

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

31
27

2503/PCT.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NO. 02-104.492-00009-0000

Re: Expediente No. **02-104.492**
Solicitud de Patente a nombre de
Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

Fecha: 07-02-11 15:31:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tpo. 11 PATENTILIVO Lvs. 378 FASENACIONAL
Ad. 467 SOLO DIFERENCIADO Folios: 3

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada en este negocio, atentamente solicito a usted se sirva conceder una prórroga de 30 días para dar respuesta al oficio No. 14692 notificado por fijación en lista el 16 de noviembre de 2007, relacionado con la solicitud de patente que se está tramitando bajo el expediente de la referencia.

Acompaño los recibos No. 08 - 9,865 de 5 de febrero de 2008 y 08 - 5,854 de 22 de febrero de 2008, correspondientes a la tasa de la prórroga del término.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

Cod. 5376

EUA/ra.

-Su Despacho considera que las reivindicaciones 11 y 12 son redundantes. Para solucionar esto se ha eliminado la reivindicación 12 y se han reenumerado las

235
2

reivindicaciones siguientes.

-La reivindicación 13 (original), ahora renumerada como 12, es un proceso que consta de una sola etapa en donde se mezcla el compuesto novedoso y un vehículo o portador. Dicha reivindicación también es nueva en base a que el compuesto es nuevo lo que hace el proceso nuevo ya que dicho proceso nunca se llevó a cabo anteriormente debido a que el compuesto que se mezcla no existía. El sustento en la descripción se encuentra en la página 12 línea 9 a página 12, línea 15.

Sobre este particular me permito decir que las modificaciones anteriores no implican ampliación alguna de la materia objeto de la presente invención como fue originalmente presentada.

Para este efecto, acompaño copia del recibo de caja No. 08-17,635 del 27 de febrero de 2008, con lo cual queda cubierta correspondiente a la modificación de una solicitud.

2. Excepciones de Patentabilidad

Con el objeto de cumplir con las disposiciones del Artículo 20 de la Decisión 486 inciso d), la solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 14 a 18 originales del capítulo reivindicatorio.

3. Unidad de invención

Su Despacho considera que no hay unidad de invención entre los compuestos de fórmula I y II, sin embargo estos compuestos si comparten la misma estructura tricíclica y son novedosos. Por lo tanto dado que la única diferencia está en la posición 9 en donde la fórmula I tiene el grupo =O mientras que en la fórmula II aparece el grupo -OR³. Así, ambas fórmulas comparten un único concepto inventivo y por lo tanto hay unidad de invención.

4. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que claramente quiere significar, a contrario sensu, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo,

no se vio el original
el cop 5 D

36
3
25/

naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en "el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** en el documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión y lo revelado en la anterioridad citada.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición, circunstancia o en el presente caso la **estructura básica** de una molécula de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria" (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es mío). En dicho caso, lo que debe llevarse a cabo es el análisis en cuanto a si existen diferencias y para el caso en concreto, fijarse si existen diferencias en los sustituyentes de dicha estructura.

entonces
donde está
la unidad
inventiva
II
confección
en b 2

En este orden de ideas, se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma **independiente** en los documentos que se mencionan, si son varios;

y

-Que la invención en estudio puede partir de ideas conocidas, caso en el cual habrá que hacer la comparación **no de lo conocido sino de lo inédito** y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso en cuestión, para desvirtuar la novedad de la presente invención sería forzoso que se demostrara que la invención de mi

238
239
240

DERIVADOS SUSTITUIDOS DE PIRROLOPIRIDINONA UTILES COMO
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

REFERENCIA RECIPROCA A LA SOLICITUD RELACIONADA

5

Esta solicitud reclama prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos serie No. 60/204,646, presentada en mayo 17, 2000, cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

15

La invención se refiere a derivados novedosos de pirrolopiridinona, intermediarios usados en la síntesis de, y composiciones farmacéuticas que contienen, los compuestos y su uso para el tratamiento de disfunción sexual. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de fosfodiesterasa útiles para el tratamiento de disfunción sexual, más particularmente disfunción eréctil masculina.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

La disfunción eréctil (ED) se define como la incapacidad para lograr o mantener una erección suficientemente rígida para el coito sexual satisfactorio. Actualmente, se estima que alrededor de 7 a 8% de la población masculina, sufre de algún grado de ED, el equivalente de por lo menos 20 millones de hombres tan sólo en los Estados Unidos. Puesto que la probabilidad de la ED aumenta con la

edad, se pronostica que la incidencia de esta condición aumentará en el futuro conforme aumente la edad promedio de la población.

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

Los tratamientos para la ED incluyen varios agentes farmacológicos, dispositivos de vacío y prótesis del pene. Entre los agentes farmacológicos, se usan actualmente en la práctica papaverina, fentolamina y alprostadil. Estos agentes son sólo efectivos después de inyección intracavernosa o intrauretral directa, y se asocian con efectos secundarios tales como priapismo, fibrosis, dolor del pene y hematoma en el sitio de inyección. Los dispositivos de vacío son un tratamiento alternativo no invasivo para la ED. Estos dispositivos producen una erección creando una presión negativa alrededor del eje del pene, produciendo flujo sanguíneo incrementado en el cuerpo cavernoso mediante dilatación arterial pasiva. Aunque esta forma de terapia es con frecuencia exitosa en ED de origen orgánico, las quejas incluyen la falta de espontaneidad y el tiempo que transcurre al usar un dispositivo mecánico, y dificultad y molestia con la eyaculación. Varias prótesis de pene semi-rígidas o inflables se han usado con cierto éxito, en particular en hombres diabéticos. Estos dispositivos se consideran en general cuando otras opciones de tratamiento han fallado, y se asocian con riesgo incrementado de infección e isquemia.

24

Recientemente, el inhibidor de fosfodiesterasa V (PDEV), sildenafil (Viagra®) fue aprobado por la FDA como una medicación oralmente efectiva para el tratamiento de la ED. Sildenafil, 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y un número de
5 análogos relacionados y su uso como agentes antianginosos, se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,250,534 y 5,346,901. El uso de sildenafil y análogos relacionados para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se describe en la publicación de la solicitud internacional de PCT No. WO 94/28902, publicada en diciembre 22, 1994. En estudios clínicos, el fármaco mejoró la función sexual en
10 aproximadamente 70% de los hombres que sufrían de ED de etiología psicogénica u orgánica. Sin embargo, el fármaco mostró eficacia menos dramática en pacientes que habían sufrido prostatectomía radical, con erecciones mejoradas en 43% de los pacientes que tomaron sildenafil, contra 15% en el placebo. Además, el uso de sildenafil se asocia con varios efectos secundarios no deseables que
15 incluyen dolor de cabeza, ruborización y visión del color interrumpida que resulta de efectos no selectivos sobre una variedad de tejidos. A pesar de estas deficiencias, el fármaco es visto por los pacientes como preferible a otros tratamientos que implican la introducción de medicación directamente en el pene mediante inyección, el uso de un dispositivo externo o un procedimiento
20 quirúrgico.

Daugan et al., en la patente de E.U.A. No. 5,859,009, y el documento EP 0740668 B1, describen la síntesis de una serie de derivados tetracíclicos como inhibidores de guanósín 3',5' monofosfato cíclico, específicamente fosfodiesterasa, y su uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Daugan et al., en el
25 documento WO97/03675, describen el uso de los derivados tetracíclicos para el tratamiento de impotencia.

8

242

Garinaux, J.-F. et al., en *Tetrahedron Letters* 38(17), (1997), pp 2997-3000, describen la síntesis de derivados tricíclicos de quinolona mediante oxidación de 1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolinas.

Pfenninger, E., en el documento DE 2803541, y la patente de E.U.A. No. 4,235,907, describen 9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-onas y su uso en el tratamiento del asma alérgico.

La erección del pene estimulada sexualmente resulta de una interacción compleja de procesos fisiológicos que incluyen el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el músculo liso. Específicamente, la liberación de óxido nítrico de los nervios no adrenérgicos y no colinérgicos y el endotelio, activa a la guanilil ciclasa, e incrementa los niveles de GMPc intracelular dentro del cuerpo cavernoso. El incremento en el GMPc intracelular reduce los niveles de calcio intracelular, produciendo relajación del músculo liso trabecular que, a su vez, produce expansión del volumen corporal y compresión de las vénulas subtunicales que conducen a erección del pene.

Se ha encontrado la PDEV en plaquetas y músculo liso vascular humanos, sugiriendo una función para esta enzima en la regulación de las concentraciones intracelulares de GMPc en el tejido cardiovascular. En efecto, se ha mostrado que los inhibidores de PDEV producen vaso-relajación dependiente del endotelio potenciando los incrementos en el GMPc intracelular inducidos por óxido nítrico. Además, los inhibidores de PDEV reducen selectivamente la presión arterial pulmonar en modelos en animales de insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión pulmonar. Por consiguiente, además de su utilidad en la ED, los inhibidores de PDEV probablemente serían de beneficio terapéutico en condiciones tales como insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y angina.

243
52

Se espera que agentes que incrementan la concentración de GMPc en el tejido del pene, ya sea a través de liberación incrementada o degradación reducida de GMPc, sean tratamientos efectivos para la ED. Los niveles intracelulares de GMPc son regulados por las enzimas que intervienen en su formación y degradación, a saber, las guanilato ciclasas y las nucleótido fosfodiesterasas 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 GMPc activo, al GMP inactivo, bajo condiciones fisiológicas (PDEs I, II, V, VI y IX). La PDE V es la isoforma predominante en el cuerpo cavernoso humano. Por lo tanto, se esperaría que los inhibidores de PDEV incrementen la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso, y mejoren la duración y frecuencia de la erección del pene.

Además, se sabe que inhibidores de PDE selectivos son útiles en el tratamiento de varios trastornos y condiciones que incluyen disfunción eréctil (ED) masculina, disfunción del despertar sexual femenino, disfunción sexual femenina relacionada a flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y el clítoris, trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos arteriales oclusivos, trombosis, estenosis coronaria, angina de pecho, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas.

Por consiguiente, un objetivo de la invención es identificar compuestos que incrementen la concentración de GMPc en el tejido del pene mediante la inhibición de fosfodiesterasas, específicamente PDEV. Otro objetivo de la invención es identificar compuestos que sean útiles para el tratamiento de disfunción sexual, en particular disfunción eréctil y/o impotencia en animales de

244
253

sexo masculino, y disfunción sexual en animales de sexo femenino. Otro objetivo de la invención es identificar métodos para tratar la disfunción sexual, en especial la disfunción eréctil, mediante el uso de los compuestos de la presente invención.

Otro objetivo de la invención es identificar compuestos que sean
 5 útiles para el tratamiento de condiciones o trastornos mediados por PDEV, tales como disfunción eréctil masculina, disfunción sexual femenina, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos arteriales oclusivos, trombosis, estenosis coronaria, angina de pecho, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma,
 10 claudicación intermitente o complicaciones diabéticas.

