dosis unitaria, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aspersiones de aerosol o líquido dosificadas, gotas, ampollitas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral,
20 parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administrarse una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como una sal de

decanoato, puede ser adaptada para proveer una preparación depositada para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el principal ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, v. gr., ingredientes de tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, v. gr., agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosis igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosis unitarias del tipo anteriormente descrito que contiene de 1 aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa se pueden revestir o de otra manera combinar para proveer una forma de dosis que de la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interno y un componente de dosis externo, este último estando en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar por medio de una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase

intacto al duodeno o sea retardado en la liberación. Una variedad de material se puede usar para dichas capas o cubiertas entéricas, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administración oral por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite
10 de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrán, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

15 El método de tratamiento de tratamiento de disfunción sexual, particularmente disfunción eréctil masculina (ED) descrito en la presente invención también se puede llevar a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define aquí y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición
20 farmacéutica puede contener entre alrededor de 1 mg y 1000 mg, preferiblemente de alrededor de 10 a 500 mg del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e

inertes, incluyendo pero sin limitarse a aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservadores, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas
5 (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación con el tiempo y liberación sostenida), gránulo y polvos y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

10 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma nasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante
15 parches de la piel intradérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrado en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosis, desde luego, será continua más que intermitente durante todo el régimen de dosis.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o
20 cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similar. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y

agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas pueden incluir agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención también se puede administrar en forma de sistemas de suministro de liposoma tales como vehículos unilaminares, vehículos unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigidos a un objetivo. Dichos

polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o polietileno-oxidopolilisina sustituido con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrelazados o anfifáticos de hidrogeles.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que el tratamiento de disfunción sexual, particularmente disfunción eréctil masculina (ED) se requiera.

La dosis diaria de los productos se puede variar en una amplia gama de 1 a 1,000 mg por humano adulto por día. Para administración, las composiciones preferiblemente se proveen en forma de tabletas que contienen 5.0, 10.0, 15.0, 215.0, 50.0, 100, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste simpaticomimético de la dosis al paciente que se va a tratar. Una cantidad efectiva del fármaco es ordinariamente suministrado a un nivel de dosis de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo de alrededor de 0.2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día y especialmente de alrededor de 0.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se

pueden administrar sobre un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosis óptimas que ha de ser administradas pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que está siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, dará por resultado la necesidad para ajustar dosis.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no deben considerarse ni tienen la intención de limitar en ninguna forma la invención expuesta en las reivindicaciones que se dan más adelante.

A menos que se indique otra cosa, ^1H RMN se realizaron en un aparato Bruker AC-300.

15

EJEMPLO 1

1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[5-(3-trifluorometilfenil)furoilo]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (#58)

A una suspensión de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)furoico (256 mg, 1 mmoles) en DCM (20 ml anhidro) se añadió cloruro de oxálico (165 mg, 1.3 mmoles), seguido por dos gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (292 mg, 1 mmoles)

(preparada de acuerdo con el procedimiento como se describe en WO97/43287, intermediario 7, página 24) y trietilamina (0.4 ml) en DCM (10 ml, anhidro) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso, salmuera (2X), y HCl 1N y salmuera (2X) y secó con MgSO₄. Después de la evaporación del solvente, se obtuvo un sólido blanco.

p.f.: 126-129°C

EM (m/z): 531 (MH⁺);

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.90 (s, 2 H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.83-6.99 (m, 4 H), 7.13-7.34 (m, 4 H), 7.55 (m, 3 H), 7.87 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H);

EJEMPLO 2

9-2-Pirrolidin-1-il)-etil]-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[5-3-trifluorometil-fenil)furoil]-2,3,4-trihidro-1H-β-carbolina (#75)

A una solución de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(3-trifluorometil fenil)furoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-p-carbolina (preparado como en el ejemplo 1) (600 mg, 1.14 mmol) en DMF (15 ml, anhidro) se añadió hidruro de sodio (60%, 105 mg, 2.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió clorhidrato de N-cloroetilpirrolidina (214 mg, 1.26 mmoles) y 15-corona éter-5 (1 gota). La

68

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr, se extinguió con NH_4Cl , se extrajo con acetato de etilo y se secó con MgSO_4 . Después de la evaporación del solvente, el residuo se purificó con cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos = 3:1) para producir un sólido blanco.

5 EM (m/z): 628 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl_3) δ 1.26 (m, 4 H), 2.64 (m, 4 H), 2.89 (m, 2 H), 3.05 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.28 (t, J = 8 Hz, 1 H), 3.59 (t, J = 8 Hz, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 4.58 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 7.02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.15-7.29 (m, 4 H), 7.43 (s, 1 H), 10 7.59 (m, 3 H), 7.89 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H)

La sal de ácido metansulfónico correspondiente se preparó añadiendo 1.0 equivalente de ácido metansulfónico. A una solución del compuesto del título en DCM para obtener el producto para pruebas biológicas. p.f.: 122-124°C.

15

EJEMPLO 3

1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-Il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (#7)]

20 Una solución de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (3.73 g, 12.8 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en WO97/43287, Intermediario 7, página 24) y 2-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidina (1.6 g, 6.4 mmoles) en DMF (50 ml, anhidro) se

calentó a 120°C bajo agitación durante 16 hr. La mezcla de reacción se extinguió con NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera (2X) y se secó con MgSO₄. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo:hexanos = 2:3) dio un sólido blanco.

5 p.f.: 173-175°C

EM (m/z): 507 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.91 (d, J = 9 Hz, 1 H), 3.02 (td, J = 9, 1 Hz, 1 H), 3.39 (td, J = 9, 1 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 5.02 (d, J = 9, 1 Hz, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.87-7.03 (m, 4 H), 7.11-7.17 (m, 3 H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.56 (s, 2 H)

EJEMPLO 4

1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il)-9-dimetilaminoetil-2,3,4-trihidro-1-β-carbolina (#5)

15

Siguiendo el procedimiento delineado en el ejemplo 2, 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (preparado como en el ejemplo 3) (1.0 g, 1.97 mmoles), clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletilamina (0.342 g, 2.37 mmoles), hidruro de sodio (60%, 0.190 g, 4.74 mmoles) y 15-corona éter-5 se hicieron reaccionar para producir el producto como un sólido ligeramente amarillo (después de la cromatografía en columna con gel de sílice, acetato de etilo).

20

EM (m/z): 578 (MH⁺)

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.21 (s, 6 H), 2.22 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 2.89 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 3.03 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 3.35 (td, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.06 (m, 1 H), 4.96 (dd, $J = 13, 4$ Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 6.72 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.85-6.98 (m, 4 H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.58 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.56 (s, 2 H)

EJEMPLO 5

1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-4-oxo-2,3,4,9-

10 tetrahidro-1H- β -carbolina (#157)

1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-4-hidroxi-

2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (#158)

A una mezcla de DDQ (113.5 mg, 0.5 mmoles) y -(3,4-
15 metilenodioxifenil)-2-[(5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-
 β -carbolina (preparado como en el ejemplo 3) (51 mg, 0.1 mmoles) se añadió
un solvente mixto de THF:agua (9:1) a -78°C . La mezcla se agitó a 0°C y se
dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un período de 15 hr. La
cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo = 1:1) dio los
20 derivados -oxo- e -hidroxi respectivamente, como sólidos blancos.

EM (m/z) 521 (MH^+), 519 ($\text{M}-1$)

^1H RMN (CDCl_3) δ 3.90 (d, $J = 18$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 5.43 (d, $J = 18$ Hz, 1 H), 5.84 (s, 2 H), 6.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.71 (d,

$J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.88-7.00 (m, 4 H), 7.29-7.43 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 8.51 (s, 2 H); 9.55 (s, 1 H)

EM (m/z) 523 (MH^+), 521 ($M-1$)

^1H RMN ($CDCl_3$) δ 3.30 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.69 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H),
 5 3.92 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 5.97 (s, 2 H), 6.11 (s, 1 H), 6.71 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H),
 6.93-7.05 (m, 4 H), 7.18 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.23 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.40 (t, $J =$
 6 Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.82 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), 8.43 (s, 2 H);
 9.15 (s, 1 H)

10

EJEMPLO 6

1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (#169)

A. **1-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-[3-(fluorenilmetiloxicarbonil) tio-**
 15 **carbamoil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina**

Una mezcla de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -
 carbolina (2.66 g, 9.08 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento
 que se describe WO97/43287, Intermediario 7, página 24) y Fmoc-
 isotiocianato (2.82 g, 10.14 mmoles) se disolvió en diclorometano seco (50
 20 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y después
 se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía instantánea (0-10%
 de metanol en diclorometano) dio la tiourea protegida como un sólido amarillo
 pálido.

EM (m/z): 574 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.86 (dd, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 1 H), 3.09 (dt, *J* = 17.1, 6.9 Hz, 1 H), 3.56 (dt, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 1 H), 4.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.43-4.53 (m, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 6.70 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6.90 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (br s, 1 H), 7.11-7.78 (serie de m, 17 H)

B. 1-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-(tiocarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

Una solución de la tiourea protegida de la parte A (4.78 g, 8.33 mmoles) en 20% (v/v) de piperidina en metanol se calentó a reflujo durante 5 hr. La mezcla se concentró bajo vacío para producir un residuo crudo que se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% de metanol en diclorometano) para producir un sólido amarillo..

EM (m/z): 352 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.69-2.87 (serie de m, 2 H), 3.16-3.19 (m, 1 H), 4.24 (br s, 1 H), 6.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 2 H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.00-7.11 (serie de m, 3 H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (brs, 3 H), 11.06 (s, 1 H)

C. 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (#169)

A una solución de la tiourea de la parte B (223 mg, 0.63 mmoles) en una mezcla de 1:1 de dioxano:etanol (5 ml) se añadió 4-metoxifenil-2'-

bromoacetofenona (175 mg, 0.76 mmoles) y trietilamina (0.40 ml). La mezcla se calentó hasta 70°C durante 3 hr, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se purificó con cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% metanol en diclorometano) para producir un sólido
 5 incoloro.

EM (m/z): 482 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.86-2.3.07 (serie de m, 2 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.91-4.02 (m, 1 H), 5.99 (d, J = 3.3 Hz, 2 H), 6.58 (8, 1 H), 6.80-7.11 (serie de m, 8 H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1 H),
 10 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 10.93 (s, 1 H)

EJEMPLO 7

1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[4-feniltiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (#170)

15

A. 1-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-[3-(fluorenilmetiloxicarbonil)-tio-carbamoil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

Una mezcla de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (2.66 g, 9.08 mmoles) (preparado de acuerdo con el procedimiento
 20 que se describe WO97/43287, Intermediario 7, página 24) y Fmoc-isotiocianato (2.82 g, 10.14 mmoles) se disolvió en diclorometano seco (50 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y después se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía instantánea (0-10%

de metanol en diclorometano) dio la tiourea protegida como un sólido amarillo pálido.

EM (m/z): 574 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.86 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1 H), 3.09 (dt, J = 17.1, 6.9 Hz, 1 H), 3.56 (dt, J = 12.9, 5.1 Hz, 1 H), 4.19 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.43-4.53 (m, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (br d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (br s, 1 H), 7.11-7.78 (serie de m, 17 H)

B. 1-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-(tiocarbamoil)-2,3,4,9-tetrahidro-

10 1H-β- carbolina

Una solución de la tiourea protegida de la parte A (4.78 g, 8.33 mmoles) en 20% (v/v) de piperidina en metanol se calentó a reflujo durante 5 hr. La mezcla se concentró bajo vacío para producir un residuo crudo que se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% de metanol en diclorometano) para producir un sólido amarillo.

EM (m/z): 352 (MH⁺)

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.69-2.87 (serie de m, 2 H), 3.16-3.19 (m, 1 H), 4.24 (br s, 1 H), 6.00 (d, J = 3.3 Hz, 2 H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00-7.11 (serie de m, 3 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.74 (brs, 3 H), 11.06 (s, 1 H)

C. 1-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-[4-feniltiazol-2il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (#170)

A una solución de la tiourea de la parte B (227 mg, 0.65 mmoles) se añadió β-bromoacetofenona (159 mg, 0.80 mmoles) y trietilamina (0.40 ml).
 5 Esta mezcla se calentó hasta 70°C durante 3 hr, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se purificó con cromatografía instantánea (SiO₂, 0-10% de metanol en diclorometano) para producir un sólido amarillo pálido.

EM (m/z): 452 (MH⁺)

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.87-2.3.06 (serie de m, 2 H), 3.63-3.73 (m, 1 H), 3.93- 3.99 (m, 1 H), 5.99 (d, J = 3.3 Hz, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.81-7.11 (serie de m, 5 H), 7.25-7.69 (serie de m, 6 H), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 10.95 (s, 1 H)

EJEMPLO 8

15 **1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2-[5-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (#190)**

2-(5-bromo-2-pirimidinil)-1-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (0.45 g, 1.00 mmoles), 1,2-dimetil-1H-imidazol (0.18
 20 g, 1.87 mmoles), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.05 mmoles), PPh₃ (26 mg, 0.1 mmoles) y K₂CO₃ (0.28 g, 2 mmoles) se agitaron en 3.5 ml de DMF a 140°C durante 14 horas. La mezcla se vació en una solución acuosa al 10% de NaOH (50 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50 ml) y se secó sobre

Na₂SO₄. La purificación por CCD preparativa dio el producto del título como un polvo amarillo.