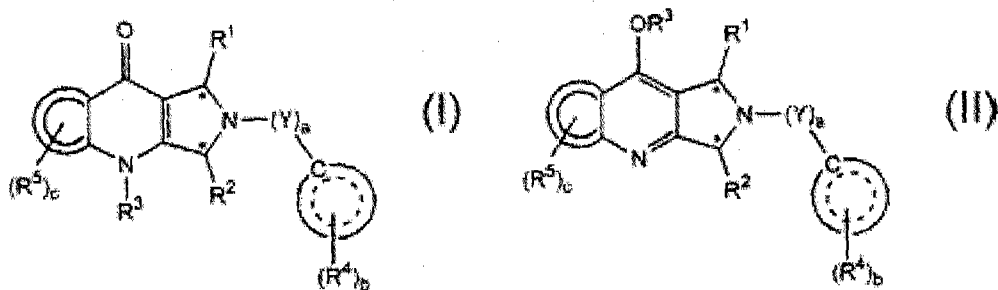
Se describe ahora una serie de derivados de pirrolopiridinona con la capacidad para inhibir fosfodiesterasa de tipo V en pruebas de enzima.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

15

La presente invención provee compuestos derivados de pirrolopiridinona novedosos útiles como inhibidores de fosfodiesterasa. Más particularmente, la presente invención está dirigida a compuestos de las fórmulas generales (I) o (II):

20



245
257

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, -
C(O)-alquilo de C_1-C_6 , -C(O)-alcoxi de C_1-C_6 , -C(O)-NH-alquilo de $C_1-C_6-NH_2$, -
C(O)-NH-alquilo de $C_1-C_6-NHR^A$, -C(O)-NH-alquilo de $C_1-C_6-N(R^A)_2$, -C(O)-NH₂, -
5 C(O)-NHR^A, -C(O)-N(R^A)₂, -alquilo de $C_1-C_6-NH_2$, -alquilo de $C_1-C_6-NHR^A$, -alquilo
de $C_1-C_6-N(R^A)_2$, -NH-alquilo de $C_1-C_6-N(R^A)_2$;

en donde cada R^A se selecciona independientemente del grupo que
consiste de alquilo de C_1-C_6 , arilo, aralquilo de C_1-C_6 y heteroarilo, en donde el
arilo, aralquilo o heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres R^B ;

10 en donde cada R^B se selecciona independientemente del grupo que
consiste de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , alquilcarbonilo
de C_1-C_6 , carboxialquilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , trifluorometilo, amino,
diamino(alquilo de C_1-C_6), acetilamino, carboxialquilcarbonilamino de C_1-C_6 ,
hidroxialquilamino de C_1-C_6 , NHR^A y N(R^A)₂;

15 R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_5-C_{10}
(sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, NHR^A o N(R^A)₂), arilo
(sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados
independientemente de R^C), cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno a tres
20 sustituyentes seleccionados independientemente de R^A), heteroarilo (sustituido
opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de
 R^C), y heterocicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes
seleccionados independientemente de R^C);

en donde R^C se selecciona del grupo que consiste de halógeno, nitro,
25 ciano, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂,
NH(alquilo de C_1-C_6) y N(alquilo de C_1-C_6)₂;

247
20

en donde cada R^D se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo de C_1-C_4 , alquiltio de C_1-4 , hidroxialquilo de C_1-4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquiloxicarbonilo de C_1-C_4 , alquilcarbonilo de C_1-C_4 , trifluorometilo, trifluorometoxi, NH_2 , NHR^A , $N(R^A)_2$, $C(O)N(R^A)_2$, acetilamino, nitro, ciano, formilo, alquilsulfonilo de C_1-C_6 , carboxialquilo de C_1-C_6 y aralquilo;

c es un entero de 0 a 4;

R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NHR^A$, $-N(R^A)_2$, $-OR^A$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^A$, $-C(O)N(R^A)_2$, $-NHC(O)R^A$, $-SO_2NHR^A$, $-SO_2N(R^A)_2$; en donde R^A es como se definió anteriormente, fenilo (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^B), heteroarilo (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^B) y heterocicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^B);

a es un entero de 0 a 1;

Y se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_1-C_6 -, $-C(O)-$, -carbonil(alquilo de C_1-C_6)-, -carbonil(alquenilo de C_2-C_6)-, -carbonil(alquinilo de C_2-C_6)-, -carbonil(alquilo de C_1-C_6)-, -carbonil(alquenilo de C_2-C_6)-, $-C(O)O-($ alquilo de C_1-C_6)-, $-C(S)-$, $-SO_2-$, -(alquilsulfonilo de C_1-C_6)-, -sulfonil(alquilo de C_1-C_6)-, $-C(O)NH-$, $-C(O)NH-($ alquilo de C_1-C_6)-, $-C(O)($ cicloalquilo de C_3-C_7)- y -(cicloalquilo de C_3-C_7)- $C(O)-$;

 se selecciona del grupo que consiste de fenilo, furilo, tienilo y pirrolilo;

 se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

14

248
28

siempre que cuando R^1 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, b es 0, c es 0, a es 1,

Y es $-\text{CH}_2-$,  es fenilo y  es fenilo, entonces R^2 no es trimetoxifenilo (es decir, el compuesto no es 1,2,3,4-tetrahidro-2-(fenilmetil)-3-
5 (3,4,5-trimetoxifenil)-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona);

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una modalidad ilustrativa de la invención, es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una
10 composición farmacéutica que se obtiene mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la invención, es un procedimiento para obtener una composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Ejemplificando la invención, es un método para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de disfunción eréctil (ED) masculina, impotencia, disfunción sexual femenina, disfunción del despertar sexual femenino, disfunción sexual femenina relacionada a flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y el clítoris, trabajo de parto prematuro,
20 dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos arteriales oclusivos, trombosis, estenosis coronaria, angina de pecho, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita del mismo, el cual comprende administrar al sujeto una
25 cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

15

24/11/20

Un ejemplo de la invención es un método para incrementar la concentración de GMPc en el tejido del pene, mediante la inhibición de fosfodiesterasa, específicamente PDEV, en un sujeto de sexo masculino que necesita del mismo, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Ejemplificando además la invención, es un método para producir vaso-relajación dependiente del endotelio, potenciando los incrementos en el GMPc intracelular inducidos por óxido nítrico en un sujeto que necesita del mismo, el cual comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Un ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente en la preparación de un medicamento para:

- (a) tratamiento de disfunción sexual, especialmente disfunción eréctil masculina,
- (b) tratamiento de impotencia, (c) incremento de la concentración de GMPc en el tejido del pene mediante inhibición de fosfodiesterasa, especialmente PDEV, y/o
- (d) tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste de trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos arteriales oclusivos, trombosis, estenosis coronaria, angina de pecho, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita del mismo.

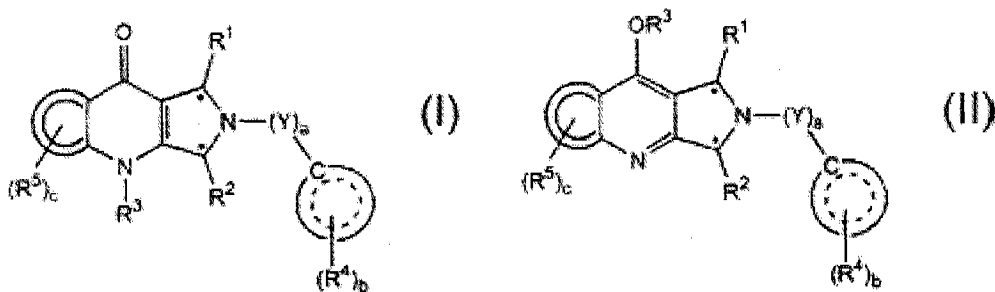
16

250

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee derivados novedosos de
 pirrolopiridinona útiles para el tratamiento de disfunción sexual, en particular
 5 disfunción eréctil (ED) masculina. Aunque los compuestos de la presente
 invención son útiles principalmente para el tratamiento de disfunción sexual
 masculina o disfunción eréctil, pueden ser también útiles para el tratamiento de
 disfunción sexual femenina, por ejemplo, disfunción del despertar sexual
 femenino, disfunción sexual femenina relacionada a flujo sanguíneo y producción
 10 de óxido nítrico en el tejido de la vagina y el clítoris, y de trabajo de parto
 prematuro y dismenorrea.

Más particularmente, los compuestos de la presente invención son
 de la fórmula (I) o (II):



en donde todas las variables son como se definieron anteriormente, y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De preferencia, R¹ es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R² se selecciona del
 20 grupo que consiste de fenilo (sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes
 seleccionados de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃,
 trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₃) o N(alquilo de C₁-C₃)₂),

12

251
200

heteroarilo y heterocicloalquilo. De preferencia, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 5-benzofurilo, 5-indanilo y 3-tienilo. Más preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-tienilo, 5-indanilo y 5-benzofuranilo. Más preferiblemente aún, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-tienilo, 5-indanilo y 5-benzofurilo. Muy preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfenilo y 5-(2,3-dihidrobenzofurilo).

De preferencia, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_1 - C_4 . Más preferiblemente, R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. Muy preferiblemente, R^3 es hidrógeno.

De preferencia, b es un entero de 0 a 4. Más preferiblemente, b es un entero de 0 a 1.

En una modalidad de la presente invención, R^4 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo de C_1 - C_3 , alcoxi de C_1 - C_3 , alcoxycarbonilo de C_1 - C_3 , fenilo (en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, carboxi, alquilo de C_1 - C_4 , alquiltio de C_1 - C_4 , hidroxialquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , alquiloxicarbonilo de C_1 - C_4 , $C(O)N(R^A)_2$, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, amino(alquilo de C_1 - C_4), diamino(alquilo de C_1 - C_4), nitro, ciano o formilo, O-aralquilo, heteroarilo (en donde el heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo de C_1 - C_3 , alcoxi de C_1 - C_3 , alquiloxicarbonilo de C_1 - C_3 , $C(O)N(R^A)_2$, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, nitro, alquilcarbonilo de C_1 - C_3 o aralquilo de C_1 - C_4 , heterocicloalquilo,

256

En una modalidad de la presente invención,  se selecciona

del grupo que consiste de fenilo; heteroarilo y heterocicloalquilo. De preferencia,



se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-furilo, 2-

benzo(b)furilo, 2-pirimidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 1-imidazolilo, 2-

5 imidazolilo, 2-tiazolilo y 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptanilo. Más preferiblemente,



se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-furilo, 2-benzo(b)furilo, 2-

pirimidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo y 2-tiazolilo. Muy preferiblemente,



se selecciona del grupo que consiste de 2-furilo, 2-benzo(b)furilo, 4-

piridinilo, 2-pirimidinilo y 2-tiazolilo.