¹H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.35 (m, 1 H), 4.52 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz), 4.91 (m, 1 H), 6.68 - 7.61 (m, 10 H)

EM (m/z) 463 (MH⁺), 461 (MH⁻).

EJEMPLO 9

2-[2,3'-Bipiridinil-6'-il-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-

10

β-carbolina (#191)

A: 2-(5-Bromo-piridin-2-il)-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

1-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina
 15 (11.6 g, 40 mmoles), 2, 5-dibromopiridina (10.42 g, 44 mmoles), Pd₂dba₃ (1.465 g, 1.6 mmoles), dppp (1.32 g, 3.2 mmoles) y NaOtBu (5.38 g, 56 mmoles) se agitaron en 60 ml de DMF a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite con CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se concentró después, la mezcla cruda se cargó después en una
 20 columna Foxy (110 g gel de sílice) y se eluyó con acetato de etilo/hexano (3:7). El producto se cristalizó en tubos de ensayo. El producto se concentró y después se recristalizó a partir de THF para obtener el producto como cristales amarillos.

^1H RMN 400 MHz (THF- d_8) δ 0.91 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H), 1.25 (t, 2H, $J = 9.5$ Hz), 1.60 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.60 (t, 2H, $J = 9.5$ Hz), 4.75 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 5.02 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 5.10 -5.28 (m, 4H), 5.380 (m, 2H), 5.58 (m, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H)

5 EM (m/z) 446, 448 (MH^+), 444, 446 (MH^-).

B: 2-[2,3']Bipiridinil-6'-il-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

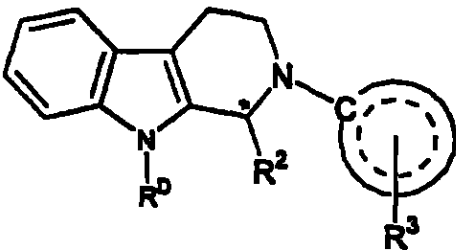
El producto del paso A anterior, (0.4 g, 0.896 mmoles), 2-
10 tributilestananil-piridina (0.8 g, 2.17 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.12 g, 0.104 mmoles) se agitaron en 1,4-dioxano (5 ml) a 88°C durante 24 hr. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite con CH_2Cl_2 y después se concentró a un volumen pequeño. La CCD preparativa (3:7 de acetato de etilo/hexano; después 5% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el producto como un sólido
15 amarillo.

^1H RMN (CDCl_3) δ 2.82 (m, 1 H), 3.10 (m, 3H), 3.58 (m, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.53 (t, 2H, $J = 9.5$ Hz), 6.71 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz)

EM (m/z) 445, (MH^+), 443 (MH^-)

20 Siguiendo los procedimientos que aquí se describen, se prepararon los compuestos como se listan en los cuadros 1-6.

CUADRO 1



5

10

15

20

Com- puest o No.	R ^D	R ²	C	R ³
1	H	3,4-metileno- dioxifenilo	-	-
2	Dimetil- aminoetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	2-benzotiazolilo	-
3		3,4-metileno- dioxifenilo	2-benzotiazolilo	-
4	Dimetil- aminoetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(4-clorofenilo
5	Dimetil- aminoetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxi- fenilo
6	Dimetil- aminoetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo
7	H	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxi- fenilo
8	H	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(2-nitro-4-metil- sulfonil)fenilo)
9	H	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo
10	H	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(4-clorofenilo)
148	2-(N-pirro- lidinil)etilo	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo
150	2-benzoxa- zolilo	3,4-metileno- dioxifenilo	2-benzoxazolilo	-
151	H	3,4-metileno- dioxifenilo	2-benzoxazolilo	-
153	H	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(2-piridilo)
154	2-(N-pirroli- dinil)etilo	3,4-metileno- dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(2-nitro-4- metilsulfoniifenilo

5	155		3,4-metileno-dioxifenilo	2-bezoxazolilo	-
	156	Dimetil-aminoetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(2-piridilo)
	161	Dimetil-aminoetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(4-metilfenilo)
	166	Dimetil-aminoetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(4-metilfenilo)
	167	H	3,4-dimetoxi-fenilo	2-pirimidinilo	5-(3-dimetoxi-fenilo)
10	168	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	-
	169	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-tiazolilo	4-(4-metoxifenilo)
	170	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-tiazolilo	4-fenilo
	172	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-benzimida-zolilo	-
	173	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	-
15	174	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)
	175	H	3,4-metileno-dioxifenilo		5-(3,4-dimetoxi-fenilo)
	176	H	R-3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxi-fenilo)
	177	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(4-hidroxifenilo)
	178	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(4-[2-(N-pirrolidinil)etoxi]-fenilo)
20	179	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-bromo
	180	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(4-(2-(4-morfolinil)-etoxi)fenilo)
	181	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(4-(2-(dimetil-amino)etoxi)-fenilo)
	182	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(2-piridilo)
	183	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(2-piridilo)

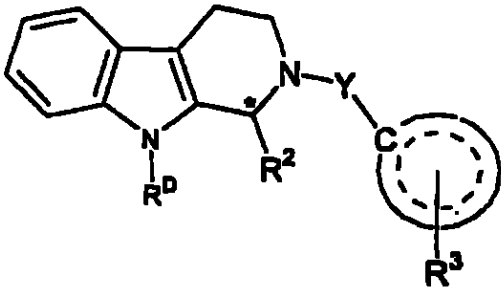
5

10

184	H	6-(2,3-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo)	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)
185	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(2-piridilo)
186	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-bromo
187	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(2-piridilo)
188	H	6-(2,3-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo)	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)
189	H	3,4-metileno-dioxifenilo	2-pirimidinilo	5-(2-piridilo)
190	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-pirimidinilo	5-(2-dimetil-3H-imidazol-4-ilo)
191	H	5-(2,3-dihidro)-benzofurilo	2-piridilo	5-(2-piridilo)

CUADRO 2

15



20

Com-puesto No.	R ^D	R ²	Y		R ³
11	H	3,4-metileno-dioxifenilo	CH ₂	2-furilo	5-(3-cloro-5-trifluorometil-fenilo)
12	H	3,4-metileno-dioxifenilo	CH ₂	2-furilo	5-(3-trifluoro-metilfenilo)
13	dimetil-aminoetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-benzo(b)-furilo	5-nitro

5	14	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-benzo(b)-furilo	5-nitro
	15	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-benzo(b)-furilo	6-metoxi
	16	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-benzo(b)-furilo	-
	17	dimetil-aminoetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-benzo(b)-tienilo	-
	18	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-benzo(b)-tienilo	-
10	19	2-(3-nitro-fenil)-5-furilcarbonylo	3,4-difluorometilenodioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
	20	2-(3-trifluorometilfenil)-5-furilcarbonylo	3,4-difluorometileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	21	H	3,4-difluorometileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
	22	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	23	2-metoxi-carbonil-etilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
15	24	2-metoxi-carbonil-metilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
	25	2-metoxi-carbonil-metilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	26	2-piridil-metilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	27	4-cloro-n-butilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	28	4-morfoliniletilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
20	29	Carboxi-etilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	30	Carboxi-metilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)

5	31	Carboxi- metilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	33	Dietilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	34	Dimetilami- nobutilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	35	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	36	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5- <i>t</i> -butilo
10	37	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(4-nitrofenilo)
	38	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
	39	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-cloro- fenilo)
	40	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitro-4- clorofenilo)
	41	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitrofenilo)
15	42	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitro-4- metilfenilo)
	43	Dimetilami- noetilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-cloro-5- trifluorometilo)
	44	Dimetilami- nopropilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	74	4-piridil- metilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	75	Pirrolidinil- etilo	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
20	45	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(4-amino- fenilo)
	46	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(4-cloro- fenilo)
	47	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitro-4- clorofenilo)
	48	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-[4-(3- carboxi)-n- propilcarbonila minofenilo]
	49	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(4-acetil- aminofenilo)
	50	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(4-nitrofenilo)

5	51	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitro-4-clorofenilo)
	52	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-[4-(3-carboxi)-n-propilcarbonil-aminofenilo]
	53	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitro-4-metilfenilo)
	54	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
	55	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-acetil-aminofenilo)
10	56	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitrofenilo)
	57	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-cloro-5-trifluorometilfenilo)
	58	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	59	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-amino-fenilo)
	60	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-[4-(4-hidroxi-n-butil)-aminofenilo]
15	61	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-[2-(dimetil-amino)metil-carbonilamino-fenilo]
	62	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-trifluorometilo
	63	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-bromo
	64	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-nitro
	65	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-t-butilo
20	66	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(2-nitro-4-clorofenilo)
	78	H	3-piridilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	79	H	4-clorofenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometilfenilo)
	80	H	4-cianofenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)

5	81	H	4-cianofenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	82	H	4-dimetil- aminofenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	83	H	4-dimetil- aminofenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
	84	H	4-nitrofenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	85	H	4-nitrofenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
10	86	H	4-piridilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
	87	H	4-piridilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	88	H	Fenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro- metilfenilo)
	89	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-tiazolilo	4-metil-5-(4- trifluorometil- fenilo)
	90	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-tienilo	4-fenil-5- trifluorometilo
15	91	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-tienilo	5-(4- clorofenilo)
	92	H	3,4-dimetil- fenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	93	H	3,4-dicloro- fenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	94	H	3,4- dimetoxifenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	95	H	3,4-dimetil- fenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
20	96	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	97	H	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	5-(3-piridilo)
	98	H	3-trifluoro- metil-4- clorofenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	99	H	4-cianofenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	100	H	4-metoxi- carbonilfenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	101	H	4-metoxifenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo
	102	H	4-nitrofenilo	C(O)	3-(1,2,5- triazolilo)	1-fenil-4-metilo

5	103	Dimetil-aminoetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	3-furilo	2-metil-5-(4-clorofenilo)
	104	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	3-furilo	2-metil-5-fenilo
	105	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	3-furilo	2-trifluorometil-5-(4-clorofenilo)
	106	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	3-pirazolilo	1-fenil-5-metilo
	107	H	4-[N-(3-dimetilamino)-n-propoxi]-fenilo	C(O)	3-pirazolilo	1-fenil-5-metilo
10	108	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	3-piridilo	6-cloro
	109	H	3,4-diclorofenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	110	H	3,4-dimetoxifenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	111	H	3,4-dimetilfenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	112	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
15	113	H	3,5-dimetilfenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	114	H	3-trifluorometil-4-clorofenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	115	H	4-cianofenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	116	H	4-metoxi-carbonilfenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	117	H	4-metoxifenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
20	118	H	4-nitrofenilo	C(O)	4-isoxazolilo	3-fenil-5-metilo
	119	H	3,4-dimetilfenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	120	H	3,4-diclorofenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	121	H	3,4-dimetoxifenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	122	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-n-propilo
	123	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	124	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-(4-clorofenil)-5-trifluorometilo

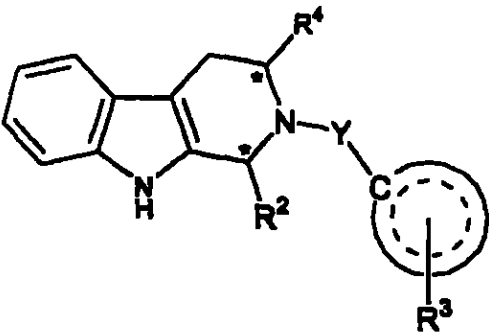
5	125	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-(4-nitrofenil)-5-trifluorometilo
	126	H	3,5-dimetil-fenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	127	H	3-trifluorometil-4-clorofenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	128	H	4-cianofenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	129	H	4-metoxi-carbonilfenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
10	130	H	4-metoxifenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	131	H	4-nitrofenilo	C(O)	4-pirazolilo	1-fenil-5-trifluorometilo
	132	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	4-tiazolilo	2-(4-pirazinilo)
	133	H	3,4-dicloro-fenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	134	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
15	135	H	3,4-dimetil-fenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	136	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	137	H	3,5-dimetil-fenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	138	H	3-trifluorometil-4-clorofenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	139	H	4-cianofenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
20	140	H	4-metoxi-carbonilfenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	141	H	4-metoxifenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	142	H	4-nitrofenilo	C(O)	5-pirazolilo	1-benzil-3-t-butilo
	143	Dimetil-aminoetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	Naftilo	-
	144	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	Naftilo	-
	145	H	3,4-metileno-dioxifenilo	SO ₂	2-tienilo	5-fenilsulfonilo

5

146	H	3,4-metileno-dioxifenilo	SO ₂	2-tienilo	3-fenilsulfonilo
147	Dimetilami-noetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-benzofurilo	-
149	H	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-fenilo
152	Dimetilami-noetilo	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-fenilo
185	H	3,4-metileno-dioxifenilo	CH ₂	Fenilo	-