10

El término "halógeno" debe incluir yodo, bromo, cloro y flúor.

El término "alquilo", si se usa solo o como parte de un grupo

sustituyente, debe significar alcanos de cadena recta o ramificada de uno a diez

átomos de carbono, o cualquier número dentro de esta escala. Por ejemplo, los

radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-

15

butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-

hexilo y 2-metilpentilo. En forma similar, los grupos alquenilo y alquinilo incluyen

alquenos y alquinos de cadena recta y ramificada que tienen de dos a diez átomos

de carbono, o cualquier número dentro de esta escala.

20

El término "alcoxi" debe denotar un radical éter de oxígeno del grupo

alquilo de cadena recta o ramificada descrito anteriormente. Por ejemplo, los

radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, y

similares.

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

similares.

25

El término "aralquilo" denota un grupo alquilo sustituido con un grupo

arilo, por ejemplo, bencilo, feniletilo, y similares. En forma similar, el término

27

251

“aralquenilo” denota un grupo alquenilo sustituido con un grupo arilo, por ejemplo, feniletilenilo, y similares.

El término “heteroarilo”, como se usa en la presente, representa un sistema de anillo aromático monocíclico estable de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O u S; y cualquier sistema de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O u S. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen pirimidinilo, piridinilo, furilo, imidazolilo, benzofurilo y tiazolilo.

El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente, representa una estructura de anillo monocíclico estable de tres a ocho miembros que consiste de átomos de carbono saturados. Ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término “heterocicloalquilo” representa una estructura de anillo monocíclico estable saturado o parcialmente insaturado, de tres a ocho miembros, que contiene átomos de carbono y de uno a cuatro, de preferencia de uno a dos, heteroátomos seleccionados independientemente de N, O u S; y cualquier sistema de anillo bicíclico estable de nueve a diez miembros saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, que contiene átomos de carbono y de uno a

24

258
33

cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O u S. El heterocicloalquilo se puede unir a cualquier átomo de carbono o heteroátomo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos adecuados de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, tritiano, dioxolanilo, dioxanilo, tiomorfolinilo, 3,4-
5 metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-furo[2,3-b]piridinilo, 1,2-(metilendioxi)ciclohexano, indanilo, 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, indanilo, 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptanilo,
10 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo y 2,3-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo.

Como se usa en la presente, la notación “*” debe denotar la presencia de un centro estereogénico.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición particular en una molécula, sea independiente de sus definiciones en
15 otra parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por los expertos en la técnica, para proveer compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser fácilmente sintetizados mediante técnicas conocidas en la materia, así como también dichos métodos que se describen en la presente. Se
20 pretende además que cuando b o c sea mayor de 1, los sustituyentes R⁴ o R⁵ correspondientes pueden ser iguales o diferentes.

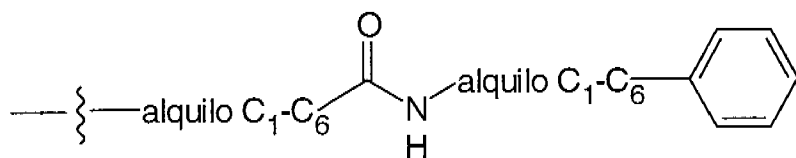
Cuando los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales,
25 pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se entenderá que dichos isómeros y mezclas de los mismos, se contemplan dentro del alcance de la

25

259

presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos, y como tales se pretende que sean incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y se pretende también que dichos solvatos sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta descripción, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente de "fenilalquilaminocarbonilo de C₁-C₆ alquilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula:



El término "disfunción sexual", como se usa en la presente, incluye disfunción sexual masculina, disfunción eréctil masculina, impotencia, disfunción sexual femenina, disfunción del despertar sexual femenino y disfunción sexual femenina relacionada a flujo sanguíneo y producción de óxido nítrico en los tejidos de la vagina y el clítoris.

El término "sujeto", como se usa en la presente, se refiere a un animal, de preferencia un mamífero, más preferiblemente un humano, quien ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente, significa esa cantidad de agente farmacéutico o compuesto activo que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que está siendo observado por un investigador, veterinario, médico u otro

26

médico clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

Como se usa en la presente, el término "composición" se usa para abarcar un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren 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. 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 fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención poseen una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. De esta manera, 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, gluceptato,

27

261
260
259

gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato
5 (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiyoduro y valerato.

La presente invención incluye dentro de su alcance, profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán
10 derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. De esta manera, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “se administra” debe abarcar el tratamiento de los diferentes trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente, o con un compuesto que puede no ser descrito específicamente, pero que se convierte
15 al compuesto especificado *in vivo* después de su administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Las abreviaturas usadas en la especificación, en particular en los
20 esquemas y ejemplos, son las siguientes:

BINAP	=	(R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Cmpd	=	Compuesto
DBU	=	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina
DCC	=	1,3-Diciclohexilcarbodiimida
DCM	=	Diclorometano
DEAD	=	Diazenodicarboxilato de dietilo
DIPEA	=	Diisopropiletilamina
DMAP	=	N,N'-Dimetil-4-piridinamina
DMF	=	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo

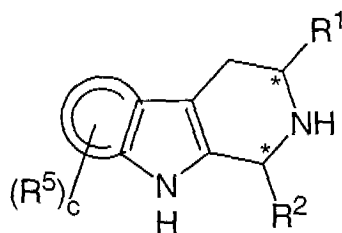
25

26/05

dppp	=	1,3-Bis(difenilfosfino) propano
EDTA	=	Acido etilendinitrilotetraacético
EtOAc	=	Acetato de etilo
EtOH	=	Etanol
Et ₃ N	=	Trietilamina
Fmoc-NCS	=	[(9H-fluoren-9-ilmetoxi) carbonil]-tiocianato
HEPES	=	Acido 2-[4-(2-hidroxietil)-piperazinil]-etansulfónico
HPLC (CLAR)	=	Cromatografía de líquidos de alta presión
ID#	=	Número de identificación del compuesto
KOt-Bu	=	t-butóxido de potasio
MeOH	=	Metanol
mCPBA	=	Acido 3-cloroperoxibenzoico
NaOt-Bu	=	t-butóxido de sodio
n-Bu	=	n-Butilo
NMP	=	N-metil-2-pirrolidinona
Pd ₂ dba ₃	=	Tris(dibencilideno acetona) dipaladio (0)
Pd(dppf)(OAc) ₂	=	Diacetato de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio
Pd(OAc) ₂	=	Acetato de paladio (II)
Pd(dppf)Cl ₂	=	Dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄ o Pd(Ph ₃) ₄	=	Tetraquis(trifenilfosfina) paladio
Ph	=	Fenilo
PMSF	=	Fluoruro de fenilmetansulfonilo
PPh ₃	=	Trifenilfosfina
PyBrOP	=	Hexafluorofosfato de Bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
TEA	=	Trietilamina
TFA	=	Acido trifluoroacético
THF	=	Tetrahidrofurano
TLC	=	Cromatografía de capa delgada
TsOH	=	Acido p-toluensulfónico
SNP	=	Nitroprusiato de sodio

Compuestos de fórmula (I), en donde R³ es hidrógeno, se pueden preparar de acuerdo a dos procedimientos alternativos a partir de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III):

5



(III)

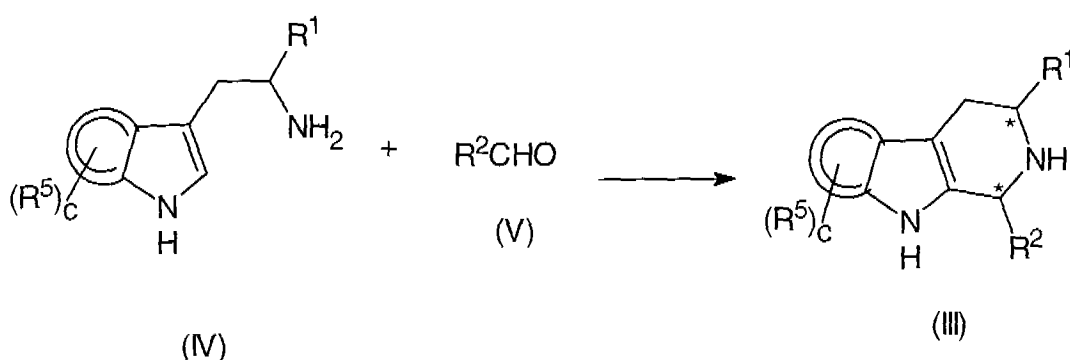
29

263

en donde R^1 , R^2 , R^5 y c son como se definieron anteriormente, los cuales se seleccionan y se usan como reactivo de partida.

El compuesto de fórmula (III) es un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, por ejemplo, de acuerdo al procedimiento descrito en el esquema 1 siguiente:

ESQUEMA 1



Por consiguiente, un compuesto de fórmula (IV), un compuesto conocido o compuesto producido mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un aldehído adecuadamente sustituido de fórmula (V), en un solvente orgánico tal como DCM, THF, tolueno, y similares, en presencia de un catalizador de ácido tal como TFA, ácido tósico, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (III).

En general, en el primero de dos procedimientos alternativos, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), para producir el derivado de pirrolopiridinona sustituido correspondiente. En el segundo procedimiento de dos procedimientos alternativos, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar inicialmente un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), para formar una porción de pirrolopiridinona tricíclica, seguida de

30

265
274

producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII). Para compuestos de fórmula (I), en donde $(Y)_a$ es $(Y)_0$ (es decir, en donde a es 0, de modo que Y está ausente), la mezcla de reacción se calienta de preferencia a una temperatura mayor que o igual a aproximadamente 100°C. Para compuestos de fórmula (I), en donde $(Y)_a$ es $(Y)_0$ (es decir, en donde a es 0, de modo que Y está ausente), y

 es piridinilo, la mezcla de reacción es catalizada de preferencia a una temperatura en la escala de aproximadamente 30-120°C, con un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, y similares, en un solvente orgánico tal como 1,4-dioxano, THF, DMF, DCM, tolueno, y similares, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar entonces con un agente oxidante tal como NaIO_4 , KO_2 , oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia oxígeno gaseoso aplicado a casi presión atmosférica, para producir el derivado de pirrolopiridinona correspondiente de fórmula (Ia). Cuando el agente oxidante es oxígeno gaseoso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, y similares.

En el procedimiento alternativo descrito en el esquema 2, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), se hace reaccionar primero con un agente oxidante tal como NaIO_4 , KO_2 , oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia oxígeno gaseoso aplicado a casi presión atmosférica, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII). Cuando el agente oxidante es oxígeno gaseoso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, y similares.