CUADRO 3

10



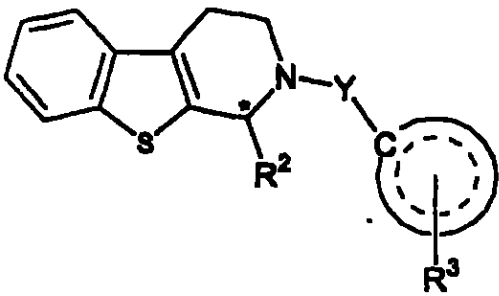
15

20

Com-puesto No.	R ²	R ⁴	Y		R ³
67	3,4-metileno-dioxifenilo	Carboxi	C(O)	2-furilo	5-(3-nitro-fenilo)
68	3,4-metileno-dioxifenilo	2-(dimetil-amino)etoxi-carbonilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitro-fenilo)
69	3,4-metileno-dioxifenilo	2-(dimetil-amino)etilamino-carbonilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro-metilfenilo)
70	3,4-metileno-dioxifenilo	Carboxi	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro-metilfenilo)
71	3,4-metileno-dioxifenilo	Metoxicarbonilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro-metilfenilo)
72	3,4-metileno-dioxifenilo	Metoxicarbonilo	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluoro-metilfenilo)
73	3,4-metileno-dioxifenilo	Metoxicarbonilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)

86

CUADRO 4

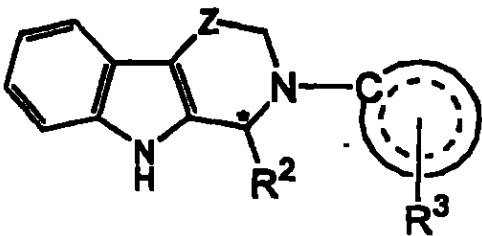


5

10

Com- puesto No.	R ²	Y		R ³
76	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)
77	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-furilo	5-(4-clorofenilo)

CUADRO 5



15

20

Com- puesto No.	R ²	Z		R ³
157	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxifenilo)
158	3,4-metileno- dioxifenilo	CHOH	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxifenilo)
159	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-pirimidinilo	5-(4-metilfenilo)
160	3,4-metileno- dioxifenilo	CHOH	2-pirimidinilo	5-(4-metilfenilo)
162	3,4-metileno- dioxifenilo	C(O)	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)

163	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)
164	3,4-metileno-dioxifenilo	CHOH	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)
165	3,4-metileno-dioxifenilo	C(O)	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)

5

EJEMPLO 10

Prueba in vitro

Prueba de nucleotide fosfodiesterasa (PDE) ciclica

Aislamiento de PDEV

10

Se aisló PDEV de tejidos de conejo y humano de acuerdo con el protocolo descrito por Boolell et al. (*Boolell, M., Allen, M. J., Ballard, S. A., Gelfo-Attee, S., Muirhead, G. J., Nay/or, A. M., Osterloh, I. H., y Gingell, C*) en *International Journal of Impotence Research* 19968, 47-52 con modificaciones menores.

15

En breve, los tejidos de conejo y humano se homogenizaron en una solución reguladora de pH enfriada con hielo que contenía 20 mM de HEPES (pH 7.2), 0.25 M de sacarosa, 1 mM de EDTA, y 1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF). Los homogenados se centrifugaron a 1 00,000 g durante 60 minutos a 4°C. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 0.2

20

µM y se cargó en una columna de intercambio de aniones de Pharmacia Mono Q (volumen de lecho de 1 ml) que se equilibró con 20 mM de HEPES, 1 mM de EDTA y 0.5 mM de PMSF. Después de lavar las proteínas no ligadas, las enzimas se eluyeron con un gradiente lineal de 100-600 mM de NaCl en el

90/90

mismo regulador de pH (35 a 50 ml del total, dependiendo del tejido. Las enzimas del músculo esquelético, cuerpo cavernoso, retina, corazón y plaquetas se fluyeron con 35, 40, 45, 50, y 50 ml respectivamente.) La columna se corrió a una velocidad de flujo de 1 ml/min y se recogieron 5 fracciones de 1 ml. Las fracciones que contenían varias actividades de PDE se depositaron por separado y se usaron en estudios posteriores.

Medición de la inhibición de PDEV

La prueba de PDE se llevó a cabo como se describe en 10 Thompson y Appleman in *Biochemistry* 1971 10, 311-316 con modificaciones menores, como se indica a continuación.

Las pruebas se adaptaron a un formato de 96 pozos. La enzima se probó en 5 mM de $MgCl_2$, 15 mM de Tris HCl (pH 7.4), 0.5 de mg/ml de albúmina de suero de bovino, 1 μM de GMPc o AMPc, 0.1 μCi [^3H]-GMPc o 15 [^3H]-AMPc, y 2-10 μl de elución de columna. El volumen total de la prueba fue de 100 μl . La mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 30 minutos. La reacción se detuvo hirviendo durante 1 minutos y después se enfrió sobre hielo. Los 5'mononucleótidos resultantes [^3H] se convirtieron a [^3H]-nucleósidos invariables añadiendo 25 μl 1 mg/ml de veneno de serpiente 20 (*Ophiophagus hannah*) e incubando a 30°C durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 1 ml de suspensión de resina Bio-Rad AG1-X2 (1:3). Todos los nucleótidos cargados fueron ligados por resina y sólo los [^3H]-nucleósidos invariables permanecieron en el sobrenadante después de

centrifugar. Una alícuota de 200 μ l se tomó y se contó por escintilación de líquidos. La actividad de PDE se expresó como pmol de nucleótido cíclico hidrolizado/min/ml de preparación de enzima.

Estudios de inhibidor se llevaron a cabo en regulador de pH de prueba con una concentración final de 10% de DMSO. Bajo estas condiciones, la hidrólisis del producto incrementó con el tiempo y y la concentración de la enzima de una manera lineal.

EJEMPLO 11

Determinación in vitro de K_i para inhibidores de fosfodiesterasa

La prueba se adaptó a un formato de 96 pozos. La fosfodiesterasa se probó a 5 mM de $MgCl_2$, 15 mM de Tris HCl (pH 7.4), 0.5 mg/ml de albúmina de suero de bovino, 30 nM 3H-GMPc y el compuesto de prueba a varias concentraciones. La cantidad de enzima usada para cada reacción fue tal que menos de 15% del sustrato inicial se convirtió durante el período de prueba. Para todas las mediciones, el compuesto de prueba se disolvió y se diluyó en DMSO al 100% (2% de DMSO en la prueba). El volumen total de la prueba fue de 100 μ l. La mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 90 minutos. La reacción se detuvo hirviendo durante 1 minutos y después se enfrió inmediatamente transfiriéndose a un baño de hielo. A cada pozo se añadió 25 μ l 1 mg/ml de veneno de serpiente (*Ophiophagus hannah*) y la mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 10 minutos. La reacción se

detuvo mediante la adición de 1 ml de suspensión de resina Bio-Rad AG1-X2 (1:3). Una alícuota de 200 µl se tomó y se contó por escintilación de líquidos. El % de inhibición de la conversión máxima de sustrato (por la enzima en ausencia de inhibidor) se calculó para cada concentración del compuesto de prueba. Usando análisis de regresión no lineal GraphPad Prism's (respuesta a la dosis sigmoidal), el % de inhibición vs log de la concentración del compuesto de prueba se graficó para determinar la CI_{50} . Bajo condiciones en las que la concentración del sustrato (K_m de la enzima (K_m = concentración del sustrato a la cual se logra la mitad de la velocidad máxima de la enzima), KI es equivalente al valor de CI_{50} .

El espectro de masa y la actividad inhibidora de PDEV para compuestos representativos de la presente invención se describen en los cuadros 6-7. Los datos inhibidores se presentan ya sea como la CI_{50} (µM), como un por ciento de inhibición a una concentración dada del compuesto de prueba o como un valor de K_i .

CUADRO 6

Compuesto No.	PM	EM (M+1)	% de inhibición @ 10µM (conejo)
1	288.30	289	67
2	496.63	497	43
3	425.51	426	84
4	552.08	553	94
5	577.68	578	
6	547.66	548	95
7	506.56	507	91

5	8	569.60	580	89
	9	476.53	477	80
	10	480.95	481	79
	11	550.96	551	53
	12	516.52	517	76
	13	552.58	553	94
	14	481.46	482	88
	15	466.49	467	90
	16	436.47	437	88
	17	523.65	524	88
10	18	452.53	453	87
	19	758.64	759	15
	20	804.64	805	4
	21	543.48	544	32
	22	566.48	567	16
	23	616.59	617	30
	24	579.56	580	40
	25	602.56	603	20
	26	621.61	622	88
	27	621.05	622	56
15	28	643.66	644	94
	29	602.56	601* (M-1) No M+1 ion	79
	30	565.54	564	93
	31	588.54	587* (M-1) no M+1 ion	75
	32	629.68	630	88
	33	629.68	630	63
	34	629.68	630	67
	35	601.62	602	98
	36	513.63	514	97
20	37	578.62	579	95
	38	578.62	579	91
	39	568.07	569	93
	40	613.07	614	78
	41	578.62	579	93
	42	592.65	593	89
	43	636.07	637	22
	44	615.65	616	65
	45	477.52	478	
	46	496.95	497	
25	47	541.94	542	83
	48	577.59	578	60
	49	519.55	520	60

	50	507.50	508	76
	51	541.94	542	
	52	577.59	578	76
	53	521.53	522	85
	54	507.50	508	81
	55	519.55	520	70
	56	507.50	508	
5	57	564.95	565	76
	58	530.50	531	
	59	477.52	478	92
	60	549.62	550	89
	61	562.62	563	90
	62	454.40	455	86
	63	465.30	465	78
	64	431.40	432	83
	65	442.51	443	66
	66	541.94	542	23
10	67	550.50	549* (M-1) No M+1 ion	50
	68	622.63	623	35
	69	644.65	645	21
	70	574.51	573	46
	71	588.54	587* (M-1) No M+1 ion	21
	72	588.54	587* (M-1) No M+1 ion	15
	73	565.54	564* (M-1) No M+1 ion	20
15	74	621.61	622	84
	75	627.66	628	
	76	524.55	525	27
	77	514.00	515	58
	78	487.48	488	35
	79	520.94	521	37
	80	488.50	489	27
	81	511.50	510* (M-1) No M+1 ion	18
20	82	529.56	530	13
	83	506.56	507	27
	84	531.49	532	20
	85	508.49	509	26
	86	464.48	465	69
	87	487.48	488	34
	88	486.49	487	49

5

10

15

20

89	561.58	562	
90	546.57	547	69
91	513.01	514	82
92	461.57	462	39
93	502.40	503	44
94	493.56	494	19
95	461.57	462	13
96	477.52	478	57
97	480.55	481	71
98	535.95	536	38
99	458.52	459	40
100	491.55	492	24
101	463.54	464	48
102	478.51	479	40
103	510.97	511	55
104	478.53	477	72
105	564.95	565	40
106	476.53	477	70
107	533.67	534	15
108	431.88	432	48
109	502.40	503	31
110	493.56	494	32
111	461.56	462	35
112	477.52	478	33
113	461.56	462	29
114	535.95	536	27
115	458.52	459	30
116	491.54	492	32
117	463.53	464	32
118	478.51	479	28
119	514.55	515	28
120	555.39	556	18
121	546.55	547	10
122	504.59	505	65
123	530.50	531	56
124	564.95	565	53
125	575.50	576	54
126	514.55	515	12
127	588.94	589	13
128	511.51	512	11
129	544.53	545	46
130	516.52	517	45
131	531.49	532	12
132	480.55	481	76

5

133	557.52	556	1
134	548.68	547	5
135	516.69	517	8
136	532.64	533	18
137	516.69	517	-3
138	591.07	592	13
139	513.64	514	-9
140	546.67	547	8
141	518.66	519	11
142	533.63	534	-5
143	517.63	518	60
144	446.50	447	76
145	578.69	579* (M-1) No M+1 ion	43
146	578.69	579	35

10

CUADRO 7

15

20

Compuesto No.	PM	EM (M+1)	Cl ₅₀ (μM)	% de inhibición @ 10μM (conejo)
147	507.59	508	5.2	52
148	573.69	574	4.4	66
149	462.50	463	0.75	80
150	526.55	527		4
151	409.44	410	0.13	95
152	533.63	534	1.2	80
153	447.50	448	0.12	95
154	666.76	667	0.11	97
155	480.56	481	9.2	57
156	518.62	519	0.0075	
157	520.54	521	0.0087 ^a	
158	522.56	523		49
159	474.52	475	0.024	
160	476.53	477	8.95	
161	460.54	461	0.789	
162	490.52	491	0.024 ^a	
164	492.53	493		82
166	628.73	629		58
167	522.60	523	1.49	
168	370.41	371	2.15 ^a	
169	481.57	482	0.042	

5

10

170	451.55	452	0.049	
172	408.48	409		44 ^a
174	474.56	475	0.150 ^a	
175	506.56	507	0.214	
176	506.56	507	0.056	
178	557.70	558		37
179	449.31	450	1.58	
180	573.69	574		40
182	445.52	446	0.058	
183	447.50	448	0.122 ^a	
184			0.640 ^a	
185		446		200.40 ^a
186		448		240.10 ^a
187		446		49.79 ^a
188		491		642.69 ^a
189		448		121.60 ^a
190		463		Ki = 14.21 nM
191		443		Ki = 0.69 nM

^aCompuestos probados usando tejido humano.

EJEMPLO 12

Pruebas *in vivo*

15

Siguiendo el procedimiento descrito por Carter et al., (Carter, A. J., Ballard, S. A., y Naylor, A. M.) en The Journal of Urology 1998, 160, 242-246, los compuestos de la presente invención se prueban para eficacia *in vivo*.