32

266
27

El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar después con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en donde X es halógeno, hidroxilo, tosilato, mesilato, p-nitrofenóxido o similares, de preferencia X es halógeno, hidroxilo o p-nitrofenóxido, en un solvente orgánico tal como DMF, THF, DCM, tolueno, y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como DMPA, para producir la pirrolopiridinona sustituida correspondiente de fórmula (Ia). Para compuestos de fórmula (I), en donde $(Y)_a$ es $(Y)_0$ (es decir, en donde a es 0 de modo que Y está ausente), la mezcla de reacción se calienta de preferencia a una temperatura mayor que o igual a aproximadamente 50°C. Para compuestos de fórmula (VIII), en donde $(Y)_a$ es $(Y)_0$ (es decir, en donde a es 0 de modo que Y está ausente) y  es piridinilo, la mezcla de reacción es catalizada de preferencia a una temperatura en la escala de aproximadamente 30-120°C con catalizadores tales como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, y similares, en un solvente orgánico tal como 1,4-dioxano, THF, DMF, DCM, tolueno, y similares, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

En forma alternativa, para compuestos de fórmula (I), en donde $(Y)_a$ es CH_2 y  es arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido, el compuesto de fórmula (VIII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con hidrógeno gaseoso, en donde el hidrógeno gaseoso se aplica a una presión en la escala de casi presión atmosférica a aproximadamente 5.624 kg/cm², en presencia de un catalizador tal como Pd, Pt, paladio sobre carbono, y similares, en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, y similares. El compuesto de fórmula (VIII) puede ser funcionalizado además entonces como se describió anteriormente.

Compuestos de fórmula (I), en donde b es 1 (es decir, en donde el grupo representado por  es sustituido con un sustituyente R^4), se

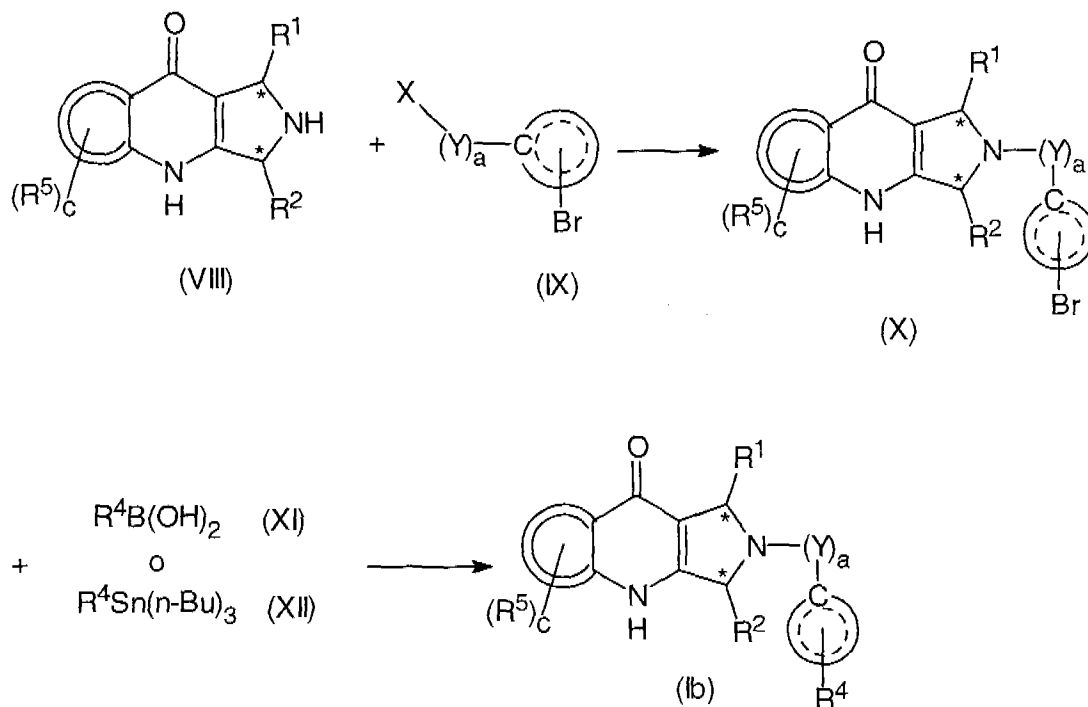
37

267
276

pueden preparar a partir de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) de acuerdo a tres procedimientos alternativos.

En el primer procedimiento, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) es convertido inicialmente a la pirrolopiridinona correspondiente de acuerdo al procedimiento descrito en el esquema 2, seguido de sustitución de dos pasos en el nitrógeno del pirrol, como se describe en el esquema 3.

ESQUEMA 3



Específicamente, el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX), en donde X es un halógeno, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DCM, THF, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 20 a aproximadamente 150°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (X).

El compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XI) o un tributilestanano

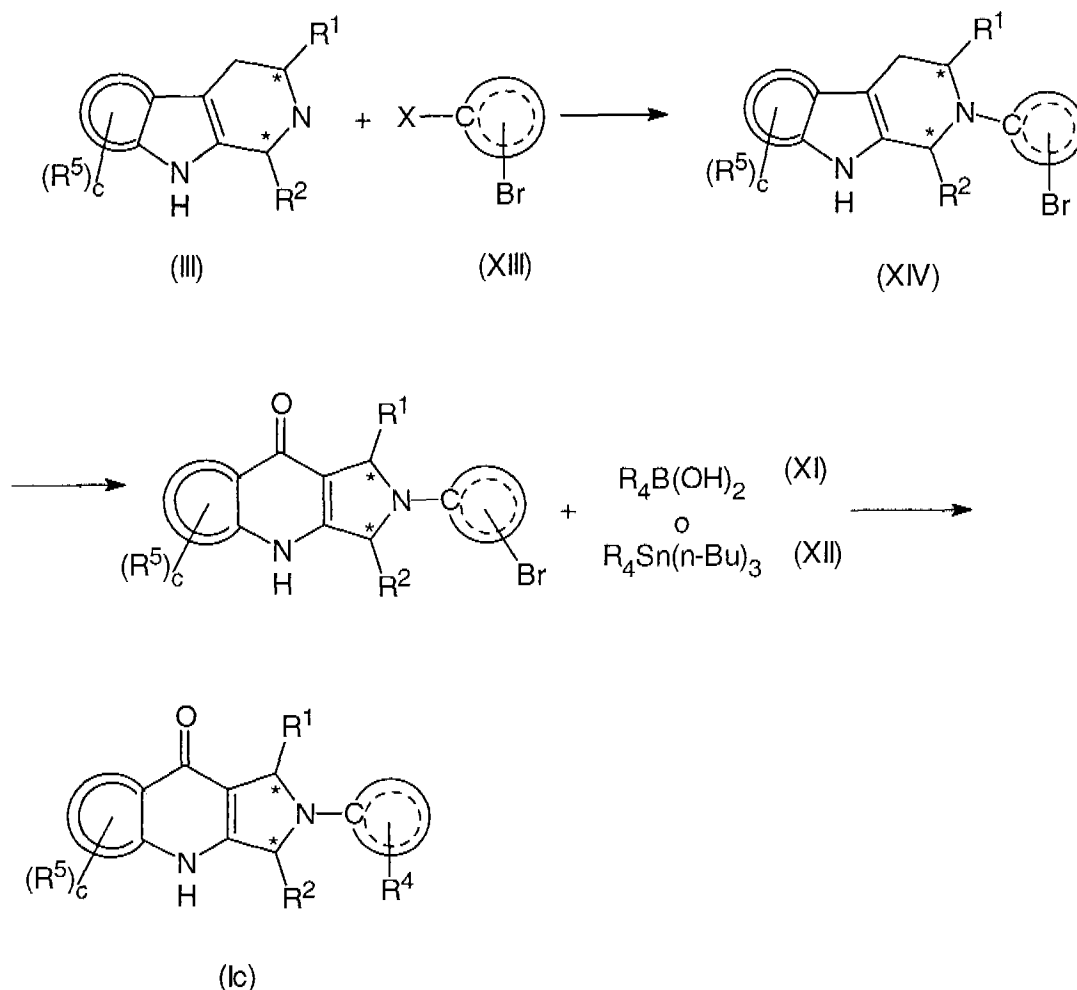
34

268

adecuadamente sustituido de fórmula (XII), para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ib). Cuando el reactivo seleccionado es un ácido borónico de fórmula (XI), el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar en un solvente orgánico tal como DMF, THF, dioxano, y similares, en presencia de un catalizador tal como Pd(Ph₃P)₄, Pd(dppf)(OAc)₂, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de aproximadamente 80-150°C. Cuando el reactivo seleccionado es un tributilestanano de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar en un solvente tal como DMF, en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)(OAc)₂.

En el segundo procedimiento, el compuesto de fórmula (III) es sustituido inicialmente con un  bromo-sustituido, convertido entonces hasta la pirrolopiridinona correspondiente, y entonces sustituida además en el , como se muestra en el esquema 4.

ESQUEMA 4



35

26/10/2010

Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), en donde X es un halógeno, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, tolueno, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 100 a aproximadamente 150°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

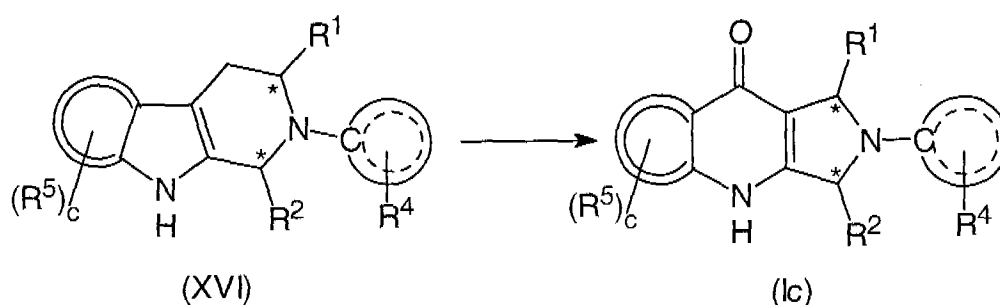
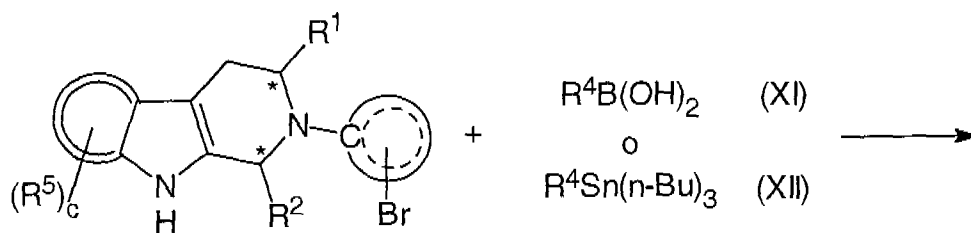
El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un agente oxidante tal como NaIO_4 , KO_2 , oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia oxígeno gaseoso aplicado a presión atmosférica, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XI) o un tributilestanano adecuadamente sustituido de fórmula (XII), para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ic). Cuando el reactivo seleccionado es un ácido borónico de fórmula (XI), el compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar en un solvente orgánico tal como DMF, dioxano, agua, y similares, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 80 a aproximadamente 160°C. Cuando el reactivo seleccionado es un tributilestanano de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar en un solvente tal como DMF, TEA, y similares, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$.

En el tercer procedimiento, el compuesto de fórmula (III) es sustituido inicialmente con un f.1/p.29 bromo-sustituido, sustituido además en el f.2/p.29 con el sustituyente R^4 , y convertido entonces hasta la pirrolopiridinona correspondiente, como se muestra en el esquema 5.

36

270

ESQUEMA 5

Más particularmente, el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XI) o un tributilestanano adecuadamente sustituido de fórmula (XII), para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XVI). Cuando el reactivo seleccionado es un ácido borónico de fórmula (XI), el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar en un solvente orgánico tal como DMF, dioxano, agua, y similares, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$, Pd(dppf)(OAc)_2 , y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 80 y aproximadamente 120°C. Cuando el reactivo seleccionado es un tributilestanano de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar en un solvente tal como DMF, dioxano, y similares, en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)(OAc)_2 .

El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un agente oxidante tal como NaIO_4 , KO_2 , oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia oxígeno gaseoso aplicado a presión atmosférica, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

37

276
B1

Más particularmente, un compuesto de pirrolopiridinona adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), se hace reaccionar con un ácido carboxílico o cloruro de ácido adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en donde W es OH o Cl, en un solvente orgánico tal como DMF, THF, dioxano, y similares, y cuando W es OH en presencia de un catalizador tal como PyBrop, DCC, y similares, y cuando W es Cl en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 0 a aproximadamente 30°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XVIII).

El compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XI), en un solvente orgánico tal como DMF, dioxano, agua, y similares, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 80 a aproximadamente 120°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

En el segundo procedimiento, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) es convertido inicialmente a la pirrolopiridinona correspondiente, seguido de sustitución de dos pasos usando un ácido carboxílico seleccionado adecuado, seguido de ácido borónico o estanano, como se describe en el esquema 7.

39

274

de fórmula (XX). Cuando el reactivo seleccionado es un ácido borónico de fórmula (XI), el compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar en un solvente orgánico tal como DMF, dioxano, agua, y similares, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$, y similares, de preferencia a una temperatura en la

5 escala de alrededor de 80 a aproximadamente 120°C. Cuando el reactivo seleccionado es un tributilestanano de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar en un solvente tal como DMF, dioxano, y similares, en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$.

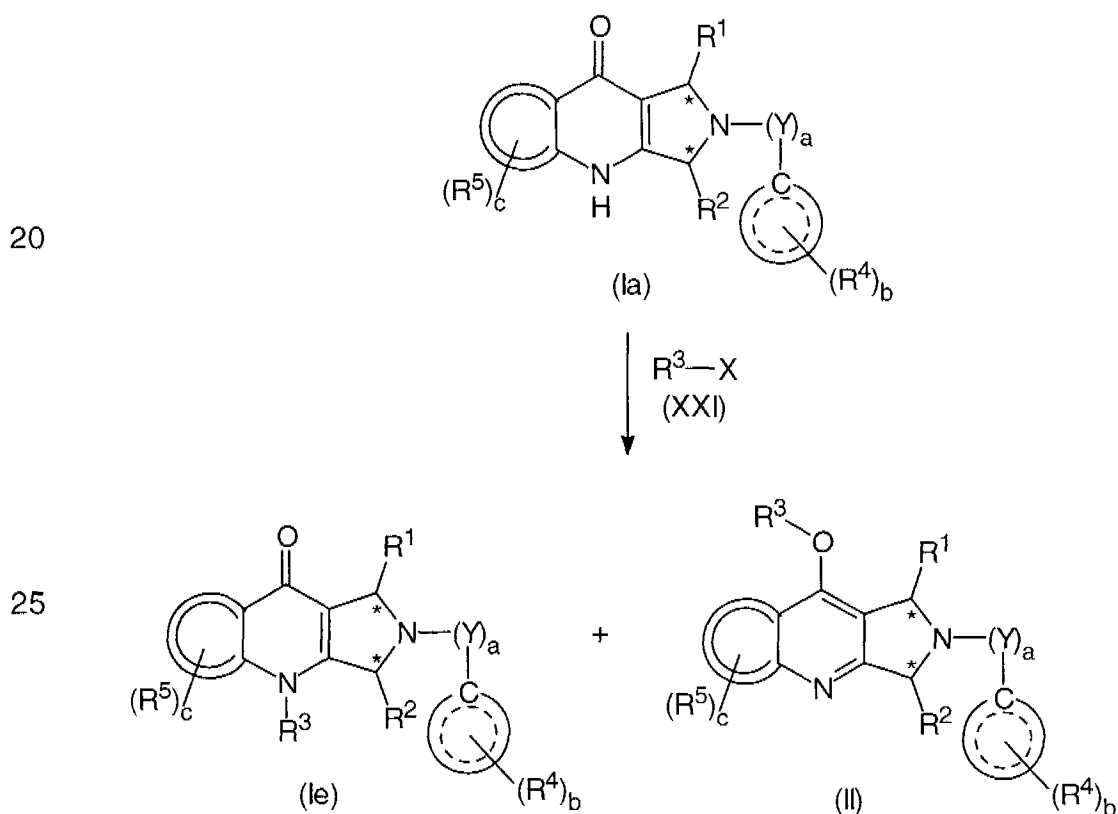
El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un agente oxidante tal como NaIO_4 , KO_2 , oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia KO_2 , para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

10

Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 es diferente de hidrógeno, y compuestos de fórmula (II), se pueden preparar de acuerdo al procedimiento

15 descrito en el esquema 8.

ESQUEMA 8



41

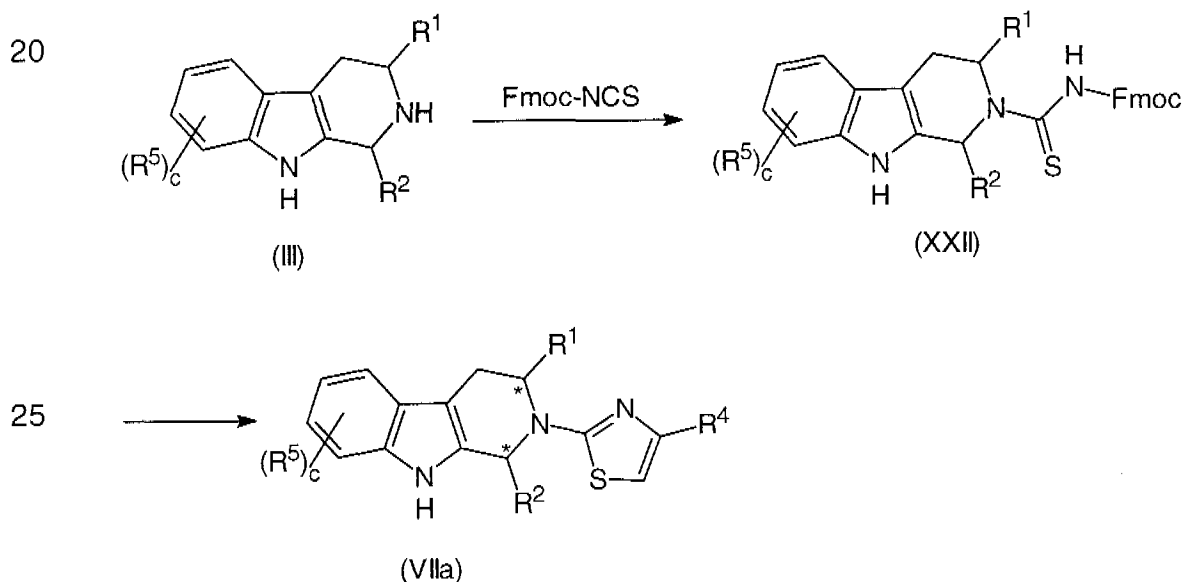
275
201

Más específicamente, un compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXI), en donde X es halógeno, hidroxí, tosilato, mesilato, y similares, de preferencia X es halógeno, en un solvente orgánico tal como THF, DMF, diclorometano, tolueno, y similares, de preferencia THF o DMF, para dar una mezcla del compuesto sustituido correspondiente de fórmula (Ie) y el compuesto sustituido correspondiente de fórmula (II). Cuando en el compuesto de fórmula (XXI) X es halógeno, la reacción se lleva a cabo de preferencia en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

Los compuestos de fórmulas (Ie) y (II) se separan de preferencia mediante métodos conocidos tales como recristalización, cromatografía de columna, CLAR, y similares.

Compuestos de fórmula (VII), en donde Y_a es Y_0 (es decir, en donde Y está ausente) y  es 2-(4-sustituido)tiazolilo, se pueden preparar de acuerdo a un procedimiento como se describe en el esquema 9.

ESQUEMA 9



12

275

xileno, o-xileno, tolueno, DCM, y similares, a una temperatura en la escala de aproximadamente 25-270°C, bajo condiciones apróticas o próticas, para dar una mezcla de los diastereómeros correspondientes, compuestos de fórmulas (XXVII) y (XXVIII).

5 El diastereómero R, el compuesto de fórmula (XXVII), se separa del compuesto de fórmula (XXVIII) mediante recristalización o cromatografía de gel de sílice.

El compuesto de fórmula (XXVII) (el diastereómero S) es convertido al diastereómero R deseado, el compuesto de fórmula (XXVIII), agitando el
10 compuesto de fórmula (XXVII) en un ácido tal como TFA, HCl, TsOH, y similares, en presencia de un solvente orgánico tal como CH₂Cl₂, DCM, 1,4-dioxano, y similares, para dar el diastereómero R deseado, el compuesto de fórmula (XXVIII).

El compuesto de fórmula (XXVIII) se hace reaccionar con un agente oxidante tal como oxígeno gaseoso, oxígeno de singulete, KO₂, NaIO₄, ozono, y
15 similares, de preferencia oxígeno gaseoso a casi presión atmosférica, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XXIX). Cuando el agente oxidante es oxígeno gaseoso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, DMSO, NMP, y similares.

20 El compuesto de fórmula (XXIX) se hace reaccionar con un agente reductor tal como hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, en un solvente polar tal como metanol, etanol, y similares, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (VIIIa).

El compuesto de fórmula (VIIIa) se puede hacer reaccionar además
25 entonces para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I) de acuerdo al procedimiento descrito en el esquema 3 anterior.

45

279

Para compuestos de fórmula (I), en donde R^1 es diferente de hidrógeno, un segundo centro quiral existirá en el enlace del grupo R^1 a la pirrolopiridinona. Si una orientación específica del grupo R^1 está presente en el reactivo de partida, el compuesto de fórmula (XXV) del esquema 10 anterior, su
5 orientación tendrá impacto sobre la conversión de los diastereómeros.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma
10 racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante síntesis enantioselectiva, mediante resolución o a partir de reactivos enantioméricamente enriquecidos. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos, mediante formación de sales con un ácido ópticamente
15 activo tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-tartárico, seguida de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos se pueden resolver también mediante formación de ésteres, amidas o aminas diastereoméricos, seguida de separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. En forma alternativa, los compuestos se pueden resolver usando
20 una columna de CLAR quiral.

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 en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que
25 se describen 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

46

280
131

Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsecuente conveniente, usando métodos conocidos en la técnica.

La utilidad de los compuestos para tratar la disfunción sexual se puede determinar de acuerdo a los procedimientos descritos en los ejemplos 95, 96 y 97 de la presente.

La presente invención provee por lo tanto un método para tratar la disfunción sexual, más particularmente disfunción eréctil masculina en un sujeto que necesita del mismo, el cual comprende administrar cualquiera de los compuestos definidos en la presente, en una cantidad efectiva para tratar la ED. El compuesto se puede administrar a un paciente mediante cualquier vía de administración convencional que incluye, pero no está limitada a, administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. La cantidad del compuesto que es efectiva para tratar la ED, está entre 0.01 mg por kg y 20 mg por kg de peso corporal del sujeto.

La presente invención provee también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. De preferencia, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, rocíos líquidos o en aerosol dosificados, gotas, ampolletas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. En forma alternativa, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración una vez por semana o una vez por mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proveer una preparación

47

28/10

de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de tableteo convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo es dispersado uniformemente por toda la composición, de modo que la composición puede ser subdividida fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es subdividida entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente, que contienen de 1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden ser recubiertas, o de otra manera combinadas, para proveer una forma de dosificación que dé la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, el último estando en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interior pase intacto en el duodeno, o se retrase su liberación. Se pueden usar varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyendo un número de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

48

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención pueden ser incorporadas para administración oralmente o mediante inyección, incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como también elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de suspensión o dispersión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextran, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método para tratar la disfunción sexual, más particularmente la disfunción eréctil masculina descrita en la presente invención, se puede llevar a cabo también usando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos definidos en la presente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, de preferencia alrededor de 1 a 200 mg del compuesto, y puede ser constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes que incluyen, pero no están limitados 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 (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación determinada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen emulsiones, suspensiones y soluciones estériles.

49

En forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria individual, o la dosificación 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 intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches de piel transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será, de hecho, continua más que intermitente, durante el régimen de dosificación.

10 Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico y oral, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes de desintegración y agentes colorantes adecuados en la mezcla. 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 las gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa, y similares. Para administración parenteral, se desean soluciones y suspensiones estériles. Se usan

284
n3

preparaciones isotónicas que contienen en general conservadores adecuados, cuando se desea la administración intravenosa.

El compuesto de la presente invención se puede administrar también en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los cuales las moléculas del compuesto se acoplan. Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar también con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polietil-eneoxidepolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrelazados o anfipáticos.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo a los regímenes de dosificación establecidos en la técnica, siempre que se requiera tratamiento de la disfunción sexual, más particularmente disfunción eréctil masculina.

La dosificación diaria de los productos se puede hacer variar sobre una amplia escala de 1 a 1,000 mg por humano adulto por día. Para

51

285

administración oral, las composiciones se proveen de preferencia en forma de tabletas que contienen 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente que será tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra habitualmente a un nivel de dosificación de alrededor de 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. De preferencia, la escala es de alrededor de 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, y especialmente de alrededor de 0.1 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal por día.

Las dosificaciones óptimas que serán administradas, pueden ser determinadas fácilmente 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 edad, peso y dieta del paciente y hora de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Los siguientes ejemplos se dan para facilitar el conocimiento de la invención, y no se pretende ni debe considerarse que de ninguna manera limitan la invención descrita en las reivindicaciones que se dan más adelante. A menos que se indique otra cosa, las ^1H RMN se llevaron a cabo en un instrumento Bruker.

EJEMPLO 1

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

A una solución de la 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento

5

286
193

WO97/43287, intermediario 7, página 24) (7.37 g, 25 mmoles) en DMF seca (25 mL), se añadió trietilamina (3.52 mL, 25 mmoles) y bromuro de bencilo (3.00 mL, 25 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se añadió gota a gota a una solución de hidróxido de sodio (25 mmoles) en agua (200 mL). Un precipitado fue formado, recogido mediante filtración en vacío, lavado con agua (2 x 50 mL), y secado en vacío durante la noche, para dar el producto como un polvo de color amarillo pálido de flujo libre.

Ms (m/z) 383 (MH⁺).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2.57-2.89 (serie de m, 3H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.33 (d, J= 13.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J= 13.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.94 (nd, J=2.2 Hz, 2H), 6.77-7.52 (serie de m, 13H).

EJEMPLO 1A

(R)-1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

15

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se hizo reaccionar (R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 383 (MH⁺).

20

EJEMPLO 2

1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

Se preparó el producto del título de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina como el reactivo de partida.

53

297

MS (m/z) 381 (MH^+).

^1H RMN ($CDCl_3$) δ 2.59-2.90 (serie de m, 3H), 3.13-3.24 (m, 3H), 3.33 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.05-7.35 (serie de m, 10H), 7.49-7.52 (m, 1H).

5

EJEMPLO 2A

(R)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, se hizo reaccionar (R)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 381 (MH^+).

$[\alpha] = -56.9^\circ$ ($c=0.62$, CH_3OH).

15

EJEMPLO 3

1,2,3,4-Tetrahidro-2-bencil-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#54)

20 Se disolvió 1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (0.79 g, 2.0 mmoles) (preparada como en el ejemplo 1) en DMF seca (15 mL). Se añadió t-butoxido de potasio (0.56 g, 5.0 mmoles), seguido de oxígeno burbujeado en aguja mediante jeringa. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora, y se vertió entonces en una mezcla de HCl a 1N (5 mL), agua (35 mL) y acetato de etilo (35 mL). Se recogió un precipitado esponjoso de 25 color amarillo, la capa orgánica se removió, y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL). La capa extraída se agitó y se dejó a un lado durante la

54

285
at

noche. Al día siguiente, se recogió una cantidad adicional del producto (como un precipitado). La desecación de los sólidos combinados, dio el producto como un polvo de color amarillo.

MS (m/z): 397 (MH⁺).

5 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3.52 (dd, J=11.9, 3 Hz, 1H), 3.63 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=11.9, 3 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.05 (nd, J=3.4 Hz, 2H), 6.98 (s, 3H), 7.26-7.36 (m, 6H), 7.54-7.59 (m, 2H), 8.10 (d, J=8 Hz, 1H), 11.42 (s, 1H).

10

EJEMPLO 3A

(R)-1,2,3,4-Tetrahidro-2-bencil-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#67)

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar (R)-1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 397 (MH⁺).

EJEMPLO 4

20 1,2,3,4-Tetrahidro-2-bencil-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#60)

Se disolvió 1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (preparada como en el ejemplo 2) (3.10 g, 8.15 mmoles) en DMF
25 seca (20 mL). Se añadió t-butoxido de potasio (2.29 g, 20.38 mmoles), seguido de oxígeno burbujeadado en aguja mediante jeringa. La solución se agitó durante 1.5

55

289
200

horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de HCl en éter (10 mL, 2M), y la solución se hizo gotear en agua agitando rápidamente. La suspensión resultante se agitó durante la noche. Se filtró un sólido de color café y se lavó con agua. El filtrado se neutralizó con NaOH a 1N, produciendo un precipitado de color amarillo. El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó brevemente, y se disolvió parcialmente en THF/metanol. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter para dar el producto como un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z) 395 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3.19 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.53 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.61 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.16-7.59 (serie de m, 9H), 8.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 11.42 (s, 1H).

EJEMPLO 4A

15 (R)-1,2,3,4-Tetrahidro-2-bencil-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (#77)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se hizo reaccionar (R)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 395 (MH⁺).

[α] = -110.0° (c=0.43, CH₃OH); CLAR Chiralpak OD 0.46 x 25 cm, DEA a 0.1%/MeOH, Tr=5.36 0 min.

25

EJEMPLO 5

576

290
2003

Sal clorhidrato de 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-ona (#4)

Método A: sal clorhidrato

5 A una suspensión de 1,2,3,4-tetrahidro-2-bencil-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-ona (preparada como en el ejemplo 3) (1.12 g, 2.82 moles) en metanol (50 mL) y Pd/C a 10% (500 mg), se añadió HCl en solución de éter (1.41 mL, 2N). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (3.1635 kg/cm^2) en un aparato Parr durante 6 horas. La
10 solución resultante se filtró a través de Celite, y se concentró en vacío para dar el producto como un sólido de color verde.

MS (m/z) 307 (MH^+).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 4.39-4.48 (m, 2H), 6.09 (s amplia, 3H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.40 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 8.17 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H),
15 9.68 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

Método B: base libre

Se disolvió 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina, un compuesto conocido (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el
20 documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) (15.35 g, 52.5 mmoles) en DMF seca (90 mL). Se introdujo ter-butóxido de potasio (10.02 g, 89.3 mmoles) en una porción, y la suspensión se agitó hasta que se obtuviera una solución clara. Se hizo pasar entonces oxígeno gaseoso a través de la solución mediante la aguja de una jeringa durante 50 minutos. La reacción se extinguió mediante la adición de
25 ácido acético glacial (5.11 mL, 89.3 mmoles), y se vertió en éter dietílico (1L), lo cual produjo un precipitado que se recogió mediante filtración. El producto se

57

291
300

purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (EtOH de 0-50%/THF), para dar el producto como un polvo de color amarillo.

MS (m/z): 307 (MH⁺).

¹H RMN (CD₃OD) δ 4.18 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J=13.7 Hz, 1H),
5 4.92 (s amplia, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.36-7.70
(serie de m, 4H), 8.31 (d, J=8.6 Hz, 1H).

EJEMPLO 5A

Sal clorhidrato de (R)-1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-

[3,4-b]quinolin-9-ona (#48)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5, método A, se hizo reaccionar (R)-1,2,3,4-tetrahidro-2-bencil-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 307 (MH⁺).

EJEMPLO 6

Sal clorhidrato de 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrolo-

[3,4-b]quinolin-9-ona

Método A: sal clorhidrato

Se preparó el producto del título de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 4, con sustitución de reactivos apropiados.

MS (m/z) 305 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3.17-3.20 (m, 2H), 4.38-4.60 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.1 Hz,

58

292
32

1H), 7.61 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.9 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

Método B: base libre

5 Se disolvió 1-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (1.06 g, 3.64 mmoles), un compuesto conocido (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 10, página 25) en DMF seca (8 mL). Se introdujo ter-butóxido de potasio (829 mg, 7.38 mmoles) en una porción, y la suspensión se agitó hasta que se obtuviera una
10 solución clara. Se hizo pasar entonces oxígeno gaseoso a través de la solución mediante la aguja de una jeringa durante 50 minutos. La reacción se extinguió mediante la adición de ácido acético glacial (0.42 mL, 7.34 mmoles), y se vertió en éter dietílico (50 mL), lo cual dio como resultado un precipitado que se recogió mediante filtración. El producto se purificó mediante cromatografía de vaporización
15 instantánea (MeOH de 0-50%/THF), para dar el producto como un polvo de color amarillo.

MS (m/z): 305 (MH⁺).

¹H RMN (CD₃OD) δ 3.17 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 4.18 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.74
20 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H).

EJEMPLO 6A

Sal clorhidrato de (R)-1,2,3,4-Tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-

25

pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona

59

293
95

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 6, método A, se hizo reaccionar (R)-1,2,3,4-tetrahidro-2-bencil-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 305 (MH⁺).

5 [α] = +39.0° (C=0.605, TFA a 1% en CH₃OH).

EJEMPLO 7

Ester de ácido (4-piridinil)metil-4-nitrofenilcarbónico

10 A una solución de 4-piridinilcarbinol (50 mmoles) y trietilamina (50 mmoles) en diclorometano seco (100 mL), se añadió una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, produciendo un precipitado de color amarillo el cual se removió mediante filtración, y se concentró. El residuo semisólido se trató con THF
15 (50 mL), para formar un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, se concentró y se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (THF a 20%/CHCl₃), para dar el producto como un sólido de color anaranjado.

MS (m/z) 275 (MH⁺).

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ 5.33 (s, 2H), 7.36 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J=9.4 Hz, 2H), 8.30 (d, J=9.4 Hz, 2H), 8.68 (d, J=5.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 8

Acido 6-[2-(1-morfolino)etoxi]-2-benzofurancarboxílico

60

294
303

Una solución de éster metílico de 6-metoxi-2-benzofurancarboxilato (868 mg, 4.52 mmoles) en benceno seco, se trató con trifenilfosfina (1.18 g, 4.52 mmoles) y 1-(2-hidroxietil)-morfolina (0.72 mL, 4.57 mmoles) bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota DEAD (0.55 mL, 4.5 mmoles) a la mezcla de reacción, a temperatura ambiente. La solución se agitó durante la noche, se concentró en vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (MeOH de 0-10%/CHCl₃).

El producto purificado se sometió a saponificación durante 3 horas en una mezcla 1:1 de metanol y NaOH acuoso a 1N (80 mL) a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl concentrado, y se concentró para dar un residuo el cual se trituro con metanol (20 mL). La sal resultante se removió mediante filtración, y se concentró para dar un segundo residuo que se trituro en forma similar con THF. El tercer residuo se secó bajo vacío para dar el producto como un polvo de color amarillo.

MS (m/z) 292 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.57 (s amplia, 4H), 2.87 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.64 (t, J=4.6 Hz, 4H), 4.23 (t, J=5.5 Hz, 2H), 6.97 (dd, J=8.7, 2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.7 Hz, 1H).

20

EJEMPLO 9

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-(ter-butoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

A una suspensión de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (27.7 g, 94.8 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) en metanol seco (300

61

295
30A

mL), se añadió pirocarbonato de t-butilo (25.0 g, 114 mmoles). Poco después de la adición del pirocarbonato, se formó una solución clara. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla 1:1 de éter dietílico: pentano, y se secó en vacío para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z) 415 (MNa^+).

^1H RMN ($CDCl_3$) δ 1.53 (s, 9H), 2.75-3.17 (serie de m, 3H), 4.22 (amplia, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.31 (amplia, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.12-7.33 (serie de m, 3H), 7.54 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.93 (amplia, 1H).

EJEMPLO 10

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-(benciloxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

15

A una solución de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (9.11 g, 31.1 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) en diclorometano seco (100 mL), se añadieron trietilamina (8.80 mL, 63.1 mmoles) y dimetilaminopiridina (5 mg), seguido de la adición, gota a gota, de cloroformiato de bencilo (4.60 mL, 30.6 mmoles) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se transfirió a un embudo de separación, se lavó con HCl a 2N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró en vacío. La cromatografía de vaporización instantánea dio el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 425 ($M-1$).

62

296
305

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.78-2.95 (m amplia, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 4.40 (amplia, 1H), 5.14 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.35 (amplia, 1H), 6.80 (amplia, 3H), 7.09-7.35 (serie de m, 8H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.70 (amplia, 1H).

5

EJEMPLO 11

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

A una solución de triptamina (5.0 g, 0.0312 moles) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (5.7 g, 0.0312 moles) en CH_2Cl_2 (220 mL), se añadió TFA (4.5 mL, 0.0584 moles). La solución de color azul intenso se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 (4.9 g, 0.0584 moles) en H_2O (50 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 mL). La mezcla de reacción se secó con MgSO_4 , y el solvente se evaporó. El producto se aisló mediante cromatografía de columna (gel de sílice; $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:9$) como un aceite amarillento, el cual se solidificó lentamente después de reposar a temperatura ambiente.

Punto de fusión: 146-148°C.

MS (m/z) 307 ($M-1$), 309 (MH^+).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.70 -2.92 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 8.18 (d, 1H).

EJEMPLO 12

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

63

297
300

Se agitaron 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (2.72 g, 9.6 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y 2-cloro-5-(4-metoxifenil)pirimidina (1.04 g, 4.78 mmoles) en DMF (20 mL, anhidra) a 120°C durante 6 horas. La mezcla resultante se extinguió con NH₄Cl saturado, se extrajo con acetato de etilo y se secó con MgSO₄. El solvente de mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo: hexanos = 1:2), para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 200-202°C.

MS (m/z): 477 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.71 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.93 (d, J=12 Hz, 1H), 5.99 (d, J=5 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9 Hz, 2H), 7.06 (d, J=7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (d, J=8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=9 Hz, 2H), 8.74 (s, 2H), 11.00 (s, 1H).

EJEMPLO 13

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (3.73 g, 12.8 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y 2-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidina

64

298

(1.60 g, 6.4 mmoles) en DMF (50 mL, anhidra), para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 173-175°C.

MS (m/z): 507 (MH⁺).

5 ¹H RMN (CDCl₃) δ 2.89 (d, J=15 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.92, 3.94 (2s, 6H), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H), 5.92 (d, J=4 Hz, 2H), 6.71 (d, J=7 Hz, 1H), 6.87-7.32 (m, 6H), 7.56 (d, J=7 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.56 (s, 2H).

EJEMPLO 14

10 1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-[5-(4-metilfenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 12, se hicieron reaccionar 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (2.19 g, 7.5 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y 2-cloro-5-(4-metilfenil)pirimidina (1.03 g, 5 mmoles) en tolueno (50 mL, anhidro) y DBU (0.9 mL), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 459 (MH⁺).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.43 (s, 3H), 2.85 (d, J=14 Hz, 1H), 3.01 (t, J=12 Hz, 1H), 3.38 (t, J=12 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=14 Hz, 1H), 5.88 (d, J=4 Hz, 2H), 6.73 (d, J=7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.25-7.50 (m, 7H), 7.56 (d, J=7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.54 (s, 2H).

65

299

EJEMPLO 15**1-(3,4-Metilendioxifenil)-2-(piridin-4-il)metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina**

5 Se agitó una solución de 1-(3,4-metilendioxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (2.92 g, 10 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24), clorhidrato de 4-picolilcloruro (1.64 g, 10 mmoles) y DBU (3.1 g, 20 mmoles) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) a la mezcla de reacción. El soluto, presente en la fase orgánica, se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo), para dar el producto como un sólido blanquecino.

MS (m/z) 382 (M-1).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.65 (m, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.35 (d, J=15Hz, 1H), 3.92 (d, J=15Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.79 (d, J=8Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 7H), 7.51 (d, J=6Hz, 1H), 8.53 (d, J=7Hz, 1H).

EJEMPLO 16**1-(3,4-Metilendioxifenil)-2-(pirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina**

20 Se agitaron 1-(3,4-metilendioxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (2.3 g, 8.0 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y 2-cloropirimidina (0.914 g, 8.0 mmoles) en DMF anhidra (15 mL) a 140°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), y se lavó con solución de NH₄Cl

66

300

acuoso saturado (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 80 mL) y se secaron con MgSO_4 . Los solventes se evaporaron, y el producto se aisló mediante cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc: Hexano=1:9), como un sólido amarillento.

Punto de fusión: 176-177°C.

MS (m/z): 371 (MH^+), 369 ($\text{M}-1$).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$, C 71.34, H 4.90, N 15.13.

Encontrado: C 70.57, H 4.92, N 15.38.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.71 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.92 (dd, 1H, $J=14.7\text{Hz}$), 5.91 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 6.43 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 6.95 (s, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.21 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 8.12 (s, 1H), 8.30 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$).

EJEMPLO 17

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-[5-(4-clorofenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-

β -carbolina

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16 anterior, se hicieron reaccionar 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (295 mg, 1 mmol) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y 2-cloro-5-(4-clorofenil)pirimidina (113 mg, 0.5 mmoles) en DMF (5 mL, anhidra), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 479 (MH^+).

67

301

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.87 (dd, $J=4, 14$ Hz, 1H), 3.01 (dt, $J=5.12$ Hz, 1H), 3.38 (dt, $J=4, 14$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J=5, 14$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.56 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.54 (s, 2H).

5

EJEMPLO 18

15-(3,4-Dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-1-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

10

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 16, se hicieron reaccionar 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y 2-cloro-5-(3,5-dimetoxifenil)pirimidina, para dar el producto como un sólido de color blanco.

15

Punto de fusión: 184-186°C.

MS (m/z) 523 (MH^+), 521 ($\text{M}-1$).

20

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.81 ~ 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.01 (dd, 1H, $J=14$ Hz, 5 Hz), 6.68 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.70 ~ 7.19 (m, 7H), 7.28 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J=8$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.52 (s, 2H).

EJEMPLO 19

1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-dimetoxifenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#12)

25

Se agitaron 1-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (1.854 g, 6.04 mmoles) (preparada como en el ejemplo 11) y Kot-Bu (1.14 g, 10.15

68

302
7

mmoles) en DMF (60 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se burbujeó oxígeno a través de la solución durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de HCl a 1N (10.15 mL, 10.15 mmoles), y el agua se removió en vacío como un azeótropo con tolueno. Se añadió gel de sílice (~ 5 g) a la solución de DMF residual, seguido de éter dietílico (600 mL), lo cual dio como resultado la precipitación del producto sobre el gel de sílice. El éter dietílico se decantó, y el gel de sílice se lavó con éter dietílico (2 x 100 mL). Después de que el solvente se decantó y se evaporaron las cantidades traza restantes, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; EtOH:EtOAc=1:9), para dar el producto como un sólido de color amarillo brillante. El producto se recristalizó a partir de metanol.

Punto de fusión: 223-225°C.

MS (m/z): 323 (MH⁺), 321 (M-1).

¹H-RMN (CD₃OD) δ 3.71 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.18 (d, 1H, J=14Hz), 4.38 (d, 1H, J=14Hz), 5.41 (s, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.39 (t, 1H, J=7Hz), 7.58 (m, 2H), 8.22 (d, 1H, J=6Hz), 11.85 (s, 1H).

EJEMPLO 20

1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]3-(3,4-metilendioxfenil)-

9H-pirrólo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#2)

Se agitaron hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 36 mg, 0.9 mmoles) y 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (186 mg, 0.39 mmoles) (preparada como en el ejemplo 12) en DMF (10 mL, anhidra), a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se burbujeó entonces aire seco a través de la solución durante 16 horas. Se

69

303
32

añadieron acetato de etilo (100 mL) y NaHCO_3 saturado, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con MgSO_4 . El solvente se evaporó y el residuo se trituró con acetato de etilo, para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 325-327°C.

5 MS (m/z): 491 (MH^+), 489 ($\text{M}-1$).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.77 (s, 3H), 4.86 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.96 (dd, $J=15\text{Hz}$, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.29 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, $J=4\text{Hz}$, 3H), 7.34 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.63 (dd, $J=8\text{Hz}$, 3H), 8.16 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.69 (s amplia, 2H), 11.85 (s, 1H).

10

EJEMPLO 21

1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]-3-[3,4-metilendioxfenil]-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#1)

15 Se agitaron hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 40 mg, 1 mmol) y 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (218 mg, 0.43 mmoles) (preparada como en el ejemplo 13) en DMF (10 mL, anhidra), a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se burbujeó entonces aire seco a través de la solución durante 16 horas. Se añadieron acetato
20 de etilo (100 mL) y NaHCO_3 saturado, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con MgSO_4 . El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo), para dar el producto como un sólido de color blanco.

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

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.86 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.96 (dd, $J=15\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8\text{Hz}$,

70

304

1H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (d, J=7Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (t, J=7Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.17 (d, J=8Hz, 1H), 8.74 (s amplia, 2H), 11.85 (s, 1H).

5

EJEMPLO 21A

(S)-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#35)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21, se hizo

10

reaccionar (S)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 21B

(R)-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#36)

15

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 21, se hizo

reaccionar (R)-1-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina para dar el compuesto del título.

20

EJEMPLO 22

1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(4-metilfenil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#7)

25

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 21, se hicieron reaccionar hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 43 mg, 1.09 mmoles)

71

305

y 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-metilfenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (278 mg, 0.60 mmoles) (preparada como en el ejemplo 12) en DMF (15 mL, anhidra), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 475 (MH^+).

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.32 (s, 3H), 4.86 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J=15$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.30 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=4$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.40-7.65 (m, 3H), 8.16 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.69 (s amplia, 2H), 11.85 (s, 1H).

10

EJEMPLO 23

1,2,3,4-Tetrahidro-[5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dimetoxifenil)-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#15)

15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 19, se hizo reaccionar [5-(3,4-dimetoxifenil)-pirimidin-2-il]-1-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (preparada como en el ejemplo 18), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 535 (MH^+), 537 (MH^+).

20 ^1H -RMN (CD_3OD) δ 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.0 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.75 ~7.15 (m, 5H), 7.36 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.61 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8.58 (s, 2H).

72

306

EJEMPLO 24**1,2,3,4-Tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(piridin-4-il)metil-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#5)**

5

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 21, se hicieron reaccionar hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 40 mg, 1 mmol) y 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(piridin-4-il)metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (192 mg, 0.50 mmoles) (preparada como en el ejemplo 15) en DMF (10 mL, anhidra), para dar el producto como un sólido de color blanco.

10

MS (m/z): 398 (MH⁺).

15

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3.58 (d, J=14Hz, 1H), 3.76 (d, J=15Hz, 1H), 3.88 (d, J=15Hz, 1H), 4.01 (d, J=14Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.97 (s, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.34 (t, J=7Hz, 1H), 8.11 (d, J=8Hz, 1H), 8.53 (d, J=6Hz, 2H), 11.45 (s, 1H).

EJEMPLO 25**1,2,3,4-Tetrahydro-2-(ter-butoxicarbonil)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#3)**

20

Se disolvió 2-t-Butoxicarbonil-1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (4.09 g, 10.4 mmoles) (preparada como en el ejemplo 9) en DMF seca (100 mL). Se introdujo ter-butóxido de potasio (2.55 g, 22.7 mmoles) en una porción, y la suspensión se agitó hasta que se obtuviera una solución clara. Se hizo pasar entonces oxígeno gaseoso a través de la solución mediante la aguja de una jeringa durante 16 horas. La reacción se extinguió mediante la

25

73

307
96

adición de ácido acético glacial (25 mmoles), y se vertió en una mezcla de éter dietílico y agua, lo cual dio como resultado un precipitado que se recogió mediante filtración. El producto se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (MeOH de 0-10%/CHCl₃), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 405 (M-1).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1.38-1.65 (serie de s, 9H), 4.79-4.88 (m, 2H), 5.86-6.27 (serie de m, 3H), 6.71-7.50 (serie de m, 7H), 11.57 y 11.64 (s, 1H).

10

EJEMPLO 26

1,2,3,4-Tetrahidro-2-(benciloxicarbonil)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol- [3,4-b]quinolin-9-ona (#27)

Se disolvió 2-benciloxicarbonil-1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1-H-β-carbolina (3.63 g, 8.51 mmoles) (preparada como en el ejemplo 10) en DMF seca (25 mL). Se introdujo ter-butóxido de potasio (2.40 g, 21.4 mmoles) en una porción, y la suspensión se agitó hasta que se obtuviera una solución clara. Se hizo pasar entonces oxígeno gaseoso a través de la solución mediante la aguja de una jeringa durante 16 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de ácido acético glacial (1.23 mL, 21.0 mmoles), y se vertió en agua (250 mL), lo cual dio como resultado un precipitado que se recogió mediante filtración. El producto se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (MeOH de 2-10%/CHCl₃), para dar el producto como un polvo de color rojo.

25

MS (m/z): 439 (M-1).

74

308
47

^1H -RMN (CDCl_3) δ 4.63-5.18 (serie de m, 4H), 5.71-5.85 (serie de m, 3H), 6.54-6.72 (serie de m, 3H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.25-7.57 (serie de m, 7H), 8.27-8.32 (m, 1H), 10.04 y 10.33 (s, 1H).

5

EJEMPLO 27

Ester metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona-2-il]-1-propenil]benzoico (#20)

10

A. Se disolvió una solución de ácido (E)-4-carbometoxicinámico (5.09 g, 24.7 mmoles) en THF seco (25 mL), y se trató bajo una atmósfera de argón con cloruro de oxalilo (3.00 mL, 34.4 mmoles) y una gota de DMF seca. Después de calentamiento a 50°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró en vacío para dar el cloruro de ácido de ácido (E)-carboximetil cinámico como un sólido de color canela.

15

B. Se añadió el producto de la parte A (78 mg, 0.35 mmoles) a una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (93.5 mg, 0.31 mmoles) (preparada como en el ejemplo 6), THF (3 mL), trietilamina (0.20 mL, 1.43 mmoles) y DMAP (5 mg). La mezcla de agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con HCl a 1 N (10 mL), y el precipitado de color blanco resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua (3X), con éter dietílico (3X), y se secó en vacío para dar el producto como un sólido ligeramente rosa.

20

MS (m/z): 493 (MH^+).

75

309
15

^1H -RMN (DMSO) δ 3.10 (3m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.43-4.52 (m, 2H), 4.70-5.14 (serie de m, 2H), 6.23 y 6.61 (s, 1H), 6.72-6.79 (m, 1H), 7.07-8.19 (serie de m, 12H), 10.69 y 10.77 (s, 1H).

5

EJEMPLO 28**1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(3-trifluoro-metilfenil)furoil]-9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-ona (#13)**

A una solución de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoico (80.44 mg, 0.314 mmoles) en 1:1 de DCM: THF (5 mL, anhidro) se añadió cloruro de oxalilo (43.85 mg, 0.345 mmoles), seguido de dos gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una suspensión de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-ona (96.2 mg, 0.314 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5), trietilamina (0.13 mL) y DMAP (traza) en 1:1 de DCM: THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (50 mL), y la solución se lavó con NaHCO_3 acuoso, salmuera, HCl a 1N y salmuera, y se secó entonces con MgSO_4 . El solvente se evaporó y el residuo se trituró con acetato de etilo, para dar el producto como un sólido de color blanco.

20

Punto de fusión: 219-221°C.

MS (m/z): 545 (MH^+), 567 ($\text{M}+23$), 543 (MH^-).

25

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 5.09 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 5.46 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (m, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 8.16 (d, $J=4\text{Hz}$, 3H), 11.55 (s, 1H).

76

3/E

EJEMPLO 29**1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(6-hidroxi-2-benzo-furoil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#9)**

5 A una solución de ácido 6-hidroxi-2-benzofuranoico (0.054 g, 0.3 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0.046 g, 0.36 mmoles) seguido de DMF (2 gotas). La solución se calentó a 25°C y se agitó durante 30 minutos, y se concentró entonces en vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL), y se añadió a una solución de 1,2,3,4-
10 tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolol-[3,4-b]quinolin-9-ona (0.092 g, 0.3 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5) en THF (5 mL), trietilamina (0.045 g, 0.45 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0.01 g, cat.). La solución se agitó durante 20 horas a 25°C, y se concentró entonces en vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con metanol
15 a 3% en diclorometano, para dar el producto como un aceite claro.

¹H-RMN (CD₃OD): δ 5.25 (d, J=15Hz, 1H), 5.48 (d, J=15Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.45 (s amplia, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.25-7.89 (m's traslapantes, 5H), 8.32 (d, 1H).

20

EJEMPLO 30**Ester metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolol-[3,4-b]quinolin-9-ona-2-il]-1-propenil]benzoico (#6)**

25

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20, se hizo reaccionar 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolol-[3,4-b]quinolin-9-

77

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2503/PCT.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-104.492-00000-0000

Re: Expediente No. 02-104.492

Solicitud de Patente a nombre de

Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

RECIBO 2008-02-11 15:31:00 Dep 2020 NUECREACIONES
Tasa 11 PATENTE IYD Lvl: 372 FASE NACIONAL
Act: 487 SOLICITUD RORNOGA Folios: 3

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada en este negocio, atentamente solicito a usted se sirva conceder una prórroga de 30 días para dar respuesta al oficio No. 14692 notificado por fijación en lista el 16 de noviembre de 2007, relacionado con la solicitud de patente que se está tramitando bajo el expediente de la referencia.

Acompaño los recibos No. 08 - 9,865 de 5 de febrero de 2008 y 08 - 5,854 de 22 de enero de 2008, correspondientes a la tasa de la prórroga del término.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

Cod. 5376

EUA/ra.