20

EJEMPLO 13

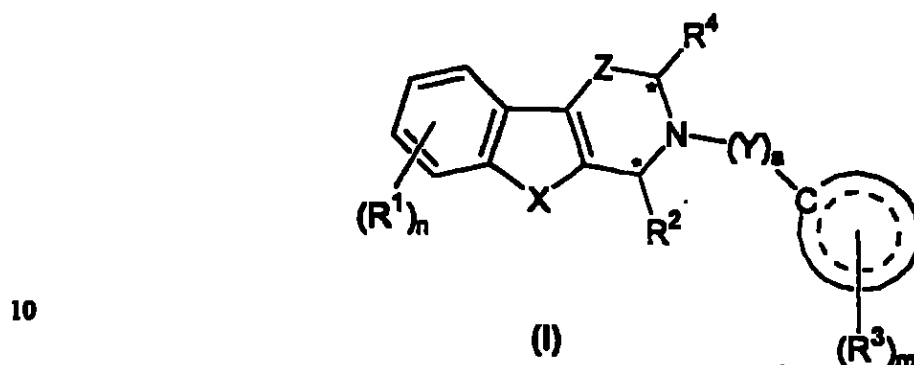
Como una modalidad específica de una composición oral, 100 mg del compuesto del ejemplo 7 se formula con suficiente lactosa finamente

dividida para proveer una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos provistos para fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que están dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R^1 se selecciona independiente del grupo que consiste de halógeno, nitro, hidroxí, alquilo de C^1-C^8 , alcoxi de C^1-C^8 , $-NH_2$, $-NHR^A$, $-N(R^A)_2$, $-O-R^A$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^A$, $-C(O)N(R^A)_2$, $-NC(O)-R^A$, $-SO_2NHR^A$, $-SO_2N(R^A)_2$, fenilo, (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_8 , arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), aralquilo de C_1-C_8 , (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno; hidroxí, nitro, ciano, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alcoxycarbonilo de C_1-C_8 , carboxi-alquilo de C_1-C_8 , alquilsulfonilo de C_1-C_8 , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, acetilamino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino-alcoxi de C_1-

15

20

C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilo-alquilo de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoacetilamino, carboxi-alquilcarbonilamino de C_1-C_8 , hidroxialquilamino de C_1-C_8 , NHR^A , $N(R^A)_2$ y heterocicloalquilo-alcoxi de C_1-C_8 ; n es un entero de 0 a 4; X se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^D ; en
5 donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, $-OR^A$, alquilo de C_1-C_8 (en donde el alquilo es opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, carboxi, amino, alquilamino de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)amino, alcóxicarbonilo de C_1-C_8 , heteroarilo o heterocicloalquilo), heteroarilo y heteroarilcarbonilo (en donde
10 el heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido con fenilo o con fenilo sustituido, en donde los sustituyentes fenilo son uno a tres R^B); R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_5-C_{10} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^C), arilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B) y heterocicloalquilo
15 (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B); en donde cada R^C se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$; Z se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $CHOH$ y $C(O)$; siempre que cuando Z es $CHOH$ o $C(O)$, entonces X es NH ; R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, carboxi,
20 alquilcarbonilo de C_1-C_8 , alcóxicarbonilo de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_8)aminoalcóxicarbonilo, di(alquilo de C_1-C_8)amino-alquilamino carbonilo de C_1-C_8 y $-COR^F$; en donde R^F se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_8 , NH_2 , NHR^A , NR^{A2} , -alquilo de $C_1-C_8-NH_2$, -alquilo de $C_1-C_8-NHR^A$,

alquilo de $C_1-C_8-NR^A_2$ y NH-alquilo de $C_1-C_8-NR^A_2$; a es un entero de 0 a 1; Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $\dot{C}(O)$, $C(O)O$, $C(O)-NH$ y SO_2 ;



- 5 se selecciona del grupo que consiste de naftilo, heteroarilo y heterocicloalquilo; m es un entero de 0 a 2; R^3 se selecciona independiente del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), fenilsulfonilo, naftilo, aralquilo de C_1-C^B , heteroarilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^B), NH_2 , NHR^A y $N(R^A)_2$; siempre que cuando
- 10



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

- 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 0; X se selecciona de S o NRD, en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno-alquilo de C_1-C_8 , di(alquilo de C_1-C_4)amino-alquilo de C_1-C_8 , heteroarilo, heteroarilo-alquilo de C_1-C_4 , heterocicloalquilo-alquilo de C_1-C_4 , carboxi-alquilo de C_1-C_4 , alcoxycarbonilo de C_1-C_4 -alquilo de C_1-C_4 y heteroarilcarbonilo; en donde el heteroarilo es opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes en el fenilo son uno o dos independientemente seleccionado
- 20

de R^B ; en donde cada R^B es independientemente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , trifluorometilo, trifluorometoxi, amino y di(alquilo de C_1-C_4)amino; R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioxifenilo 3-4(difluoro)metilenodioxifenilo, 2,3-
 5 dihidrobenzorulo, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, piridilo, fenilo y fenilo sustituido; en donde los sustituyentes fenilo son uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , trifluorometilo, ciano, nitro, alcoxicarbonilo de C_1-C_4 , di(alquilo de C_1-C_4)amino o di(alquilo de C_1-C_4)amino-alcoxi de C_1-C_4 ; R^4 se selecciona del
 10 grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, alcoxicarbonilo de C_1-C_4 , di(alquilo de C_1-C_4)amino-alcovicarbonilo de C_1-C_4 y di(alquilo de C_1-C_4)amino-alkilaminocarbonilo de C_1-C_4 ; Y se selecciona del grupo que consiste de $C(O)$, SO_2 y CH_2 ;



se selecciona del grupo que consiste de naftilo y heteroarilo; R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , trifluorometilo, aralquilo de C_1-C_4 , pirazinilo, piridilo, piridilo halógeno sustituido, imidazolilo dimetilo- sustituido, fenilo, fenilsulfonilo y fenilo
 20 sustituido; en donde los sustituyentes en el fenilo son uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, acetilamino, alkilsulfonilo de C_1-C_4 , carboxi-alkilcarbonilamino de C_1-C_4 , hidrox-

alquilamino de C₁-C₄, di(alquilo de C₁-C₄)amino-alcoxi de C₁-C₄, di(alquilo de C₁-C₄)aminoacetilamino o heterocicloalquilo-alcoxi de C₁-C₄; siempre que cuando



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2
 10 caracterizado además porque X se selecciona de S o NR^D, en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo, di(metilo)amino-n-propilo, di(etilo)aminoetilo, di(etilo)amino-n-butilo, N-pirrolidiniletilo, N-morfolidiniletilo, 2-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 5-(4-metilfenilo)-2-pirimidinilko, carboximetilo, carboxietilo, 4-cloro-n-butilo, 2-(5-(3-
 15 trifluorometilfenilo)furilo)carbonilko, 2-(5-(3-nitrofenilko)furilo)carbonilo, metoxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo y 2-benzoxazolilo; R² se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 3,4-metilenodioxisfenilo, 3,4-(difluoro)metilenoendioxisfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]dioxin-6-ilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,4-
 20 dimetoxifenilo, 3-trifluorometilo-4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-(dimetilamino)fenilo y 4-(N-(3-dimetilamino)-n-propoxi)fenilo; R⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, dimetilaminoetoxycarbonilo, dimetilaminoetilaminocarbonilo

y metoxycarbonilo;



- 5 se selecciona del grupo que consiste de naftilo, 2-pirimidinilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-benzorurilo, 2-tienilo, 2-benzotienilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-tiazolilo, 2-tiazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 3-(1,2,5-tiazolilo), 4-isoxazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo; R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de cloro, bormo, metilo, n-propilo,
- 10 t-butilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, fenilo, bencilo, fenilsulfonilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 5-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-nitro-4-clorofenilo, 2-nitro-4-metilfenilo, 2-nitro-4-metisulfonilfenilo, 3-acetilaminofenilo,
- 15 4-acetilaminofenilo, 4-(3-carboxi-n-prpilo)carboniaminofenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-(4-hidroxi-n-butilo)aminofenilo, 2-(dimetilamino)acetilaminofenilko, 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo, 4-pirazinilo, 2,3-dimetil-3H-imidazolilo, 2-piridilo y 3-piridilo; siempre que cuando



20

es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es un entero de 1 a 2; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque X es NR^D en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo, 4-piridilmetilo, 2-piridilmetilo, N-morfoliniletilo, carboxietilo, carboximetilo, di(etilo)aminoetilo, N-pirrolidiniletilo y 5-(4-metilfenilo)-2-pirimidinilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo y 2,3-dihidrobenczo-[1-4]-dioxin-6-ilo; R^4 es hidrógeno; Y se selecciona del grupo que consiste de C(O) y CH_2 ;



se selecciona del grupo que consiste de naftilo, 2-pirimidinilo, 2-furilo, 2-benzofurilo, 2-tienilo, 2-benzotienilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 2-piridilo; m es un entero de 0 a 1; R^3 se selecciona del grupo que consiste de bromo, t-butilo, metoxi, trifluorometilo, nitro, fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2-nitro-4-clorofenilo, 2-nitro-4-metilfenilo, 2-nitro-4-metilsulfonilfenilo, 4-(3-carboxi-n-propil)carbonilaminofenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-(4-hidroxi-n-butil)aminofenilo, 2-2-(dimetilamino)acetilaminofenilo, 4-pirazinilo 2-piridilo y 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-ilo; siempre que cuando

20



es 2-furilo o 2-tienilo, entonces m es 1; y sales farmacéuticamente aceptables

de los mismos.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque X es NR^D en donde R^D se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, di(metilo)aminoetilo; N-morfoliniletilo, carboximetilo y N-pirrolidiniletilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilenodioxifenilo y 2,3-dihidrobenzofurilo; Z se selecciona del grupo que consiste de CH_2 y $\text{C}(\text{O})$; siempre que cuando Z es $\text{C}(\text{O})$, entonces X es NH; Y es $\text{C}(\text{O})$;

10



se selecciona del grupo que consiste de 2-pirimidinilo, 2-furilo, 2-benzorurilo, 2-benzoxazolilo, 2-tiazolilo y 2-piridilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste de t-butilo, metoxi, nitro, fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2-nitro-4-metilsulfonilfenil-2-(dimetilamino)acetilaminofenilo, 2-piridilo y 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-ilo; siempre que cuando

20



es 2-furilo, entonces m es 1; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-fenil-2-furil)carbonil]2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-fenil-(2-piridil)-2-pirimidinil]-9-di(metil)aminoetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirimidinil]-1,2,3,9-tetrahidro-4-oxo-4H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(4-metilfenil)-2-pirimidinil]-1,2,3,9-tetrahidro-4-oxo-4H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[(5-(4-metoxifenil)-2-pirimidinil]-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-4H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-(4-fenil-2-tiazolil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 2-[2,3']Bipiridinil-6'-il-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; 1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2-[5-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-2,3,2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

8.- Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que consiste en mezclar el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 10.- Un método para tratar disfunción sexual en un sujeto que necesita el mismo, que consiste en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

10 11.- El método para tratar disfunción sexual como se reclama en la reivindicación 10, en donde la disfunción sexual es disfunción eréctil masculina.

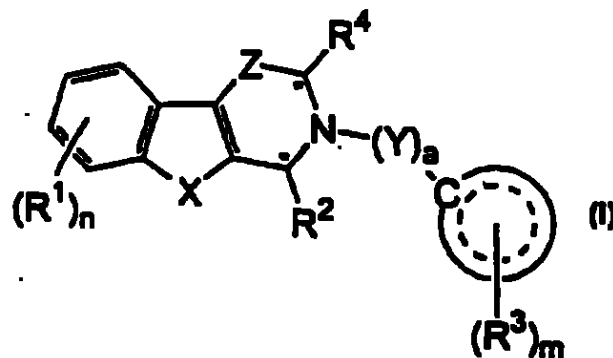
15 12.- El método como se reclama en la reivindicación 10, en donde la disfunción sexual se selecciona del grupo que consiste de disfunción sexual masculina, disfunción eréctil masculina, impotencia, disfunción sexual femenina, disfunción de excitación sexual femenina y disfunción sexual femenina relacionada con flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y clítoris.

20 13.- Un método para incrementar la concentración de GMPc en tejido del pene en un sujeto que necesita el mismo, que consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

14.- Un método para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de disfunción eréctil masculina (ED), impotencia, disfunción sexual femenina, disfunción de excitación sexual femenina, disfunción sexual femenina relacionada con flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y clítoris, trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos oclusivos arteriales, trombosis, estenosis de reposo coronario, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita el mismo que consiste en administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de β -carbolina
novedosos, de la fórmula general (I),



en donde todas las variables son como se describe dentro de la
especificación, útiles como inhibidores de fosfodiesterasa; la presente
invención se refiere además al uso de los derivados descritos para el
tratamiento de enfermedades y condiciones relacionadas con PDE, por
15 ejemplo, disfunción eréctil masculina.

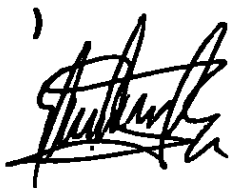
20 JJ

P02/1844F

111

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(X)
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha: