



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Ortho-McNeil Pharmaceutical,
Inc.

Dirección: U.S. Route 202,

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

Lugar de Constitución : Delaware

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

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/14391 Fecha Mayo 3, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/87882 A3 Fecha Noviembre 22, 2001

6 TÍTULO (54) DERIVADOS SUSTITUIDOS DE PIRROLOPIRIDINONA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA.

6 Clasificación Internacional (51) 07 AG1K 3/439

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Mayo 17, 2000

(31) Número de Solicitud

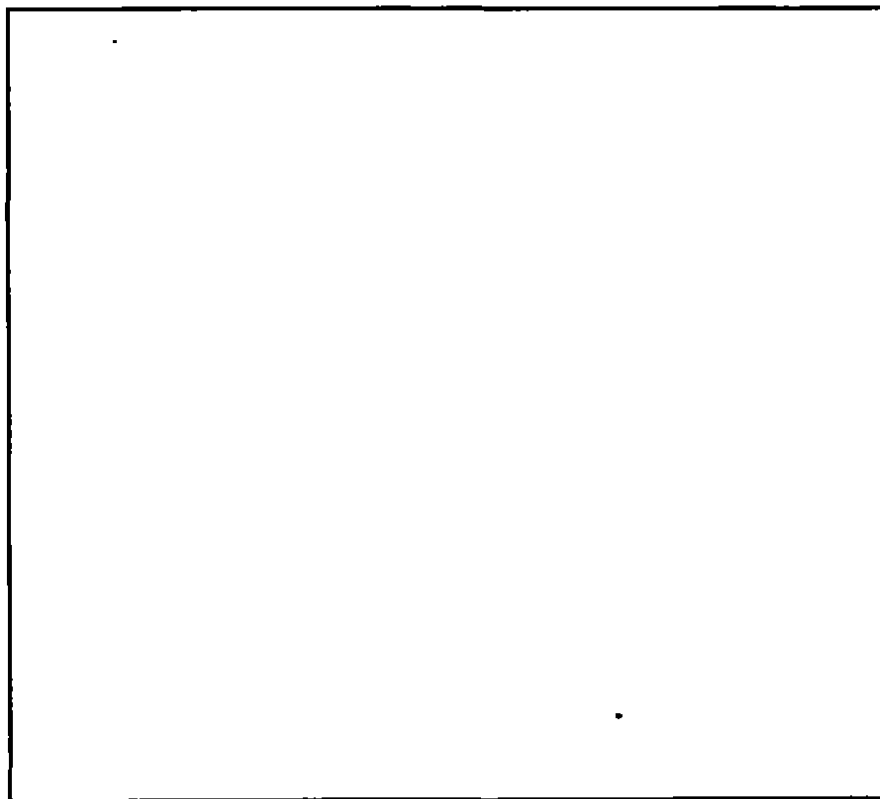
60/204,646

9 Comprobante de pago No. 02 - 74.933

Fecha Noviembre 8, 2002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso *Protocolo No. 19.164*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

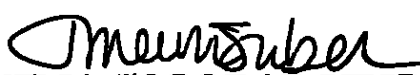
C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

INVENTORES

- 1.) **ZHIHUA SUI**
(Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);
- 2.) **JIHUA GUAN**
(Raritan, New Jersey 08869, Estados Unidos de América);
- 3.) **WEIQIN JIANG**
(Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América);
- 4.) **JAMES C. LANTER**
(Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América).
- 5.) **MARK J. MACIELAG**
(Branchburg, New Jersey 08876, Estados Unidos de América).

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

Clase: C 07


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

2503



4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
00004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02104492 00000000 Folios: 200
Fecha (AÑO): 2002-11-16 16:51:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 74,933
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT. REMISIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
00005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

PCT REQUEST

1/4

ORT-1425

Original (for SUBMISSION) printed on 02.05.2001 05:18:41 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	00005
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	ORT-1425
I	Title of invention	SUBSTITUTED PYRROLOPYRIDINONE DERIVATIVES USEFUL AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
II-5	Address:	Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. U.S. Route 202 Raritan, NJ 08869 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-0400
II-9	Facsimile No.	732-524-3808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	SUI, Zhihua
III-1-5	Address:	11 Running Brook Circle Flemington, NJ 08892 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	MACIELAG, Mark, J.
III-2-5	Address:	8 Seneca Trail Banchburg, NJ 08876 United States of America

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	GUAN, Jihua
III-3-5	Address:	702 Bound Brook Avenue Raritan, NJ 08869 United States of America
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	JIANG, Weiqin
III-4-5	Address:	8 Glen Eyre Drive Bridgewater, NJ 08807 United States of America
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-4	Name (LAST, First)	LANTIER, James, C
III-5-5	Address:	3 Albion Court Flemington, NJ 08822 United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	agent
	The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2803
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	APPOLLINA, Mary, A.
IV-2-2	Address:	U.S. Route 202 Raritan, NJ 08869 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	732-524-3742
IV-2-4	Facsimile No.	732-524-2808

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AF: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA ZW
V-3	National Patent (States which have become party to the PCT after the issuance of this version of EASY)	Colombia (CO)
V-4	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-5	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	17 May 2000 (17.05.2000)
VI-1-2	Number	60/204,667
VI-1-3	Country	US
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 02.05.2001 05:19:41 PM

VM	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
VIII-1	Request	4	-
VIII-2	Description	117	-
VIII-3	Claims	14	-
VIII-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
VIII-5	Drawings	0	-
VIII-7	TOTAL	136	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
VIII-8	Fee calculation sheet	✓	-
VIII-10	PCT-EASY diskette	-	diskette
VII-10	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
VIII-10	Language of filing of the international application	English	
IX-1	Signature of applicant or agent	<i>Mary A. Appollina</i>	
IX-1-1	Name	ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.	
IX-1-2	Name of signatory	Mary A. Appollina	
IX-1-3	Capacity	Assistant Secretary	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1/2

ORT-1425

Original (for SUBMISSION) printed on 02.05.2001 09:19:41 PM

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

00009

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001)
0-6	Applicant's or agent's file reference	ORT-1425
2	Applicant	ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 240
12-2	Search fee S	⇒ 846
12-3	International fee	
	Basic fee (first 30 sheets) b1	382
12-4	Remaining sheets	106
12-5	Additional amount (X) 9	
12-6	Total additional amount b2	954
12-7	b1 + b2 = B	1,336
12-8	Designation fees	
	Number of designations contained in international application	87
12-9	Number of designation fees payable (maximum 6)	6
12-10	Amount of designation fee (X) 82	
12-11	Total designation fees D	492
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-117
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒ 1,711
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 2,797
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account	✓
12-20-2	Is hereby authorized to charge any deficiency or credit any over-payment in the total fees indicated above to my deposit account	✓
12-20-3	Is hereby authorized to charge the fee for preparation and transmittal of the priority document to the International Bureau of WIPO to my deposit account	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/ORT1425/MAA
12-22	Date	02 May 2001 (02.05.2001)

00019

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

VALIDATION LOG AND REMARKS

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

Original (for SUBMISSION) printed on 02.05.2001 09:19:41 PM

PCT-EASY INFORMATION SHEET

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

VALIDATION LOG

Green? Yellow!	States More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify. Additional national designation added: Obtain updated maintenance tables rather than using this field.
Green? Green?	Contents The international application contains no drawings. Please verify. Priority 1. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 18 months from the earliest priority date claimed)
Green?	Payment Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

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

ATTENTION

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

EL691440519US

ORT-1425/PCT

IN THE UNITED STATES RECEIVING OFFICE IN THE UNITED STATES
PATENT AND TRADEMARK OFFICE IN ACCORDANCE WITH THE PATENT
COOPERATION TREATY

"Express Mail" mailing number: EL691440519US
Date of Deposit: June 6, 2001

I hereby certify that the application/correspondence attached hereto is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

MARTIN R. ZU

(Typed or printed name of person mailing paper or fee)



(Signature of person mailing paper or fee)

Applicants: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
PCT Serial No.: PCT/US01/14391
FILED: 03 May 2001
For: SUBSTITUTED PYRROLOPYRIDINONE
DERIVATIVES USEFUL AS
PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

Assistant Commissioners for Patents
BOX PCT
Washington, D.C. 20231
ATTN: RO/US

PETITION TO CORRECT DEFECTS IN THE INTERNATIONAL
APPLICATION

The Examiners attention is drawn to the Request page 3 of
4, Section VI-1-2 "Priority claim of earlier national
application". We request correction of priority claim in

13

accordance with Rule 26 bis.1 of the PCT to claim priority⁰⁰⁰¹³
from US application number "60/204,646". Enclosed
herewith please find substitute page 3 of 4 of the
International Request form correcting the
"Priority claim of earlier national application".

Respectfully submitted,

BY Mary A. Appollina
Mary A. Appollina
REG. No. 34,087
Attorney for Applicant

/sb
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
(732) 524-3742

DATED: June 6, 2001

PATENT COOPERATION TREATY
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK RECEIVING OFFICE

00014

International Application No.: PCT/US01/14391

International Filing Date: 3 May 2001

Priority Date: 17 May 2000

Applicant: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

Title: Beta-Carboline Derivatives Useful as
Inhibitors of Phosphodiesterase

Assistant Commissioner for Patents
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Response to Invitation to Correct Defects

Dear Sir:

In response to the Invitation to Correct Defects in the International Application, please note that the United States was not designated and on page 3 of the Request, Mary A. Appollina signed as Assistant Secretary of Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.

Respectfully submitted,

BY: Mary A. Appollina
Mary A. Appollina
REG. No. 34,087

/sb
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
(732) 524-3742
DATED: July 24, 2001

RECEIVED
PCT INFORMATION
SERVICES
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

00015
ORT 1425 PCT
(10) International Publication Number
WO 01/87882 A3

(51) International Patent Classification: C07D 471/04,
A61K 31/437, A61P 15/01, C07D 491/14, 493/14, 471/14
// (C07D 471/04, 221:00, 209:00)

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

(21) International Application Number: PCT/US01/14391

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

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

(25) Filing Language: English

(36) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/204,646 17 May 2000 (17.05.2000) US

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

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

Published:

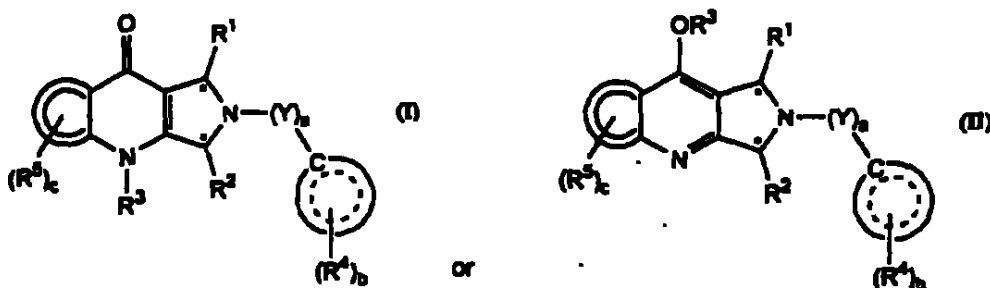
— with international search report

(72) Inventors: SUI, Zhihua; 11 Running Brook Circle, Flem-
ington, NJ 08892 (US); MACIELAG, Mark, J.; 8 Seneca
Trail, Branchburg, NJ 08876 (US); GUAN, Jihua; 702
Bound Brook Avenue, Raritan, NJ 08869 (US); JIANG,
Weiqin; 8 Glen Eyre Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US);
LANTER, James, C.; 3 Albion Court, Flemington, NJ
08822 (US).

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

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

(54) Title: SUBSTITUTED PYRROLOPYRIDINONE DERIVATIVES USEFUL AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention relates to novel pyrrolopyridinone derivatives of the formula (I) or (II): pharmaceutical compositions containing the compounds and their use for the treatment of sexual dysfunction.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 01/14391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P15/00 C07D491/14 C07D495/14
C07D471/14 //(C07D471/04,221:00,209:00)

00016

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARNIAUX J ET AL: "Synthesis of a Novel Fused Tricyclic Quinolone system via Oxidation of 1,2,3,4-Tetrahydro-beta-Carbolines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 38, no. 17, 28 April 1997 (1997-04-28), pages 2997-3000, XP004059081 ISSN: 0040-4039 compound 5d	1
A	US 6 043 252 A (BOMBRUN AGNES) 28 March 2000 (2000-03-28) claims 1-4	1, 11, 14, 17, 18

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

* Special categories of cited documents.

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2002

Date of mailing of the international search report

23/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/14391

17

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6043252	A	28-03-2000	
		AU 711885 B2	21-10-1999
		AU 2891097 A	05-12-1997
		BG 102879 A	30-09-1999
		BR 9709230 A	10-08-1999
		EE 9800390 A	15-06-1999
		EP 0912567 A1	06-05-1999
		JP 2000513717 T	17-10-2000
		MD 980248 A	31-10-2000
		NO 985222 A	11-01-1999
		SK 154498 A3	18-01-2000
		US 6117881 A	12-09-2000

00017

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

00018

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



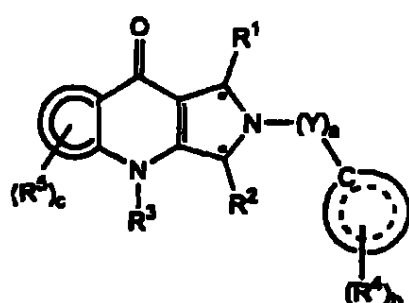
(43) International Publication Date
22 November 2001 (22.11.2001)

PCT

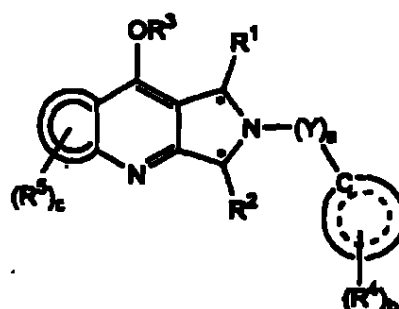
(10) International Publication Number
WO 01/87882 A2

- (51) International Patent Classification: C07D 471/08 (74) Agents: JOHNSON, Philip, S.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 et al. (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/14391
- (22) International Filing Date: 3 May 2001 (03.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/204,646 17 May 2000 (17.05.2000) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route 302, Raritan, NJ 08869 (US).
- (72) Inventors: SUI, Zhihua; 11 Running Brook Circle, Flemington, NJ 08892 (US). MACIELAG, Mark, J.; 8 Seneca Trail, Branchburg, NJ 08876 (US). GUAN, Jihua; 702 Bound Brook Avenue, Raritan, NJ 08869 (US). JIANG, Weiqia; 8 Glen Eyre Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). LANTER, James, C.; 3 Albion Court, Flemington, NJ 08822 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED PYRROLOPYRIDINONE DERIVATIVES USEFUL AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to novel pyrrolopyridinone derivatives of the formula (I) or (II); pharmaceutical compositions containing the compounds and their use for the treatment of sexual dysfunction.

WO 01/87882 A2

57

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente ORT-1425 PCT	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/US01/14391	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 03/05/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17/05/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04		
Solicitante ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
2. Este INFORME consiste de un total de 5 páginas, incluyendo esta hoja.

___ Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- I. ☒ Base del Informe
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. ☐ Falta de unidad de invención
- V. ☒ Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 07/12/2001	Fecha en que se completó este informe 01.07.2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Friebe, F. Teléfono: +49 89 2399 8552

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US01/14391

00020

20

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este Informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-117 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-18 Como fueron presentadas originalmente

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))
☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))
☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

- ☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita
☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.
☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ El capítulo descriptivo páginas:
☐ Las reivindicaciones Nos.:
☐ Los dibujos hojas:

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US01/14391

21
00021

5. Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional (Regla 70.2 (c)):

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si necesarias:

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido examinada en relación a:

1

☐ toda la solicitud internacional

☒ reivindicaciones Nos. 14 - 18

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 14 - 18 se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere ser objeto del examen preliminar internacional (especificar): ver hoja anexa

☐ la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos (indicar abajo los elementos específicos) o las reivindicaciones Nos. son tan confusas que ninguna opinión sustancial pudo ser establecida (especificar):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.

☐ las reivindicaciones Nos. no han sido objeto de búsqueda internacional.

2. Un examen preliminar internacional significativo no pudo llevarse a cabo debido a que la lista de secuencias nucleótido y/o aminoácido no cumple con los estándares provistos por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.

☐ la forma legible por computador no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad SI: Reivindicaciones 1 - 18

NO: Reivindicaciones

Nivel inventivo SI: Reivindicaciones 2 - 9

NO: Reivindicaciones 1, 10 - 18

Aplicación Industrial SI: Reivindicaciones 1 - 13

NO: Reivindicaciones

44

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US01/14391

22
00028

2. Citaciones y explicaciones

Referencia Punto III

El no-establishment de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 14 - 18 se relacionan a la materia considerada por esta Autoridad que está contemplada en las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Como consecuencia, no se formulará opinión con relación a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Referencia Punto V

Declaración motivada bajo la Regla 68.2 (a) (II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

La solicitud se relaciona al campo de los inhibidores fosfodiesterasa, los cuales pueden ser utilizados para el tratamiento de la disfunción sexual. Los compuestos reivindicados son pirrolopiridinones "annelated", en la primera línea de pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona.

De los dos documentos citados en el Informe de Búsqueda Internacional, solo el documento de J.F. CARNIAUX et al. Tetrahedron Lett 38/17, 2997 (1997) es de cierta relevancia; el compuesto pertinente es el compuesto 5d del esquema 2, el cual, sin embargo, ya ha sido revelado. Se cumple con el requisito de novedad (Art. 33 (2) PCT).

Ahora, respecto al nivel inventivo, la IPEA es de la opinión que en vista de la información presente en el expediente, únicamente los derivados benz-annelated, viz. de pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona solucionan el problema que se presenta en el presente caso.

En referencia con los compuestos de la fórmula (I) y (II) en donde la parte aromática de la mano izquierda del esqueleto tricíclico representa una estructura parcial furilo, tienilo o pirrolo, la solicitud es desprovista de cualquier información detallada. Por lo tanto se niega el requisito de nivel inventivo debido a que el efecto técnico alegado no es creíble para esta parte de la solicitud (Art. 33(3) PCT).

Respecto al método para elaborar esos componentes, la memoria descriptiva es silenciosa. Es cuestionable que el proceso que comienza desde 1,2,3,4-tetrahidro -beta-carbolinas apropiados, también trabaje cuando parte del correspondiente derivativo "annelated" anillo hetero-5. Por lo tanto, esta parte de la solicitud también esta sujeta a la objeción bajo el Art. 5 PCT.

Para la apreciación de las reivindicaciones 14-18 respecto a si son o no aplicables industrialmente no existen criterios unificados en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente frente a la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia de las reivindicaciones que se refieren al uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero sin embargo si permite reivindicaciones que se refieren al primer uso en tratamientos médicos de compuestos ya conocidos y el uso de estos compuestos para la elaboración de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

APPOLLINA, Mary A.
JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
INFORMATION
00023
JUL -8 2002
PCT
TO BE FORWARDED TO

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 01.07.2002

Applicant's or agent's file reference
ORT-1425 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US01/14391

International filing date (day/month/year)
03/05/2001

Priority date (day/month/year)
17/05/2000

Applicant
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer

MORANCHO, N

Tel. +49 89 2399-2718



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ORT-1425 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/14391	International filing date (day/month/year) 03/05/2001	Priority date (day/month/year) 17/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D471/04		
Applicant ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 07/12/2001	Date of completion of this report 01.07.2002	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Friebel, F Telephone No. +49 89 2399 8552 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US01/14391

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):* Description, pages:

1-117 as originally filed

Claims, No.:

1-18 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is: ' .

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US01/14391

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 14-18.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-18 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1-18
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 2-9
	No:	Claims 1,10-18
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-13

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/14391

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/US01/14391

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**point III:**

Claims 14-18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

point V:

The application relates to the field of phosphodiesterase inhibitors which may be used for the treatment of sexual dysfunction.

The compounds claimed are annelated pyrrolopyridinones; in the first line pyrrolo[3,4-b]quinolin-9-ones.

From the two documents cited in the Intern. Search Report only the paper of J.-F. CARNIAUX et al. Tetrahedron Lett. 38/17, 2997 (1997) is of a certain relevance; the pertinent compound is the compound 5d of scheme 2 which, however, has been already disclaimed. The novelty requirement is met (Art.33(2) PCT).

Now turning to the question of inventive step, the IPEA is of the opinion that in view of the data presently on file only the benz-annelated derivatives, viz. the pyrrolo[3,4-b]quinolin-9-ones solve the problem addressed in the instant case.

As concerns the compounds of the formulae (I) and (II) wherein the left hand aromatic part of the tricyclic skeleton stands for a furyl, thienyl or pyrrolyl partial structure, the application is devoid of any detailed information. Inventive step is therefore denied because the alleged technical effect is not credible for this part of the application (Art. 33(3) PCT).

The description is furthermore silent as concerns the method for making such compounds. It is questionable that the process which starts from appropriate 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline will also work when departing from the corresponding hetero-5-ring annelated derivatives. This part of the application is therefore also open to objection under Art.5 PCT.

For the assessment of the present claims 14-18 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

DERIVADOS SUSTITUIDOS DE PIRR LOPIRIDINONA 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

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

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
5 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.

Recientemente, el inhibidor de fosfodiesterasa V (PDEV), sildenafil (Viagra®) fue aprobado por la FDA como una medicación oralmente
10 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 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
15 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 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
20 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 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 quirúrgico.

- 5 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 guanosín 3',5' monofosfato cíclico, específicamente fosfodiesterasa, y su uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Daugan et al., en el documento WO97/03675, describen el
- 10 uso de los derivados tetracíclicos para el tratamiento de impotencia.

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 -carbolicinas.

- Pfenninger, E., en el documento DE 2803541, y la patente de
- 15 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
- 20 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.

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 00034 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
5 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 clitoris, trabajo de parto prematuro,
dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos arteriales
10 oclusivos, trombosis, estenosis coronaria, angina de pecho, infarto al
miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos,
hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y
complicaciones diabéticas.

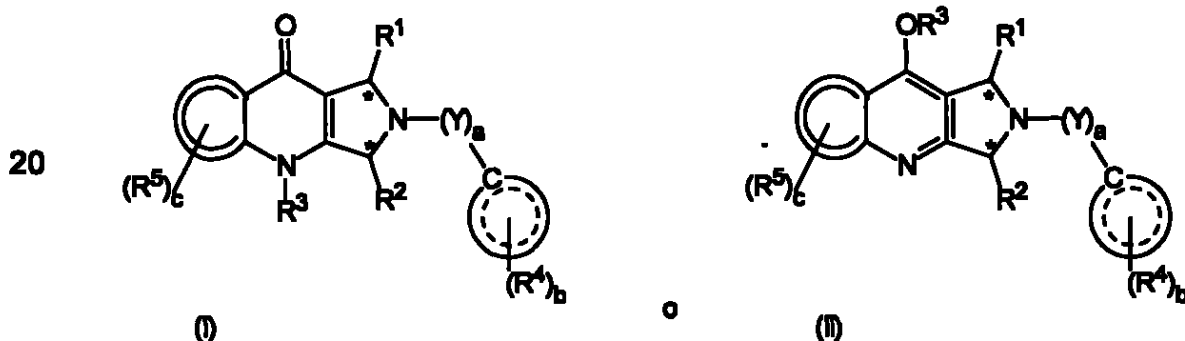
Por consiguiente, un objetivo de la invención es identificar
15 compuestos que incrementen la concentración de GMPc en el tejido del pene
mediante la inhibición de fosfodiesterasas, específicamente PDEV. Otro
objetivo de la invención es identificar compuestos que sean útiles para el
tratamiento de disfunción sexual, en particular disfunción eréctil y/o impotencia
en animales de sexo masculino, y disfunción sexual en animales de sexo
20 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 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, 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

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):



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)-
5 NH_2 , -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
10 uno a tres R^B ;

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,
15 carboxialquilcarbonilamino de C_1-C_6 , hidroxialquilamino de C_1-C_6 , NHR^A y
 $N(R^A)_2$;

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
20 (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados
independientemente de R^C), cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno a
tres 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);

00037

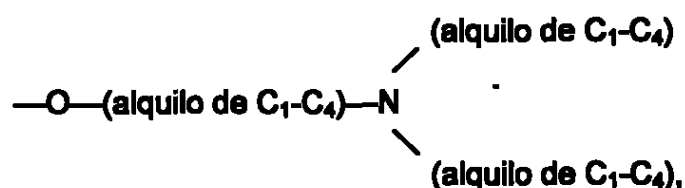
- en donde R^C se selecciona del grupo que consiste de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , trifluorometilo, trifluorometoxi,
- 5 NH_2 , NH (alquilo de C_1-C_6) y N (alquilo de C_1-C_6)₂;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquilcarbonilo de C_1-C_6 , alquenilcarbonilo de C_2-C_6 y alquinilcarbonilo de C_2-C_6 ;

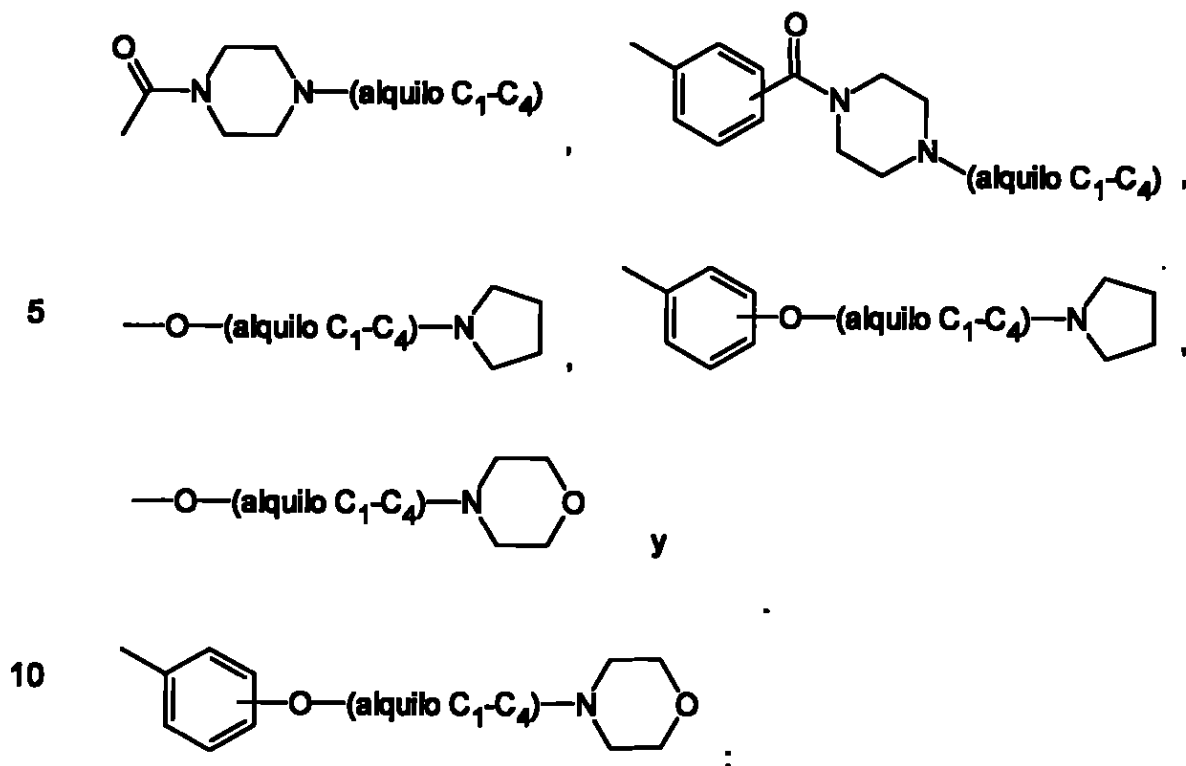
b es un entero de 0 a 4;

- 10 R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, nitro, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , alcoxicarbonilo de C_1-C_6 , trifluorometilo, fenilo (en donde el grupo fenilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), fenilsufonilo, naftilo, aralquilo de C_1-C_6 , -O-
- 15 aralquilo (en donde el grupo aralquilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), heteroarilo (en donde el heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), heterocicloalquilo, NH_2 ,

20



NHR^A , $N(R^A)_2$.



en donde cada R^D se selecciona independientemente de
 halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo de C_1-C_4 , alquiltio de C_1-C_4 ,
 hidroxialquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilo oxycarbonilo de C_1-C_4 ,
 15 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;

20 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);

5 a es un entero de 0 a 1;

Y se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_1-C_8 -, $C(O)$ -, -carbonil(alquilo de C_1-C_8)-, -carbonil(alquenilo de C_2-C_8)-, -carbonil(alquinilo de C_2-C_8)-, -carbonil(alquilo de C_1-C_8)-, -carbonil(alquenilo de C_2-C_8)-, $-C(O)O$ -(alquilo de C_1-C_8)-, $-C(S)$ -, $-SO_2$ -, -(alquilsulfonilo de C_1-C_8)-, -sulfonil(alquilo de C_1-C_8)-, $-C(O)NH$ -, $-C(O)NH$ -(alquilo de C_1-C_8)-, $-C(O)(cicloalquilo de C_3-C_7)$ - 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;

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

Y es $-CH_2-$,  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-(3,4,5-trimetoxifenil)-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona);

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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 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

5 composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplificando la invención, es un método para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de disfunción eréctil (ED)

10 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, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos arteriales oclusivos, trombosis, estenosis coronaria, angina de

15 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 cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas

20 descritos anteriormente.

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.

5 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.

10 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, 15 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 20 pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita del mismo.

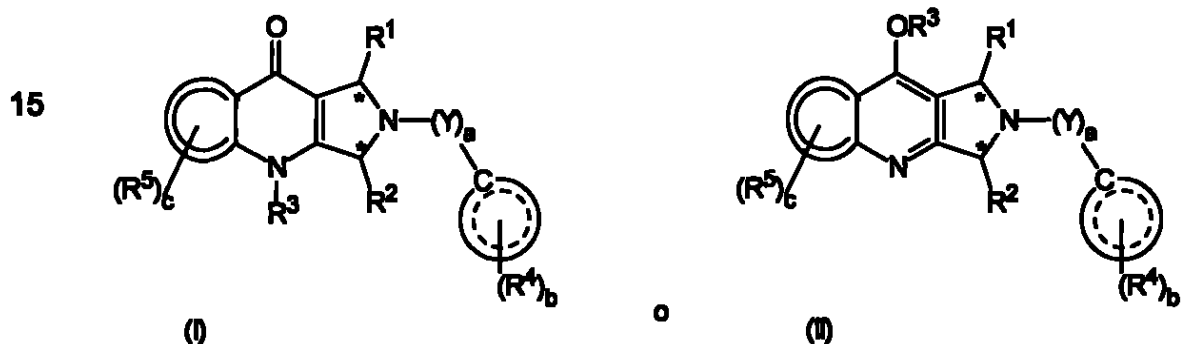
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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

10 producción 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

20 anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De preferencia, R¹ es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste de fenilo (sustituido opcionalmente con uno a dos

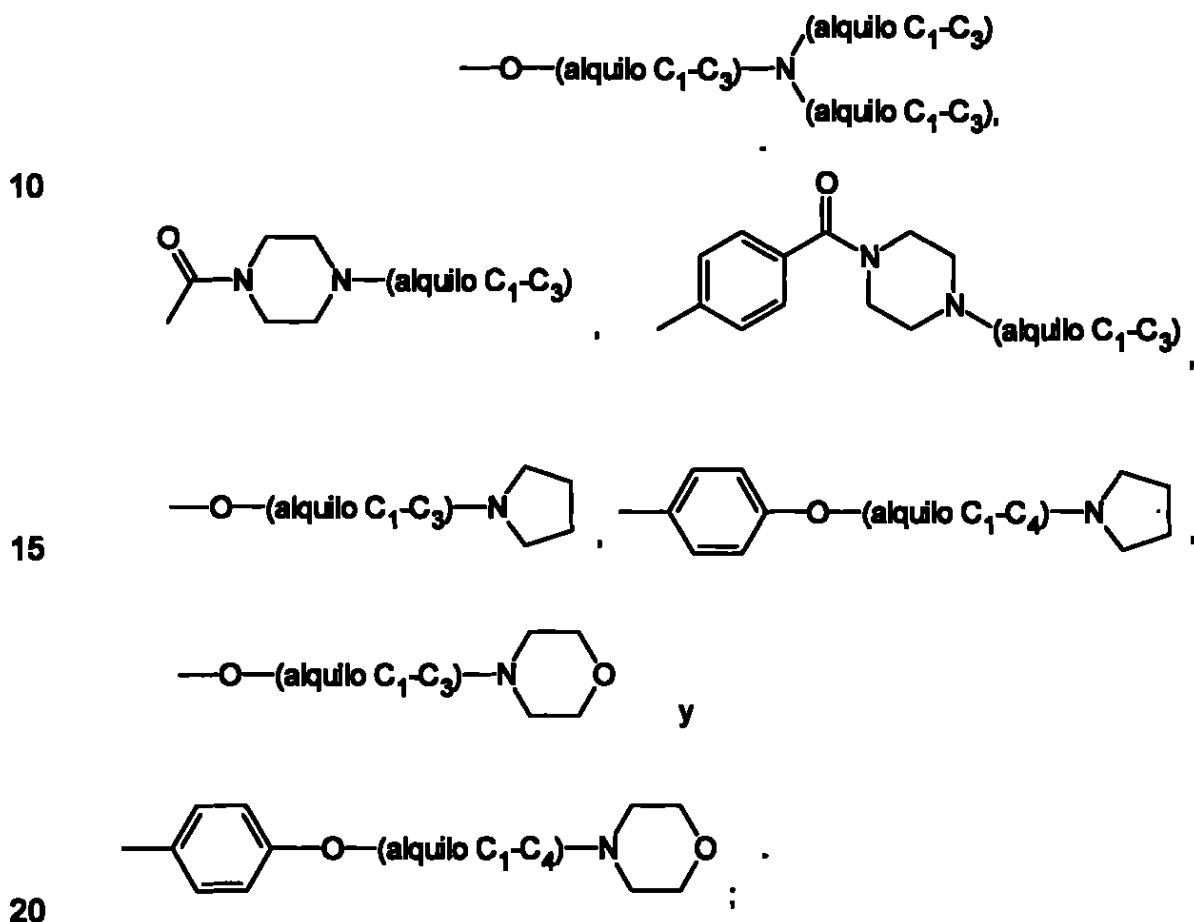
sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₃) o N(alquilo de C₁-C₃)₂, heteroarilo y heterocicloalquilo. De preferencia, R² se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 5-benzofurilo, 5-indanilo y 3-tienilo. Más preferiblemente, R² se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxifenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-tienilo, 5-indanilo y 5-benzofuranilo. Más preferiblemente aún, R² se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxifenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 3-tienilo, 5-indanilo y 5-benzofurilo. Muy preferiblemente, R² se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxifenilo y 5-(2,3-dihidrobenzofurilo).

De preferencia, R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄. Más preferiblemente, R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. Muy preferiblemente, R³ 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, R⁴ se selecciona del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, alcoxycarbonilo de C₁-C₃, fenilo (en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, carboxi, alquilo de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquiloxicarbonilo de C₁-C₄, C(O)N(R^A)₂, trifluorometilo,

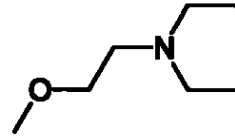
trifluorometoxi, amino, amino(alquilo de C₁₋₄), diamino(alquilo de C₁₋₄), nitro, ciano o formilo, O-aralquilo, heteroarilo (en donde el heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, carboxi, oxo, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilo oxycarbonilo de C₁₋₃, C(O)N(R^A)₂, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, nitro, alquilcarbonilo de C₁₋₃ o aralquilo de C₁₋₄, heterocicloalquilo,



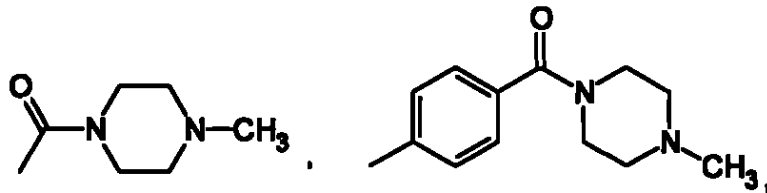
De preferencia, R⁴ se selecciona del grupo que consiste de bromo, hidroxilo, carboxi, oxo, metilo, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-

hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-aminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-formilfenilo, 4-metiltiofenilo, benciloxi, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, N-oxi-
 5 2-piridinilo, 3-tienilo, 2-furilo, 1-imidazolilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-dimetilimidazolilo),

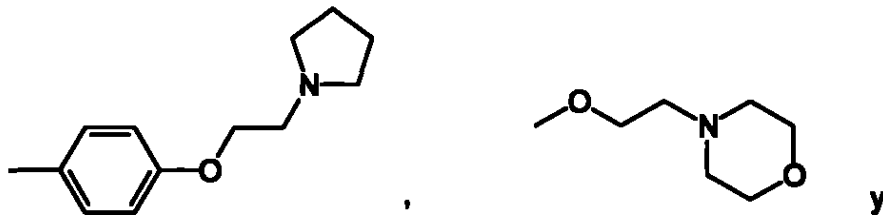
5-(1-bencilimidazolilo), 3,4-metilendioxfenilo,



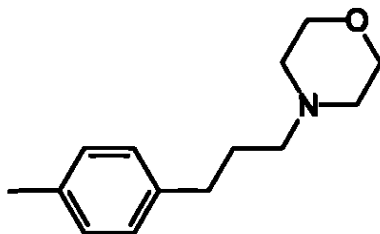
10



15



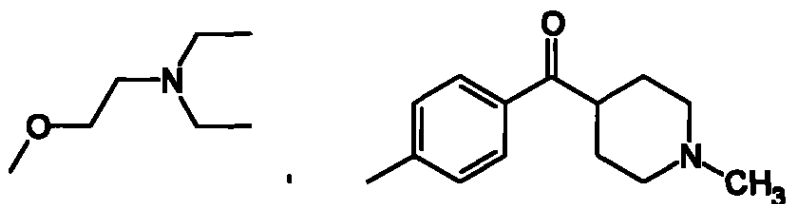
20



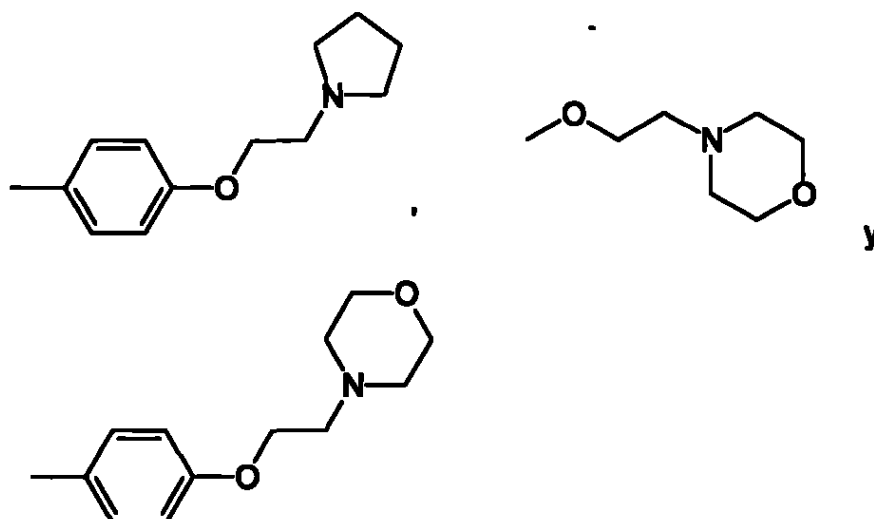
Más preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de 5-bromo, 2-hidroxi, 6-hidroxi, 4-carboxi, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-

hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-metilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxicarbonilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-aminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 4-formilfenilo, benciloxi, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-furilo, 3-tienilo, N-oxo-2-piridinilo, 1-imidazolilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-1,2-dimetilimidazolilo), 3,4-metilendioxfenilo,

10



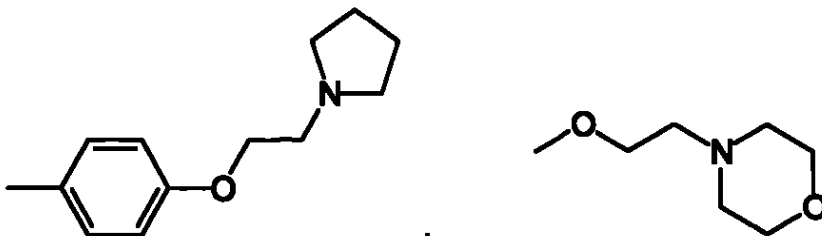
15



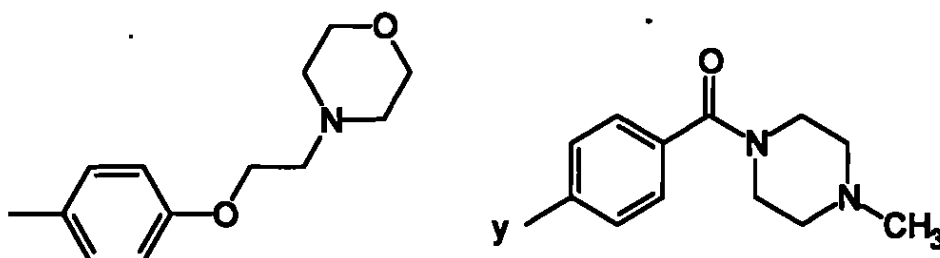
Aún más preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de 5-bromo, 2-hidroxi, 6-hidroxi, 4-carboxi, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-metilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxicarbonilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-aminofenilo, 4-dimetilaminofenilo,

3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 4-formilfenilo, benciloxi, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, N-oxo-2-piridinilo, 3-tienilo, 2-furilo, 1-imidazolilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-dimetilimidazolilo), 3,4-metilendioxfenilo,

5



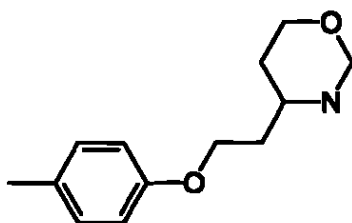
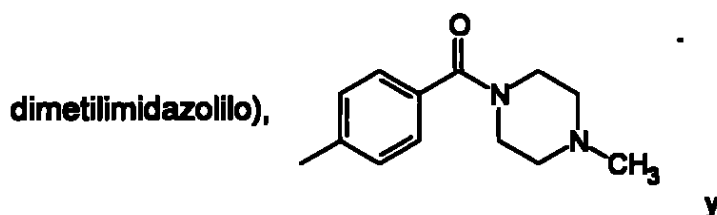
10



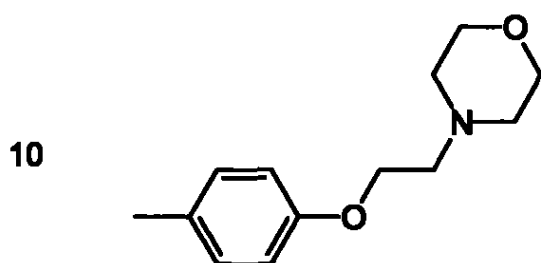
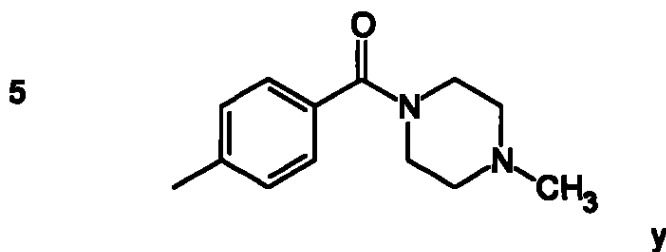
15

Aún más preferiblemente, R⁴ se selecciona del grupo que consiste de 6-hidroxi, 4-carboxi, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, N-oxo-2-piridinilo, 3-tienilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-

20



Más preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-nitrofenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo,



En una modalidad preferida, c es 0. En otra modalidad preferida, a es un entero de 0 a 1.

15 En una modalidad de la presente invención, Y se selecciona del grupo que consiste de -alquilo de C_1-C_4 -, -C(S)-, -C(O)-, -C(O)O-(alquilo de C_1-C_4)-, -C(O)-(alquilo de C_1-C_4)-, -C(O)-(alquenilo de C_2-C_4)-, C(O)-(cicloalquilo de C_3-C_7)- y -C(O)NH-(alquilo de C_1-C_3)-. De preferencia, Y se selecciona del grupo que consiste de -CH₂-, -C(S)-, -C(O)-, -C(O)O-CH₂-, -

20 C(O)-CH₂CH₂-, -C(O)-CH=CH-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-ciclopropilo y -C(O)CH₂-. Más preferiblemente, Y se selecciona del grupo que consiste de -C(O)-, -C(O)O-CH₂-, -C(O)-CH₂CH₂-, -C(O)-CH=CH- y -C(O)-ciclopropilo. Más preferiblemente aún, Y se selecciona del grupo que consiste de -C(O)-, -

C(O)O-CH_2 - y $-\text{C(O)-CH=CH-}$. Muy preferiblemente, Y se selecciona del grupo que consiste de $-\text{C(O)-}$ y $-\text{C(O)O-CH}_2$;

De preferencia,  es fenilo.

En una modalidad de la presente invención,  se

5 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-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.

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

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

15 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-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo y 2-metilpentilo. En forma similar, los grupos

20 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.

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.

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

El término "aralquilo" denota un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, por ejemplo, bencilo, feniletilo, y similares. En forma similar, el término "aralquenilo" denota un grupo alquenilo sustituido con un grupo arilo, por ejemplo, feniletilenilo, y similares.

10

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

15

20

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
5 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
10 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 cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O u S. El heterocicloalquilo se puede unir a
15 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-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-furo[2,3-
20 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-

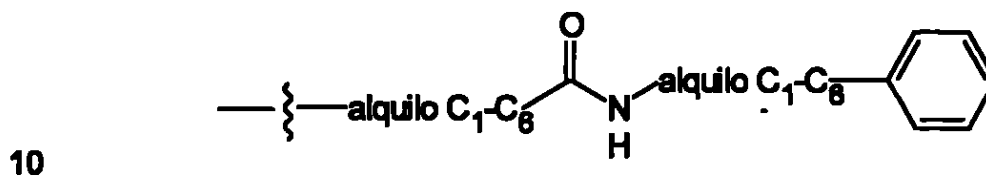
biciclo[2.2.1]heptanilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo y 2,3-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo.

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

- 5 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición particular en una molécula, sea independiente de sus definiciones en 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
- 10 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 pretende además que cuando b o c sea mayor de 1, los sustituyentes R⁴ o R⁵ correspondientes pueden ser iguales o diferentes.
- 15 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, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se entenderá que dichos isómeros y mezclas de los mismos, se contemplan dentro del alcance de la
- 20 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-C₈ alquilo de C₁-C₈" 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 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
5 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
10 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
15 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,
20 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, 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 (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiyoduro y valerato.

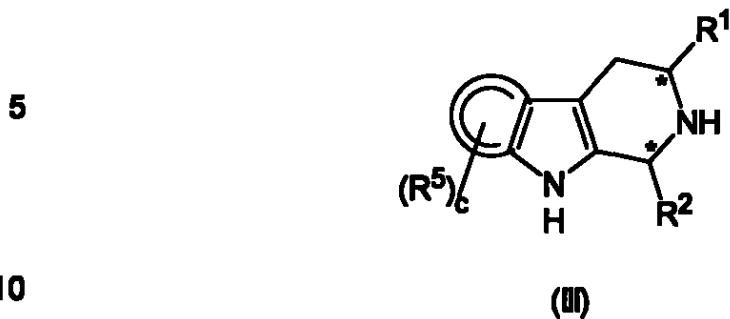
La presente invención incluye dentro de su alcance, profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. De esta manera, en los métodos de tratamiento de la presente 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 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 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

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

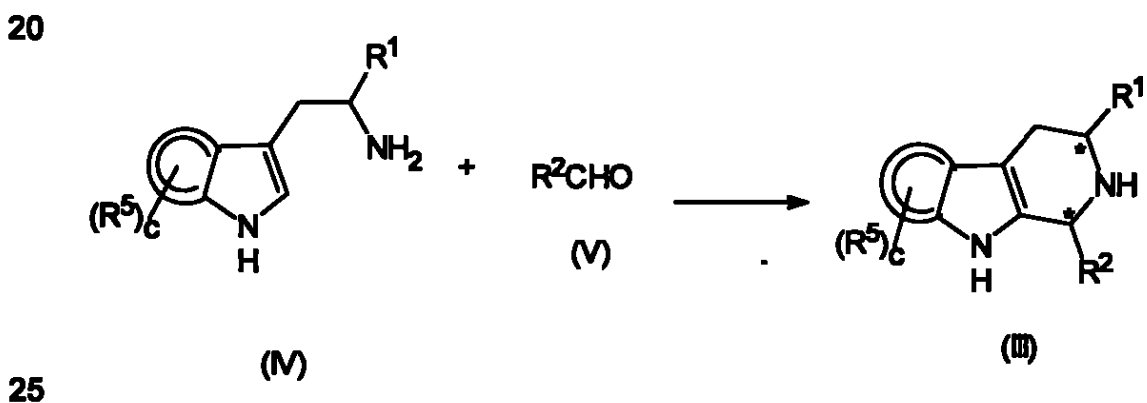
Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno, se pueden preparar de acuerdo a dos procedimientos alternativos a partir de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III):



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.

15 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

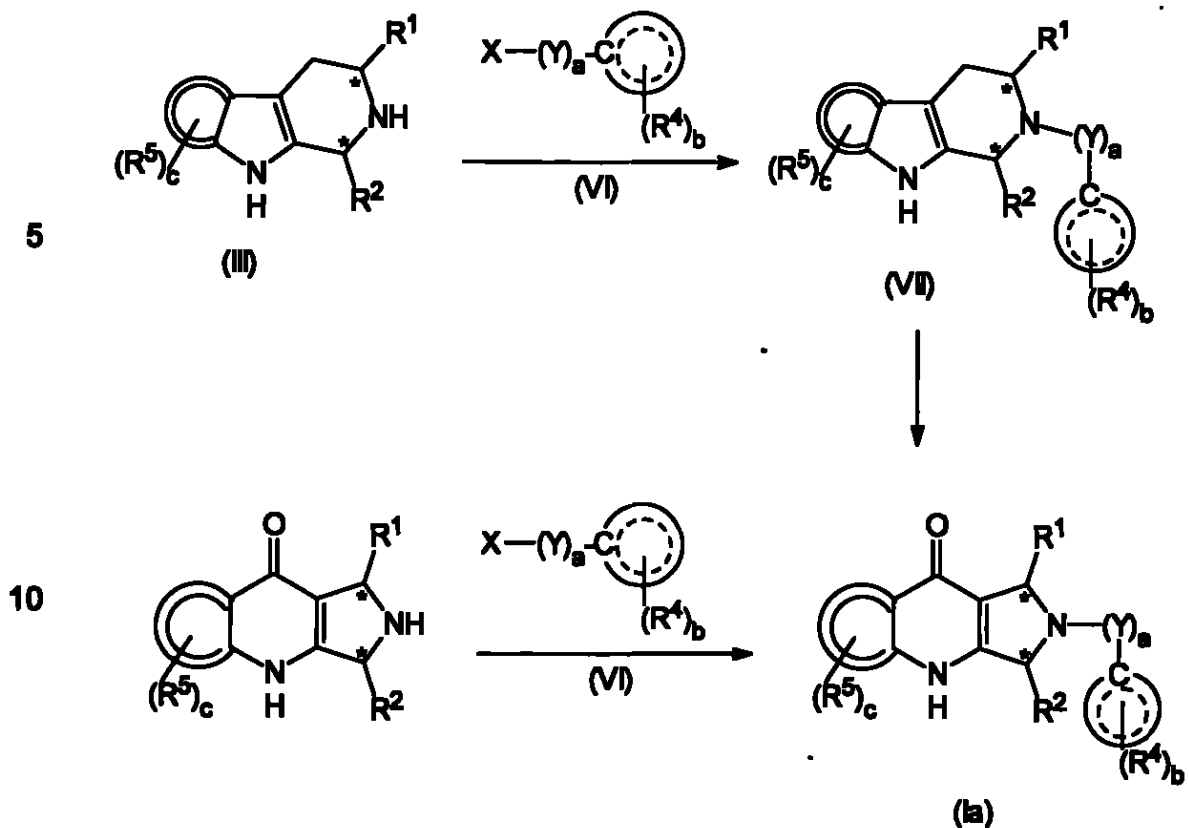


Por consiguiente, un compuesto de fórmula (IV), un compuesto conocido o compuesto producido mediante métodos conocidos, se hace

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).

- 5 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
- 10 (I) se pueden preparar haciendo reaccionar inicialmente un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), para formar una porción de pirrolopiridinona tricíclica, seguida de introducción de sustituyentes adicionales. Este segundo procedimiento se prefiere particularmente para la preparación de compuestos de fórmula (I), en donde Y es $-C(S)$, $-C(O)O-R^A$ o
- 15 $-C(O)R^A$.

Más específicamente, compuestos de fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), de acuerdo a los procedimientos descritos en el esquema 2.

ESQUEMA 2

En el primer procedimiento, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) se hace reaccionar 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, para 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 Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(dppf)Cl₂, 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 NaIO₄, KO₂, 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 NaIO₄, KO₂, 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.

El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar después con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en donde X es halógeno, hidroxi, tosilato, mesilato, p-nitrofenóxido o similares, de preferencia X es halógeno, hidroxi 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 Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(dppf)Cl₂, 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).

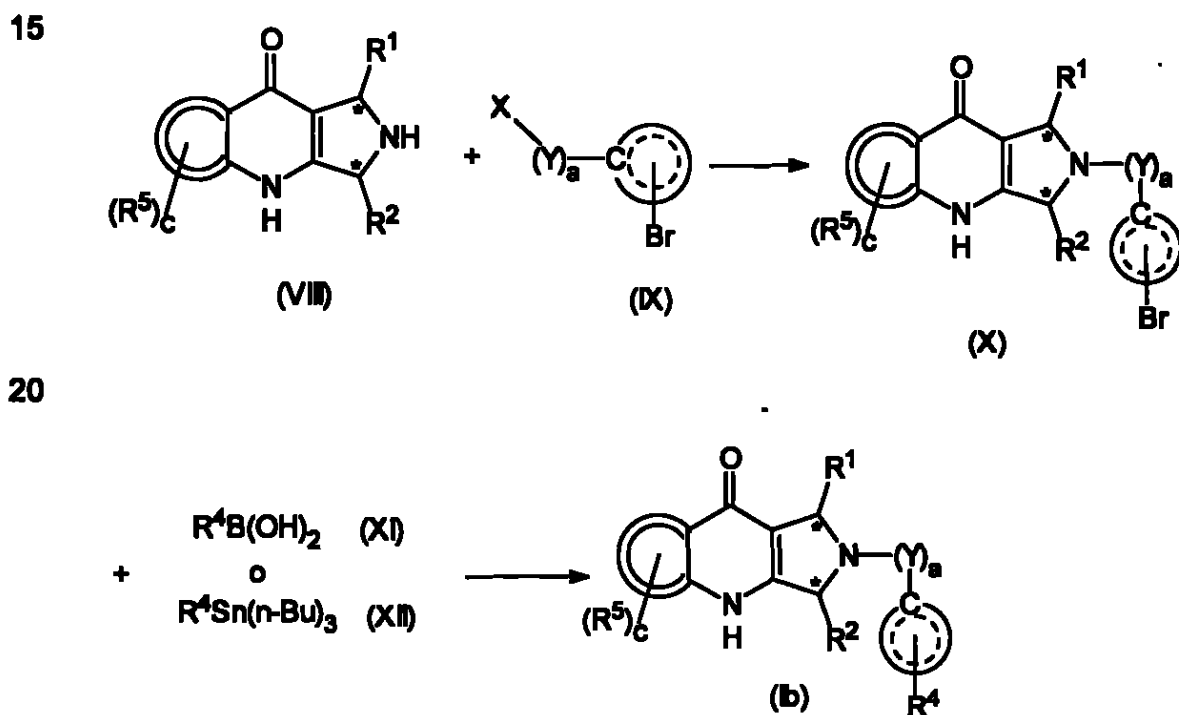
En forma alternativa, para compuestos de fórmula (I), en donde $(Y)_a$ es CH₂ y  es arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido, el compuesto de fórmula (VIII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con hidrógeno gaseoso, en donde el hidrógeno 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 R⁴), se 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.

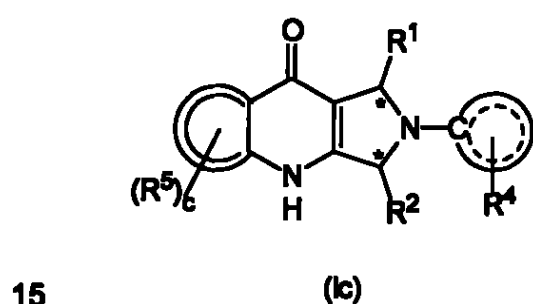
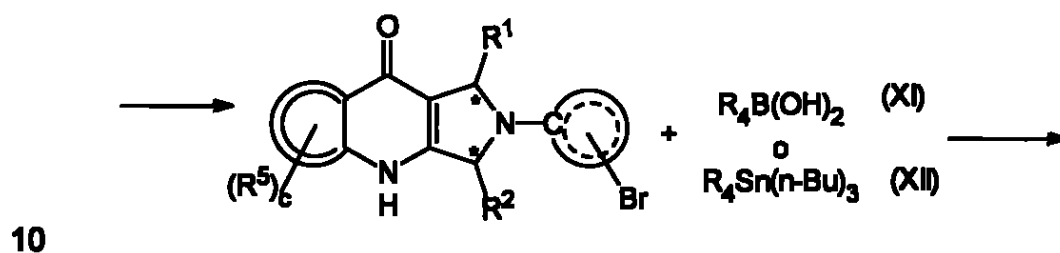
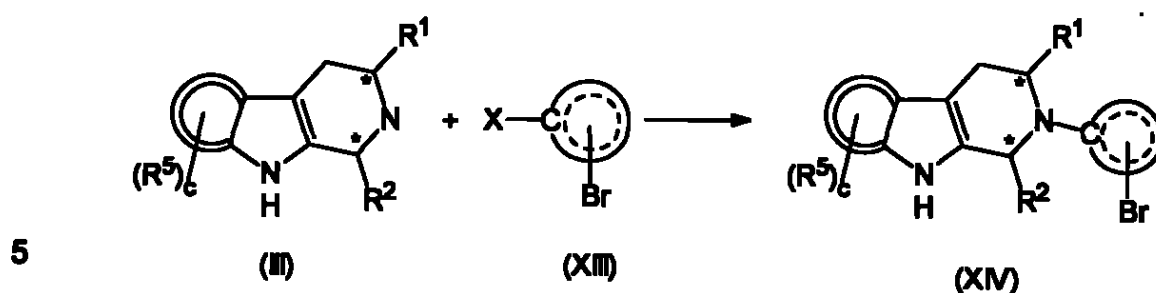
ESQUEMA 3



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 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 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de 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 $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$.

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.

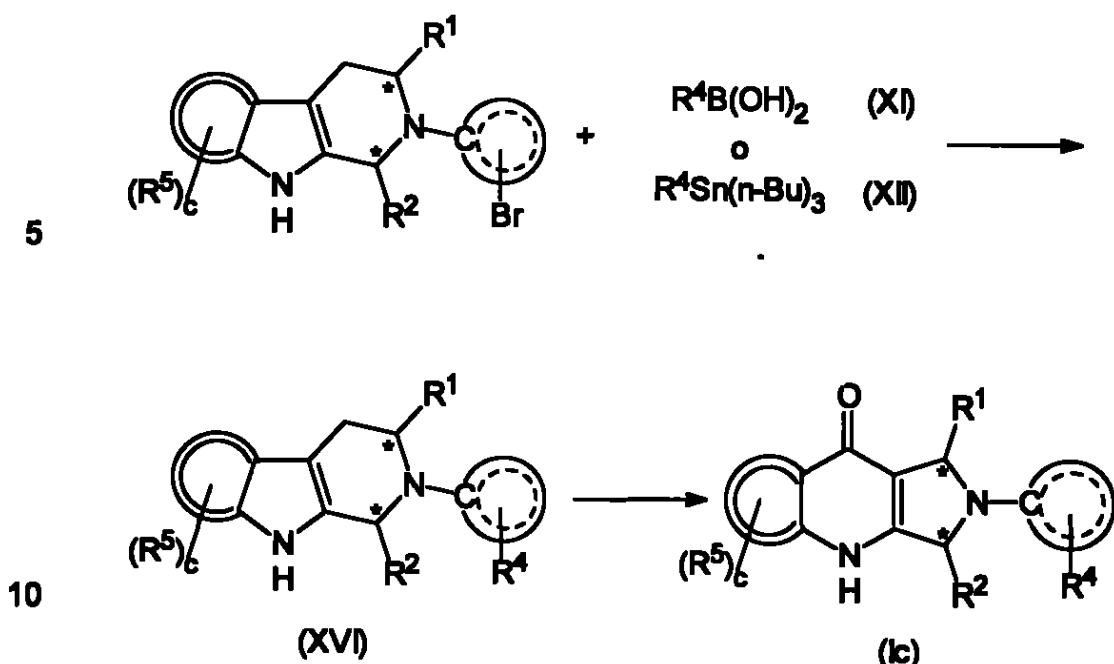
ESQUEMA 4

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).

- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 convertido entonces hasta la pirrolopiridinona correspondiente, como se muestra en el esquema 5.

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

15 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 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 80 y

20 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 $\text{Pd}(\text{dppf})(\text{OAc})_2$.

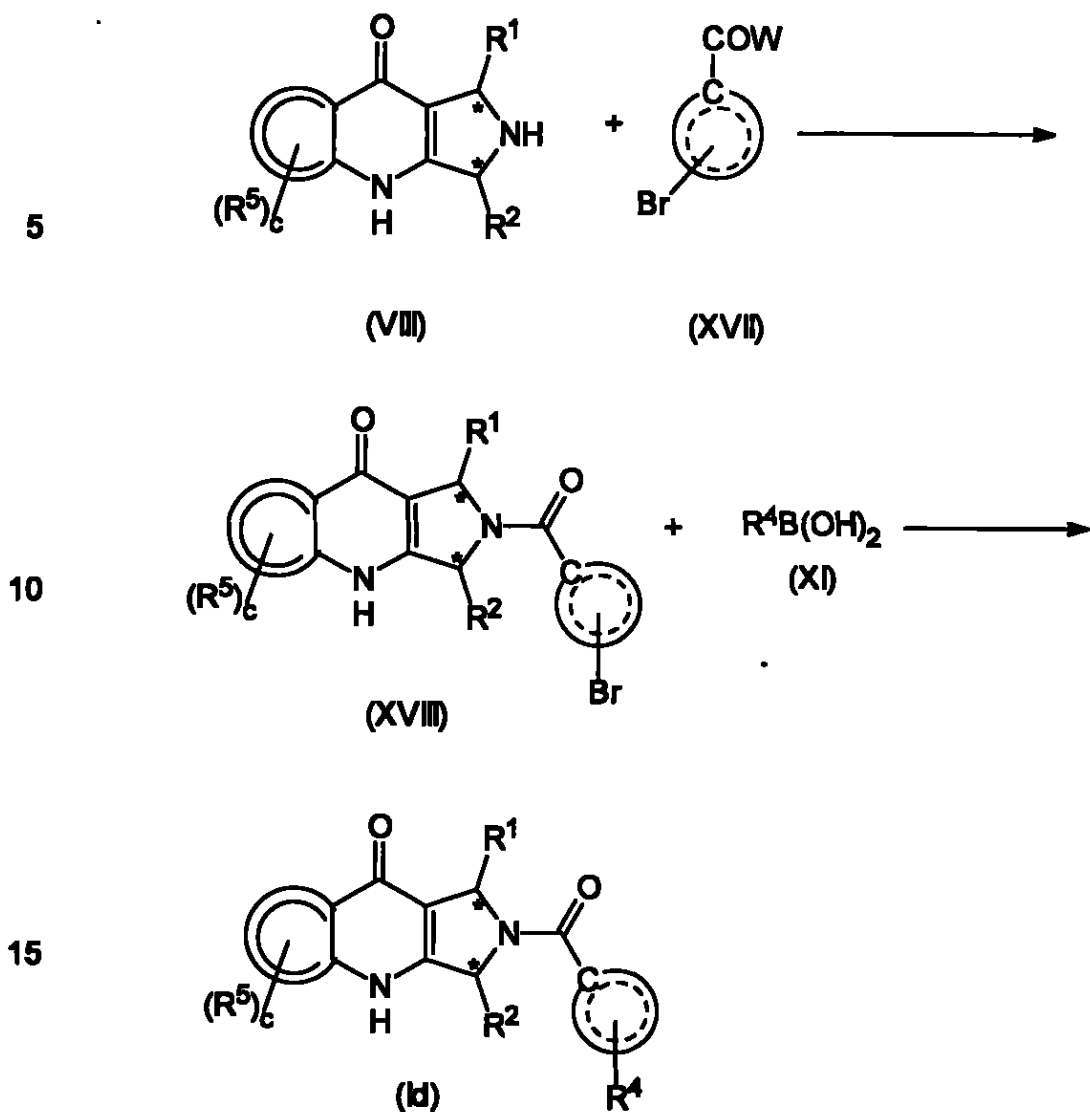
El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un agente oxidante tal como NaIO_4 , KO_2 , oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia oxígeno gaseoso aplicado a presión atmosférica, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

- 5 Compuestos de fórmula (I), en donde b es un entero seleccionado de 2, 3 y 4 (es decir, en donde el  es sustituido con 2, 3 ó 4 grupos R^4), se pueden preparar en forma similar de acuerdo a los procedimientos descritos en los esquemas 3, 4 y 5, con sustitución adecuada del reactivo que contiene  con el reactivo correspondiente, en donde
- 10 el  es sustituido con 2, 3 ó 4 grupos bromo, cuyos grupos bromo se hacen reaccionar secuencialmente para incorporar los grupos R^4 deseados.

- Los compuestos de fórmula (I), en donde (Y)_n es $\text{C}(\text{O})$, se pueden preparar de acuerdo a dos procedimientos alternativos. En el primer
- 15 procedimiento, un compuesto de pirrolopiridinona de fórmula (VIII), es sustituido inicialmente con un ácido carboxílico o cloruro de ácido adecuadamente seleccionado, seguido de sustitución adicional del

 con el sustituyente R^4 , como se describe en el esquema 6.

ESQUEMA 6

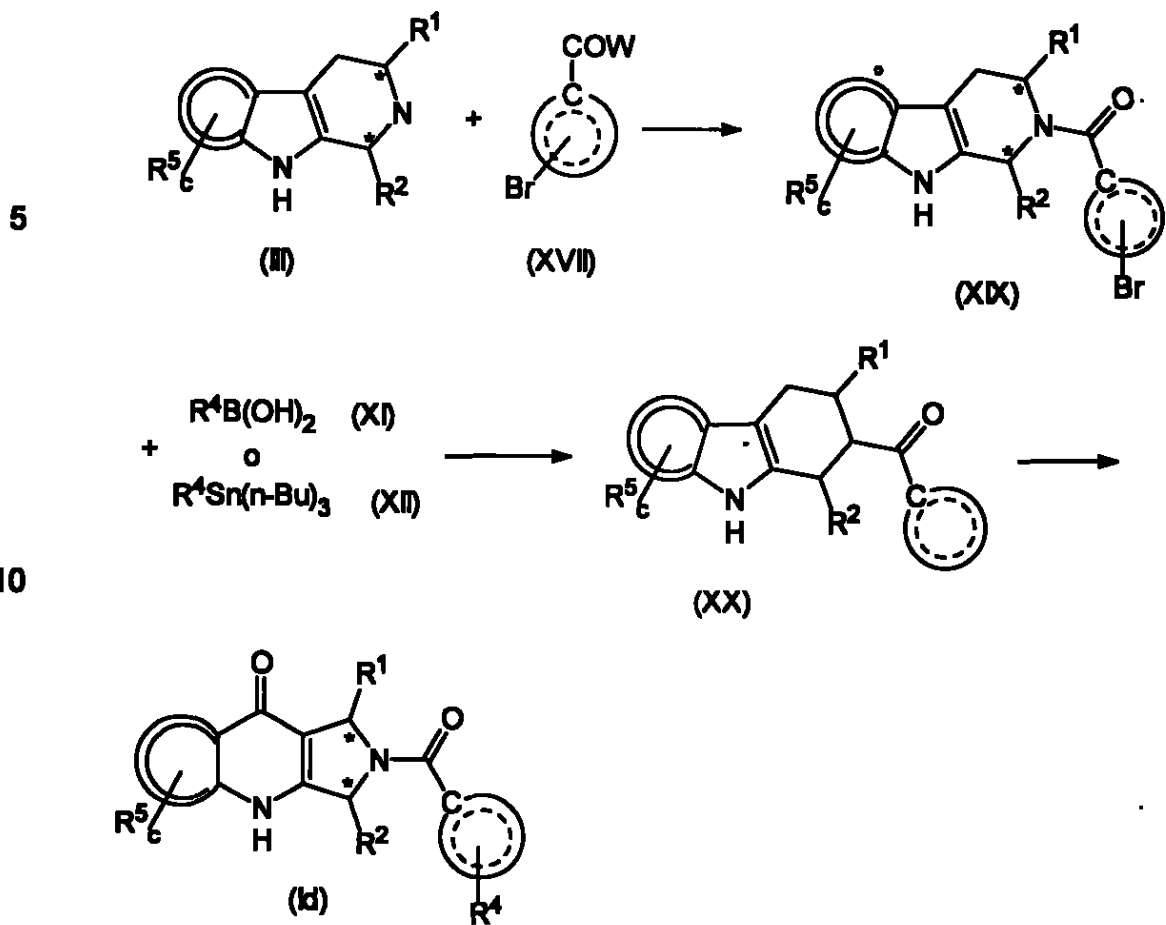


Más particularmente, un compuesto de pirrolopiridinona
20 adecuadamente sustituido de fórmula (VII), se hace reaccionar con un ácido
carboxílico o cloruro de ácido adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en
donde W es OH o Cl, en un solvente orgánico tal como DMF, THF, dioxano, y
similares, y cuando 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).

- 5 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
- 10 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,
- 15 como se describe en el esquema 7.

ESQUEMA 7

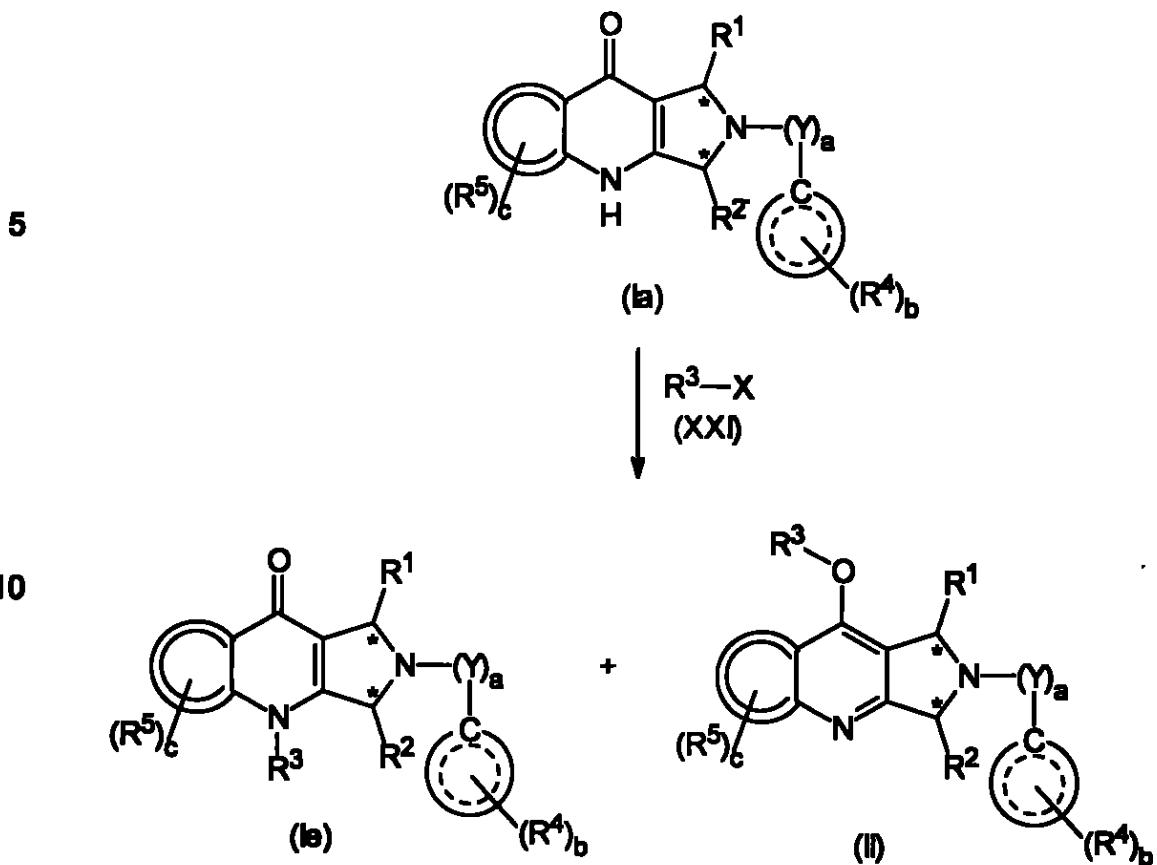
Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido de fórmula (XVII), en donde W es halógeno o hidroxil, en un solvente orgánico tal como TEA, DIPEA, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 80 a aproximadamente 130°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XIX).

El compuesto de fórmula (XIX) 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 (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
5 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 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
10 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).

15 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 es diferente de hidrógeno, y compuestos de fórmula (II), se pueden preparar de acuerdo al procedimiento descrito en el esquema 8.

ESQUEMA 8

15

Más específicamente, un compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXI), en donde X es halógeno, hidroxilo, 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

20

de una base orgánica o inorgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

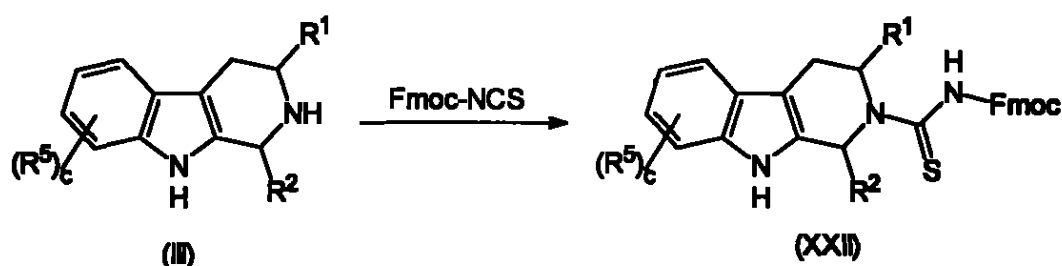
Los compuestos de fórmulas (Ie) y (II) se separan de preferencia mediante métodos conocidos tales como recristalización, cromatografía de columna, CLAR, y similares.

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.

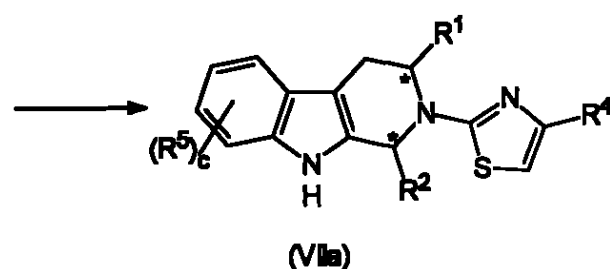
10

ESQUEMA 9

15



20



Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) se hace reaccionar con Fmoc-NCS en un solvente orgánico tal

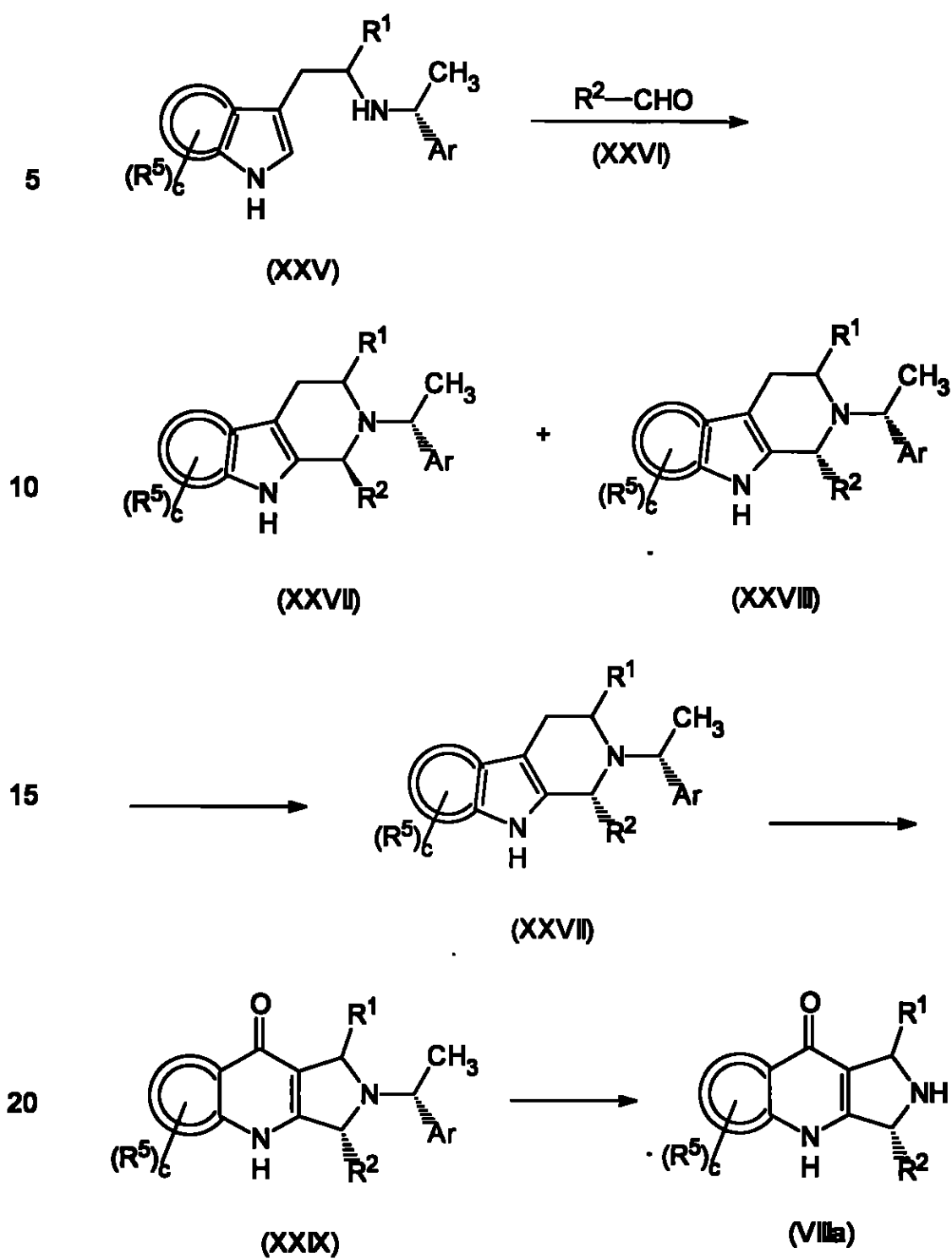
como DCM, DMF, THF, y similares, de preferencia a temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XXII).

El compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con piperidina a 20%, en un alcohol tal como metanol, etanol, y similares, para dar la amina correspondiente de fórmula (XXIII).

La amina de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con una α -halo metil cetona adecuadamente sustituida de fórmula (XXIV), en presencia de un solvente orgánico o mezcla tal como DMF, etanol: dioxano, y similares, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares, de preferencia a una temperatura de aproximadamente 70°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (VIIa).

Diastereómeros específicos de los compuestos de fórmula (I), más particularmente compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es hidrógeno y se desea una configuración R en el centro quiral del enlace de R² a la pirolopiridinona, se pueden preparar de acuerdo al procedimiento descrito en el esquema 10.

ESQUEMA 10 .



Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXV), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde R^1 es hidrógeno y Ar es un grupo arilo, de preferencia naftilo, más preferiblemente 1-naftilo, se hace reaccionar con un

5 aldehído adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (XXVI), en un solvente orgánico tal como p-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).

10 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),

15 agitando el compuesto de fórmula (XXVII) en un ácido tal como TFA, HCl, TsOH, y similares, en presencia de un solvente orgánico tal como CH_2Cl_2 , 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

20 agente oxidante tal como oxígeno gaseoso, oxígeno de singulete, KO_2 , $NaIO_4$, ozono, y 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.

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 entonces para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I) de acuerdo al procedimiento descrito en el esquema 3 anterior.

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 anterior, su 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 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 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

5 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 una columna de CLAR quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de

10 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 se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press,. 1973; y T. W.

15 Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in 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

20 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, ampollitas, 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 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

5 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

10 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

15 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

20 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.

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

5 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

10 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

15 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,

20 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.

5 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, 10 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.

 Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o 15 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 20 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 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, polihidroxietilaspártamidofenol o polietileneoxidepolilisina 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.

5 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
10 sobre una amplia escala de 1 a 1,000 mg por humano adulto por día. Para 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
15 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.

20 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.

5 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.

10

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-
15 1H- β -carbolina (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento 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
20 (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 (CDCl_3) 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).

5

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

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.

10

MS (m/z) 383 (MH^+).

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

15

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.

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

20

^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).

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

5 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⁺).

[α] = -56.9° (c=0.62, CH₃OH).

10

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

15 Se disolvió 1-(3,4-Metilendioxifenil)-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
20 mezcla de HCl a 1N (5 mL), agua (35 mL) y acetato de etilo (35 mL). Se recogió un precipitado esponjoso de 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 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-pirroló-[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-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (#60)

Se disolvió 1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolina (preparada como en el ejemplo 2) (3.10 g, 8.15 mmoles) en DMF seca (20 mL). Se añadió t-butoxido de potasio (2.29 g, 20.38 mmoles), seguido de oxígeno burbujeado en aguja mediante jeringa. La solución se agitó durante 1.5 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 ($DMSO-d_6$) 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

20 (R)-1,2,3,4-Tetrahydro-2-bencil-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrol-
[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⁺).

5 [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.

EJEMPLO 5

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

10 [3,4-b]quinolin-9-ona (#4)

Método A: sal clorhidrato

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
15 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/cm²) en un aparato Parr durante 6 horas. La solución resultante se filtró a través de Celite, y se concentró en vacío para dar el producto como un sólido de color verde.

20 MS (m/z) 307 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 4.39-4.48 (m, 2H), 6.09 (s amplia, 3H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 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 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 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 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), 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).

20

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-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 307 (MH⁺).

5

EJEMPLO 6

Sal clorhidrato de 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-Il)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona

10

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, 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).

20

Método B: base libre

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 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 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 (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).

15

EJEMPLO 6A

Sal clorhidrato de (R)-1,2,3,4-Tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona

20 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-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona para producir el compuesto del título.

MS (m/z) 305 (MH⁺).

$[\alpha] = +39.0^\circ$ (C=0.605, TFA a 1% en CH₃OH).

EJEMPLO 7

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

5

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
10 amarillo el cual se removió mediante filtración, y se concentró. El residuo semisólido se trató con THF (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.

15

MS (m/z) 275 (MH⁺).

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

20

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

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
5 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
10 concentrado, y se concentró para dar un residuo el cual se trituró con metanol (20 mL). La sal resultante se removió mediante filtración, y se concentró para dar un segundo residuo que se trituró en forma similar con THF. El tercer residuo se secó bajo vacío para dar el producto como un polvo de color amarillo.

15 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 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).

15

EJEMPLO 10

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

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

20

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).

^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).

EJEMPLO 11

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

15

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

20

(gel de sílice; CH₃OH: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⁺).

5 ¹H-RMN (CDCl₃) 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

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

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).

5

EJEMPLO 13

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

10 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 (1.60 g, 6.4 mmoles) en DMF (50 mL, anhidra), para
15 dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 173-175°C.

MS (m/z): 507 (MH⁺).

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).
20

EJEMPLO 14

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

5 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.

10 MS (m/z): 459 (MH⁺).

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).

15

EJEMPLO 15

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-(piridin-4-il)metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

20 Se agitó una solución de 1-(3,4-metilendioxfenil)-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

5 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=8Hz, 1H),
10 8.53 (d, J=7Hz, 1H).

EJEMPLO 16

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

15 Se agitaron 1-(3,4-metilendioxfenil)-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-clóropirimidina (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
20 solución de NH₄Cl 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 MgSO₄. 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 (M-1).

5 Análisis calculado para C₂₂H₁₈N₄O₂, C 71.34, H 4.90, N 15.13.

Encontrado: C 70.57, H 4.92, N 15.38.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.71 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.92 (dd, 1H, J=14.7Hz), 5.91 (d, 2H, J=6Hz), 6.43 (t, 1H, J=6Hz), 6.63 (d, 1H, J=10Hz), 6.81 (d, 1H, J=10Hz), 6.95 (s, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.21 (d, 1H, J=8Hz), 7.54 (d, 1H, J=10Hz), 8.12 (s, 1H), 8.30 (d, 2H, J=6Hz).

10

EJEMPLO 17

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

15

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

20 producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 479 (MH⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.87 (dd, J=4, 14 Hz, 1H), 3.01 (dt, J=5.12Hz, 1H), 3.38 (dt, J=4, 14Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5, 14Hz, 1H), 5.91 (d, J=4Hz, 2H), 6.73 (d, J=7Hz, 1H), 6.89 (d, J=7Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (d, J=7Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.56 (d, J=7Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.54 (s, 2H).

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 (M-1).

¹H-RMN (CDCl₃) 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=14Hz, 5Hz), 6.68 (d, 1H, J=8Hz), 6.70 ~ 7.19 (m, 7H), 7.28 (t, 1H, J=8Hz), 7.52 (t, 1H, J=8Hz), 8.20 (s, 1H), 8.52 (s, 2H).

20

EJEMPLO 19

1,2,3,4-Tetrahydro-3-(3,4-dimetoxifenil)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona**(#12)**

Se agitaron 1-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -
5 carbolina (1.854 g, 6.04 mmoles) (preparada como en el ejemplo 11) y KOt -Bu
(1.14 g, 10.15 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
10 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
15 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).

20 ^1H -RMN (CD_3OD) 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-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#2)**

5 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 18
10 horas. Se añadieron acetato de etilo (100 mL) y NaHCO₃ saturado, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con MgSO₄. El solvente se evaporó y el residuo se trituroó con acetato de etilo, para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 325-327°C.

15 MS (m/z): 491 (MH⁺), 489 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3.77 (s, 3H), 4.86 (d, J=12Hz, 1H), 4.98 (dd, J=15Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.29 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8Hz, 1H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, J=4Hz, 3H), 7.34 (t, J=7Hz, 1H), 7.57 (d, J=9Hz, 2H), 7.63 (dd, J=8Hz, 3H), 8.16 (d, J=8Hz, 1H), 8.69 (s amplia,
20 2H), 11.85 (s, 1H).

EJEMPLO 21

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

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-tetrahydro-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 de etilo (100 mL) y NaHCO₃ saturado, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó con MgSO₄. 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 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.86 (d, J=12Hz, 1H), 4.96 (dd, J=15Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.87 (d, J=8Hz, 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).

20

EJEMPLO 21A

(S)-1,2,3,4-Tetrahydro-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 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.

5

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)

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.

10

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)

15

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

20

MS (m/z): 475 (MH⁺).

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

5

EJEMPLO 23

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

10 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^-).

15 ^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, $J=8\text{Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.61 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.58 (s, 2H).

EJEMPLO 24

20 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(piridin-4-il)metil-9H-pirrolol-[3,4-b]quinolin-9-ona (#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.

MS (m/z): 398 (MH⁺).

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-Tetrahidro-2-(ter-butoxicarbonil)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-ona (#3)

15

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 adición de ácido acético glacial (25 mmoles), y se vertió en una mezcla de éter dietílico y agua, lo cual dio como

20

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).

5 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).

EJEMPLO 26

10 **1,2,3,4-Tetrahidro-2-(benciloxycarbonil)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#27)**

Se disolvió 2-benciloxycarbonil-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.

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

^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-tetrahydro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona-2-[[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-tetrahydro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirroló-[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⁺).

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-trifluorometilfenil)furoil]-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (#13)

10 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

15 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirroló-[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 NaHCO₃ acuoso, salmuera, HCl a 1N y salmuera, y se secó entonces con MgSO₄. El solvente se evaporó y el residuo

20 se trituró con acetato de etilo, para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 219-221°C.

MS (m/z): 545 (MH⁺), 567 (M+23), 543 (MH⁺).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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).

5

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)

10 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
15 solución de 1,2,3,4-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
20 cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo con metanol a 3% en diclorometano, para dar el producto como un aceite claro.

^1H -RMN (CD_3OD): δ 5.25 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J=15\text{Hz}$, 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).

5

EJEMPLO 30

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

10

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20, se hizo reaccionar 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (398 mg, 1.30 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5) con el cloruro de ácido (E)-carboximetil cinámico (301 mg, 1.34 mmoles), en presencia de trietilamina (0.54 mL, 3.87 mmoles), en una mezcla 1:1 de diclorometano: THF (40 mL), para dar el producto como un sólido de color canela.

15

MS (m/z): 493 ($M-1$).

20

^1H -RMN (CD_3OD) δ 3.86 (s, 3H), 4.69-5.29 (serie de m, 2H), 5.93-6.02 (m, 2H), 6.27 y 6.62 (s, 1H), 6.89-8.21 (serie de m, 13H), 9.50 y 11.96 (s amplia, 1H).

EJEMPLO 31

1,2,3,4-Tetrahydro-2-(imidazol-1-il)tiocarbonil-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#18)

A una suspensión de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.192 g, 1.08 mmoles) en DMF (5 mL, anhidra) a 0°C, se añadió 1,2,3,4,9-tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (0.30 g, 0.98 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secaron con MgSO₄, y se concentraron en vacío, para dar el producto como un sólido de color canela claro.

Punto de fusión: 211-215°C (descomposición).

MS (m/z): 415 (M-1).

¹H-RMN (CD₃OD) δ 4.71-5.16 (m, 1H), 5.46 (d, J=15Hz, 1H), 6.36-7.17 (m's traslapantes, 5H), 7.42 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.28 (m, 1H).

EJEMPLO 32

Acido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona 2-il]-1-propenil]benzoico (#8)

Se suspendió éster metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona-2-il]-1-

propenil]benzoico (149 mg, 0.30 mmoles) (preparado como en el ejemplo 30) en una mezcla 1:1 de hidróxido de sodio acuoso a 1N: metanol (10 mL), y se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl acuoso a pH 1, dando como resultado un precipitado de color blanco. El precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua (30 mL) y éter dietílico (160 mL), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 481 (MH⁺).

¹H-RMN (DMSO) δ 4.71-5.13 (serie de d, 2H), 5.95-5.98 (m, 2H), 6.23 y 6.61 (s, 1H), 6.84-7.78 (serie de m, 10H), 7.89-7.92 (m, 3H), 8.13-8.17 (m, 1H), 11.94 (s amplia, 1H).

EJEMPLO 33

1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-nitrofenil)-furoil]-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#16)

15

Se agitaron 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (70.3 mg, 0.229 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5), ácido 5-(4-nitrofenil)-2-furoico (58.9 mg, 0.25 mmoles) y PyBrOP (0.118 g, 0.25 mmoles) en DMF (3 mL) y DIPEA (0.088 mL, 0.50 mmoles) durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (80 mL), y la capa orgánica resultante se lavó con HCl acuoso a 1N (3 x 50 mL), solución de Na₂CO₃ acuoso saturado (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y el solvente se evaporó en vacío. La

20

cromatografía de columna del residuo (gel de sílice, CH₃OH a 5%/CH₃Cl), dio el producto como un polvo de color amarillo.

MS (m/z): 522 (MH⁺), 520 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 5.05 (d, 1H, J=14Hz), 5.45 (d, 1H, J=14Hz), 6.0 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.32 ~ 7.41 (m, 2H), 7.55 ~ 7.65 (m, 3H), 8.12 (m, 3H), 8.39 (m, 2H), 11.91 (s, 1H).

EJEMPLO 34

1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-aminofenil)-furoil]-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#26)

Se agitó 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[(5-(4-nitrofenil))-furoil]-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (25 mg, 0.0479 mmoles) (preparada como en el ejemplo 33) con Pd sobre carbono a 10% (5.1 mg, 0.00479 mmoles) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó y el producto se aisló mediante cromatografía de capa delgada preparativa como un polvo de color amarillo.

MS (m/z): 492 (MH⁺); 490 (M-1).

¹H-RMN (CD₃OD) δ 5.25 (d, 1H, J=14Hz), 5.45 (d, 1H, J=14Hz), 5.91 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.70 ~ 8.60 (m, 13H).

EJEMPLO 35

1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[2-hidroxicotinil]-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#25)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 33, con sustitución adecuada de reactivos, el producto se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z): 428 (MH⁺), 426 (M-1).

¹H-RMN (CD₃OD) δ 4.65 (d, J=14Hz), 5.10 (d, 1H, J=14Hz), 5.85 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.50 ~7.10 (m, 3H), 7.30 ~7.70 (m, 5H), 8.25 (m, 2H).

10

EJEMPLO 36

1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-metoxifenil)-furoil]-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#21)

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 33, con sustitución adecuada de reactivos, se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z): 507 (MH⁺), 505 (M-1).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H), 5.10 (d, 1H, J=14Hz), 5.38 (d, 1H, J=14Hz), 6.02 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.80 ~ 8.35 (m, 13H), 11.80 (s, 1H).

20

EJEMPLO 37

1,2,3,4-Tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-hidroxifenil)]-furoil]-9H-pirrolol[3,4-b]-quinolin-9-ona (#22)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 33, con sustitución adecuada de reactivos, se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z): 493 (MH⁺), 491 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 5.05 (d, 1H, J=14Hz), 5.15 (d, 1H, J=14Hz), 5.75 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.80 ~ 8.35 (m, 13H), 11.60 (s, 1H).

10

EJEMPLO 38 .

1,2,3,4-Tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-metoxycarbonilfenil)]-furoil]-9H-pirrolol[3,4-b]-quinolin-9-ona (#24)

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 33, con sustitución adecuada de reactivos, se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4.10 (s, 3H), 5.10 (d, 1H, J=14Hz), 5.50 (d, 1H, J=14Hz), 6.02 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.80 ~ 8.35 (m, 13H).

20

EJEMPLO 39

1,2,3,4-Tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-formilfenil)]-furoil]-9H-pirrolol[3,4-b]-quinolin-9-ona (#23)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 33, con sustitución adecuada de reactivos, se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido.

5 MS (m/z): 503 (M-1).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 5.10 (d, 1H, J=14Hz), 5.55 (d, 1H, J=14Hz), 6.02 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.80 ~ 8.35 (m, 13H).

EJEMPLO 40

10 **Ester metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-4-metil-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona-2-il]-1-propenil]benzoico (#63) y éster metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9-metoxi-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-2-il]-1-propenil]benzoico (#64)**

15

Una solución de éster metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona-2-il]-1-propenil]benzoico (349 mg, 0.62 mmoles) (preparado como en el ejemplo 30) y yodometano (0.060 mL, 0.96 mmoles) en acetona seca (10 mL), se trató con
20 carbonato de potasio anhidro (241 mg, 1.74 mmoles), y se calentó a reflujo durante 3 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró en vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de

vaporización instantánea (metanol de 0-10% en diclorometano), para dar una mezcla de los productos N- y O-metilados.

La mezcla de productos N- y O-metilados se separó mediante cromatografía de columna (MeOH de 0-10%/DCM), para dar el producto N-
 5 metilado éster metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-4-metil-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona-2-il]-1-propenil]benzoico, como un sólido de color canela.

MS (m/z): 509 (M-1).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 3.55 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.10 (m, 2H), 5.94
 10 (nd, J=3.7Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 7.44-7.76 (serie de m, 6H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.55 (d, J=7.4Hz).

Se obtuvo también el producto O-metilado éster metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9-metoxi-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-2-il]-1-propenil]benzoico, como un sólido de color rosa.

15 MS (m/z): 509 (M-1).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 5.45 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.64 (d, J=17.1Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.75-7.09 (serie de d, 4H), 7.39-8.23 (serie de m, 9H).

20

EJEMPLO 41

1,2,3,4-Tetrahidro-2-(pirimidin-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirroló-
[3,4-b]quinolin-9-ona (#11)

A una solución de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(pirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (0.153 g, 0.415 mmoles) (preparada como en el ejemplo 16) en DMF anhidra (4.1 mL), se añadió KO^tBu (0.079 g, 0.70 mmoles, 1.7 equivalentes). Después de 5 minutos, se burbujeó oxígeno gaseoso a través de la solución durante 1 hora. Se añadió éter dietílico (45 mL) a la mezcla de reacción, y el sobrenadante se decantó. Se añadió salmuera (2 mL) al residuo, y el pH se ajustó a pH de aproximadamente 7 mediante la adición de unas cuantas gotas de HCl a 1N. El agua se removió en vacío como un azeótropo con tolueno. El residuo de color rojo intenso resultante se disolvió en una cantidad mínima de THF, y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; EtOH: CH₂Cl₂=1:9), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 383 (M-1), 385 (MH⁺).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4.84 (dd, 2H, J=14Hz, 10Hz), 5.98 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.69 (t, 1H, J=5Hz), 6.85 (d, 1H, J=8Hz), 6.92 (d, 1H, J=8Hz), 7.00 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, J=7Hz), 7.60 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, J=8Hz), 8.41 (s amplia, 2H), 11.9 (s, 1H).

EJEMPLO 42

1,2,3,4-Tetrahidro-2-(pirimidin-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#11)

Se agitaron 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (100 mg, 0.3265 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5) y 2-cloropirimidina (38 mg, 0.3265 mmoles) en DMF (2.5 mL) a 100°C durante 16 horas. El solvente se removió bajo vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, CH₃OH a 5%/CH₃Cl), para dar un aceite de color amarillo. La trituración del aceite con MeOH, dio el producto como un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z): 383 (M-1), 385 (MH⁺).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4.84 (dd, 2H, J=14Hz, 10Hz), 5.98 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.69 (t, 1H, J=5Hz), 6.85 (d, 1H, J=8Hz), 6.92 (d, 1H, J=8Hz), 7.00 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, J=7Hz), 7.60 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, J=8Hz), 8.41 (s amplia, 2H), 11.9 (s, 1H).

EJEMPLO 43

Sal clorhidrato de 1,2,3,4-Tetrahidro-2-[(4-piridinil)metiloxycarbonil]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#37)

Una mezcla de sal clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (101 mg, 0.33 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5), éster de ácido (4-piridinil)metil-4-nitrofenilcarbónico (106 mg, 0.38 mmoles) (preparado como en el ejemplo 7) y trietilamina (2 equivalentes), fue calentada a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío, y purificada mediante cromatografía de

vaporización instantánea (MeOH de 0-10%/CHCl₃). La sal correspondiente se formó mediante precipitación de la solución metanólica de la base libre con una solución de HCl-éter.

MS (m/z) 442 (MH⁺).

5 ¹H RMN (CD₃OD) δ 5.02-5.62 (serie de m, 4H), 5.93-6.00 (m, 2H), 6.23 y 6.44 (s, 1H), 6.82-7.04 (m, 3H), 7.71-7.90 (m, 4H), 8.12 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

EJEMPLO 44

10 **1,2,3,4-Tetrahidro-2-[(4-piridinil)metiloxycarbonil]-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (#53)**

 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36, se hicieron reaccionar sal clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-
15 9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (preparada como en el ejemplo 6) y éster de ácido (4-piridinil)metil-4-nitrofenilcarbónico (preparado como en el ejemplo 7), para dar el producto como un sólido ligeramente rosa.

MS (m/z) 440 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.82-2.94 (m, 2H), 4.35-5.26 (serie de m, 6H), 5.91 (s, 1H), 6.45-7.58 (serie de m, 9H), 8.30-8.46 (m, 2H), 12.26 (amplia, 1H).
20

EJEMPL 45

Sal clorhidrato de 1,2,3,4-Tetrahidro-2-[[5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2-benzofuril]carbonil]-3-(3,4-metilendioxiifenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#49)

5

Se suspendieron sal clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxiifenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (222 mg, 0.65 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5) y ácido 6-[2-(1-morfolino)etoxi]-2-benzofurancarboxílico (209 mg, 0.72 mmoles) (preparado como en el ejemplo 8) en THF seco (10 mL). A esta mezcla se añadió PyBrOP (358 mg, 0.77 mmoles) y trietilamina (0.40 mL, 2.87 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de argón, y se concentró en vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía de vaporización instantánea (MeOH de 0-10%/CHCl₃), dio la base libre. La sal correspondiente se formó mediante precipitación de la solución metanólica de la base libre con una solución de HCl-éter.

Ms (m/z) 580 (MH⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3.17-3.24 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 4H), 3.80 (t, J=11.7 Hz, 2H), 3.98 (d, J=12.1 Hz, 2H), 4.53 (s amplia, 1H), 5.10 (d, J=13.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J=13.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.90-7.08 (serie de m, 4H), 7.32-7.66 (serie de m, 4H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

EJEMPL 46**1-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina**

5 Se agitaron 1-(2,3-dihidrobenczo-5-furanil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 25) (3.35 g, 11.54 mmoles), 5-(4-metoxifenil)-2-cloropirimidina (2.55 g, 11.54 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3.5 mL) en DMF (10 mL, anhidra) a 120°C durante 16
10 horas. La mezcla resultante se extinguió con NaCl a 10%, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaCl a 10%, salmuera, y se secó entonces con MgSO₄. El solvente de mezcla de reacción se evaporó, y el residuo resultante se trituró con CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo:
15 hexanos=4:6), para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 242-243°C.

MS (m/z): 475 (MH⁺), 483 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.50 (s, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.49 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.90 (d, J=12 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.06 (d, J=7 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.73 (s, 2H), 11.00 (s, 1H).

EJEMPLO 47**1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(4-metoxifenil)]-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#39)**

5 Se agitaron hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 87 mg, 2.18 mmoles) y 1-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-2-[5-(4-metoxifenil)-2-pirimidinil]-1H- β -carbolina (450 mg, 0.95 mmoles) (preparada como en el ejemplo 46) en DMF (30 mL, anhidra) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se burbujeó entonces aire seco a través de la solución durante 16

10 horas. Se añadió entonces acetato de etilo (200 mL) a la solución. La mezcla resultante se lavó con solución de NaCl a 10%, salmuera, y secó entonces con MgSO₄. 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: 301-302°C.

15 MS (m/z) 489 (MH⁺), 487 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3.11 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.89 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

20

EJEMPLO 47A**(R)-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(4-metoxifenil)]-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#66)**

Se agitaron (R)-1,2,3,4-tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-ona (0.23 g, 0.678 mmoles) (preparada como en el ejemplo 6A) y 5-(4-metoxifenil)-2-cloropirimidina (0.167 g, 0.758 mmoles) con diisopropiletilamina (0.33 mL) y KF (44.8 mg, 0.758 mmoles) en DMF (5 mL) a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (75 mL) y EtOAc (75 mL). Esta se lavó con HCl acuoso a 1N (3 x 100 mL). Esto se lavó entonces con salmuera (2 x 100 mL). Después de desecación sobre MgSO₄, esto se concentró hasta un aceite de color amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z: 499 (MH⁺), 497 (M-1).

¹H-RMN CDCl₃ δ 3.02 (t, 2H, J=11.7 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.44 (t, 2H, J=11.7 Hz), 4.95 (d, 1H, J=15.6 Hz), 5.08 (d, 1H, J=15.6 Hz), 6.24 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.92 (d, 2H, J=7.8 Hz); 7.14 ~ 7.61 (m, 7H), 8.45 (m, 3H), 9.65 (s, 1H).

R_f= 0.47 (CH₃OH a 10%/CHCl₃).

Análisis elemental para C₃₀H₂₄N₄O₃, calculado: % de C 73.76, % de H 4.95, % de N 11.47, % de O 9.82.

Encontrado: % de C 73.73, % de H 4.87, % de N 11.40, % de O 9.65.

EJEMPLO 48**(R)-1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(3-trifluorometilfenil)furo-2-il]-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (#50)**

5 A una solución de ácido 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoico (504.4 mg, 1.97 mmoles) en 1:1 de DCM: THF (10 mL, anhidro), se añadió cloruro de oxalilo (275 mg, 2.17 mmoles), seguido de dos gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron trietilamina (1,1 mL), DMAP (traza) y una suspensión
10 de 1,2,3,4,9-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirroló-(3,4-b)quinolin-9-ona enantioméricamente pura (603 mg, 1.97 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5A) en 1:1 de DCM: THF (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (100 mL), y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso, salmuera, HCl a 1N, salmuera, y se
15 secó entonces con MgSO₄. El solvente de mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se trituró con acetato de etilo, para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 219-221°C.

MS (m/z): 545 (MH⁺), 543 (M-1).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 5.09 (d, J=13 Hz, 1H), 5.47 (d, J=13 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, J=7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=4 Hz, 1H), 7.60 (m, J=8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=5 Hz, 2H), 8.16 (d, J=5 Hz, 3H), 11.90 (s, 1H).

EJEMPLO 49**1-(2,3-Dihidrobenzofuranil)-2-[5-(2-piridinil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina**

5

Se agitaron 1-(2,3-dihidrobenzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 10, página 25) (1.35 g, 4.66 mmoles), 2-cloro-5-(2-piridinil)-pirimidina (893 mg, 4.66 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1.4 mL) en DMF (10 mL, anhidra) a 120°C durante 16 horas. La mezcla resultante se extinguió con NaCl a 10%, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con NaCl a 10%, salmuera, y se secó entonces 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=4:6), para dar el producto como un sólido de color blanco.

15

Punto de fusión: 170-171°C.

MS (m/z): 446 (MH⁺), 444 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2.85 (d, J=5 Hz, 2H), 3.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.27 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J=12.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8 Hz, 1H), 8.62 (d, J=4.5 Hz, 1H), 9.13 (s, 2H), 11.01 (s, 1H).

20

EJEMPLO 50**1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#61)**

- 5 Se agitaron hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 182 mg, 4.55 mmoles) y 1-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)-2-pirimidinil]-1H- β -carbolina (16176-23) (882 mg, 1.98 mmoles) (preparada como en el ejemplo 49) en DMF (30 mL, anhidra) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se burbujeó entonces aire seco a través de la
- 10 mezcla de reacción durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (200 mL), y la mezcla resultante se lavó con solución de NaCl a 10%, salmuera, y se secó entonces con MgSO₄. El solvente de mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se trituró con acetato de etilo, para dar el producto como un sólido de color blanco.
- 15 Punto de fusión: 201-203°C.
- MS (m/z): 460 (MH⁺), 458 (M-1).
- ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3.11 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.91 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.59 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J=7.1 Hz), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz,
- 20 1H), 8.60 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 11.90 (s, 1H).

EJEMPLO 50A**(R)-1,2,3,4-Tetrahydro-2-[5-(2-piridinil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrol-[3,4-b]quinolin-9-ona (#65)****5 A. 1-metil-5-(2-piridinil)-2(1H)pirimidona**

Una mezcla de 2-(2-piridinil)malondialdehído (5 g, 0.335 moles), metil urea (4.72 mg, 0.0637 moles) y ácido toluensulfónico (450 mg), se sometió a reflujo en tolueno (100 mL) en un aparato adaptado con un separador de agua Dean-Stark durante 4 horas. La mezcla se enfrió, y el
 10 precipitado se filtró. El sólido se trituró con agua y se recristalizó a partir de etanol, para dar el producto.

MS (m/z): (M+H) 188.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7.48 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.41 (s, 2H).

15

B. 2-cloro-5-(2-piridinil)pirimidina

Una mezcla de 1-metil-5-(2-piridinil)-2(1H)pirimidona (8.994 g, 0.048 moles), pentacloruro de fósforo (2.156 g, 0.0104 moles) y oxiclورو de fósforo (24 mL), se sometió a reflujo a 120°C durante 8 horas. Se destiló
 20 POCl₃ bajo presión reducida. El residuo se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución de NaCl a 15%, salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un sólido. La capa acuosa

se ajustó a pH 6-7 mediante el uso de Na_2CO_3 saturado, y se extrajo entonces con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl a 15%, salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . El solvente se destiló bajo presión reducida, para dar un sólido. Después de trituración con MeOH, se obtuvo un producto adicional.

5 MS (m/z) (M+H) 192.

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 3.56 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.61 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

10 C. (R)-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona

Se calentó una mezcla de sal clorhidrato de (R)-1,2,3,4-tetrahidro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (1.273 g, 0.00373 moles) (preparada como en el ejemplo 6A), 2-cloro-5-(2-piridinil)pirimidina (0.714 g, 0.00373 moles), KF (0.216 g, 0.00373 moles) y diisopropiletilamina (2.27 mL) en DMF (45 mL) a 55°C durante 4 horas. Se añadió EtOAc, y la mezcla se lavó con ácido cítrico a 0.5N, entonces con NaCl a 15%, salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . El solvente se destiló bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en metanol a 10% en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc a 10%, CH_3OH en EtOAc), para dar el compuesto del título.

Punto de fusión: 231-233°C.

MS (m/z) (M+H) 460.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 3.11 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.92 (m, 2H), 6.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$, 1H), 8.60 ($J=4.5$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 11.92 (s, 1H).

5 El compuesto del título se disolvió en metanol, y se añadió un equivalente de ácido metansulfónico a 0.12M (en metanol). El solvente se destiló bajo presión reducida, para dar la sal sulfónica de metano.

$[\alpha] = -236.2^\circ$ ($c=1.0333$ g/dL, CH_3OH).

10

EJEMPLO 51

2-Cloro-5-bromopirimidina

Se preparó 2-cloro-5-bromopirimidina a partir de 2-hidroxipirimidina (adquirida de Frontier Scientific Inc.) de acuerdo al
15 procedimiento descrito en la patente de E.U.A. No. 5,693,611, preparación 6, columna 17.

EJEMPLO 52

1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-(5-bromopirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -

20

carbolina

A la solución de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (4.38 g, 15.0 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento

descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y 2-cloro-5-bromopirimidina (2.90 g, 15.0 mmoles) (preparada como en el ejemplo 51) en dimetilformamida desgasificada seca (30 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (4.2 mL, 30 mmoles). La mezcla se calentó a 120-130°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se diluyó entonces con acetato de etilo. La solución se lavó con ácido cítrico a 0.5N, agua y salmuera, y se secó entonces sobre Na₂SO₄, y se concentró en vacío. La purificación mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea (gel de sílice, hexano: acetato de etilo=6:1, v/v, seguido de hexano: acetato de etilo = 4:1, v/v), dio el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z) 451 y 449 (MH⁺), 447 y 449 (M-1).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.82-3.02 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 4.92 (dd, J=18.1 Hz, 1H), 5.92 (d, J=3.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.34 (s, 2H).

EJEMPLO 53

1,2,3,4-Tetrahidro-2-(5-bromopirimidin-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (#55)

20

Método A

Una solución de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-bromopirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (1.0 g, 2.2 mmoles) (preparada como en el

ejemplo 52) en dimetilformamida seca (40 mL), se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0.18 g, 4.4 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se burbujeó aire seco a través de la solución, y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente durante la noche. La
5 mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó entonces sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (gel de sílice, hexano: acetato de etilo = 1:1, v/v, seguido de acetato de etilo puro), para dar el producto como un sólido de color blanco.

10 MS (m/z) 465 y 463 (MH⁺), 463 y 461 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=6.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.57-7.64 (m, 3H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 2H).

15 **Método B**

A la solución de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirroló-[3,4-b]quinolin-9-ona (31 mg, 0.1 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5, base libre) y 2-cloro-5-bromopirimidina (19 mg, 0.1 mmoles) (preparada como en el ejemplo 51) en dimetilformamida desgasificada seca (2
20 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (28 µl, 0.2 mmoles). La mezcla se calentó a 120-130°C durante la noche. La solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico a 0.5N, agua y salmuera, se secó entonces sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacio. La purificación mediante

cromatografía de columna de vaporización instantánea (gel de sílice, hexano: acetato de etilo = 1:1, v/v, seguido de acetato de etilo puro), dio el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z) 465 y 463 (MH^+), 463 y 461 ($M-1$).

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 4.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.57-7.64 (m, 3H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H).

EJEMPLO 54

10 **1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(3-piridinil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#56)**

Método A

Una mezcla agitada de acetato de paladio (II) (0.8 mg, 3.6 μ moles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (2.4 mg, 4.3 μ moles) en 15 dimetilformamida seca (1.0 mL), se calentó a 50°C durante 15 minutos, y se enfrió entonces. Se añadieron a la solución 1,2,3,4-tetrahidro-2-(5-bromopirimidin-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (20 mg, 43 μ moles) (preparada como en el ejemplo 53), ácido piridin-3-20 borónico (6.0 mg, 43 μ moles) y trietilamina (8 μ l, 60 μ moles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de papel filtro. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, y se secó entonces sobre Na_2SO_4 . Se añadió una pequeña cantidad de gel de

silice en la solución, y la solución se secó en vacío. La purificación mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea (gel de sílice, hidróxido de amonio a 10% en agua: acetonitrilo = 1:10, v/v), dio el producto como un sólido de color blanco.

5 MS (m/z) 460 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4.88 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.56-7.70 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.72-8.82 (amplia, 1H), 8.89 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

10

Método B

Una solución de 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-[5-(3-piridinil)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (100 mg, 0.22 mmoles) (preparada como en el ejemplo 55) en dimetilformamida seca (4.0 mL), se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaH (80% en aceite mineral, 31 mg, 0.78 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se burbujó aire seco a través de la solución, y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó entonces sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea (gel de sílice, hidróxido de amonio a

15

20

10% en agua: acetonitrilo =1:10, v/v), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z) 460 (M-1).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 4.88 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.56-7.70 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.72-8.82 (br, 1H), 8.89 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

10

EJEMPLO 55

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

Una mezcla agitada de acetato de paladio (II) (27 mg, 0.12 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (83 mg, 0.15 mmoles) en dimetilformamida seca (20 mL), se calentó a 50°C durante 15 minutos, y se enfrió entonces. Se añadieron a la solución 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-bromopirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (674 mg, 1.5 mmoles) (preparada como en el ejemplo 52), ácido piridin-3-borónico (203 mg, 1.7 mmoles) y trietilamina (0.3 mL, 2.1 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de papel filtro. La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, y se secó entonces sobre Na₂SO₄. Se añadió una pequeña cantidad de gel de sílice en

la solución, y la solución se secó en vacío. La purificación mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea (gel de sílice, hexano: acetato de etilo = 1:1, v/v, seguida de hexano: acetato de etilo = 1:2, v/v), dio el producto como un sólido de color blanco.

5 MS (m/z) 448 (MH⁺) y 446 (M-1).

¹H RMN (CDCl₃) δ 2.85-3.10 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 1H), 5.06 (dd, J=8.5 Hz, 1H), 5.94 (d, J=4.7, 2H), 6.73 (d, J=8.0, 1H), 6.90 (d, J=8.0, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.77 (s, 1H).

10

EJEMPLO 56

1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(4-piridinil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#57)

15 Se calentó una mezcla agitada de 1,2,3,4-tetrahidro-2-(5-bromopirimidin-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (46 mg, 0.1 mmoles) (preparada como en el ejemplo 53), (PPh₃)₄Pd (3.5 mg, 3.0 μmoles) y 4-tri-n-butilestanilpiridina (37 mg, 0.1 mmoles) en DMF seca (2.0 mL) a 140°C durante 12 horas. Se añadió más catalizador (3.5 mg), y la

20 mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas y se enfrió entonces. La solución se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de papel filtro. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua, y se secó entonces sobre Na₂SO₄. Una pequeña cantidad de gel de sílice se añadió en la solución, y se secó en

vacío. La purificación mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea (gel de sílice, acetonitrilo puro seguido de hidróxido de amonio a 10% en agua: acetonitrilo = 1:10, v/v), dio el producto como un sólido de color blanco.

5 MS (m/z) 460 (M-1).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.93 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.34 (amplia, 1 H), 7.62 (amplia, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.61 (amplia, 2H), 8.78 (amplia, 1H), 9.00 (amplia, 1H).

10

EJEMPLO 57

1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(2-bromo)-furoil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#30)

15 Se agitó ácido 5-bromo-2-furoico (1.44 g, 7.54 mmoles) en THF (20 mL) en cloruro de oxalilo (1.06 mL, 7.54 mmoles) a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron 2 gotas de DMF, dando como resultado una reacción vigorosa con evolución de gas. Después de que la evolución de gas cesó, se introdujo una cantidad adicional de cloruro de oxalilo (0.1 mL, 0.71

20 mmoles) mediante jeringa, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agitó entonces a 90°C durante 10 minutos. El solvente y el exceso de cloruro de oxalilo se removieron en vacío, dando como resultado un sólido cristalino de color amarillo pálido. Al sólido se

añadieron THF (20 mL) y una solución de 3-(2,3-dihidro-5-benzofuran)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (2.1 g) (preparada como en el ejemplo 6) en THF (20 mL). Se añadieron entonces Et₃N (4.55 mL, 32.6 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP (40 mg) a la mezcla de reacción.

- 5 Se añadieron unas cuantas gotas de DMF, dando como resultado una mezcla de reacción clara. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente de mezcla de reacción se evaporó, dando como resultado un residuo sólido. El residuo se volvió a disolver en CHCl₃ (200 mL), se lavó con agua (3 x 200 mL), y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. El
- 10 solvente orgánico se evaporó para dar el producto como un sólido blanquecino.

MS (m/z) 440 (MH⁺), 478 (M-1).

- ¹H RMN (CDCl₃) δ 5.03 (d, 1H, J=15.5 Hz), 5.23 (d, 1H, J=15.5 Hz), 5.85 (d, 2H, J=8.0 Hz), 6.40 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.00 (d, 15 1H, J=4.3 Hz), 7.32 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.53 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.38 (d, 1H, J=8.6 Hz), 12.8 (s, 1H).

EJEMPLO 58

Acido 4-(4-Metil)-piperazinilcarbonil bencenborónico

20

Se agitaron ácido 4-carboxibencenborónico (0.332 g, 2 mmoles), 1-metilpiperazina (0.22 mL, 2 mmoles) y PyBrOP (0.9334 g, 2 mmoles) con DIPEA (0.696 mL, 4 mmoles) en DMF (7 mL) a temperatura ambiente durante

16 horas. La TLC preparativa (MeOH a 10%/CHCl₃) dio el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 251 (MH⁺), 249 (M-1).

¹H RMN CD₃OD δ 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.76 (s, 2H).

EJEMPLO 59

1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(4-(1-(4-metil)-piperazinilcarbonil)-fenil)-furoil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#44)

10

Se agitó 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(2-bromo-furoil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (59.6 mg, 0.12 mmoles) (preparada como en el ejemplo 57) con Pd(PPh₃)₄ (7.37 mg, 0.0062 mmoles) en dioxano (5.5 mL) con N₂ burbujeando durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución de ácido 4-(4-metil)-piperazinilcarbonil bencenborónico (37.0 mg, 0.15 mmoles) y K₂CO₃ (51.5 mg, 0.37 mmoles) en H₂O (1.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. El solvente se evaporó, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH a 10%/CHCl₃), y se trituró entonces con éter/MeOH (15 mL/1 mL), para dar el producto como un polvo de color amarillo pálido.

20

MS (m/z): 603 (MH⁺), 601 (M-1)

¹H RMN CD₃OD δ 2.32 (s, 3H), 2.53 ~2.62 (m, 4H), 3.53 (s amplia, 2H), 3.83 (s amplia, 2H), 5.17 (d, 1H, J=15.5 Hz), 5.41 (d, 1H, J=15.5

Hz), 5.83 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.25 ~ 7.34 (m, 2H), 7.46 ~ 7.56 (m, 4H), 7.93 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.31 (d, 2H, J=8.6 Hz).

5

EJEMPLO 59A

(R)-1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(4-(1-(4-metil)-piperazinilcarbonil)-fenil)-furoil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#69)

A. Ester metílico de ácido 5-(4-(4-metil)-piperazinilcarbonil
 10 fenil)furoico

Una mezcla de ácido 4-(4-metil)-piperazinilcarbonil bencenborónico (preparado como en el ejemplo 58) (1.31 g, 5.28 mmoles) y éster metilbromofuroico (1.08 g, 5.28 mmoles (preparado a partir de ácido 5-bromofuroico en HCl/MeOH durante 5 horas a temperatura ambiente), se
 15 desgasificó mediante N₂ burbujeando en dioxano (45 mL) y H₂O (9 mL) durante 10 minutos. A esto se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.627 g, 0.528 mmoles) y K₂CO₃ (2.185 g, 15.84 mmoles). La solución se agitó a 100°C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL). Este se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre MgSO₄, se concentró bajo
 20 vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (CH₃OH a 5%/CHCl₃), para dar el producto como un sólido de color amarillo.

MS (m/z): 315 (MH⁺), 313 (M-1).

^1H RMN δ CDCl_3 2.32 ~ 2.48 (m, 7H), 3.48 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.81 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J=7.9$ Hz).

$R_f = 0.51$ (CH_3OH a 10%/ CHCl_3).

5

B. Acido 5-(4-(4-metil)-piperazinilcarbonil fenil)furoico

Al producto del paso A anterior, éster metílico de ácido (5-(4-(4-metil)piperazinilcarbonilfenil)furoico (1.08 g, 3.29 mmoles), disuelto en THF (98.7 mL), se añadió LiOH (16.45 mL, 0.2 N en H_2O). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas, y se neutralizó mediante HCl (3.29 mL, 1.0 M en éter). Después de concentración, el material crudo se usó sin purificación adicional.

MS (m/z): 329 (MH^+), 327 ($\text{M}-1$).

^1H RMN δ CD_3OD 2.35 (s, 3H), 2.36 ~ 2.58 (br s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.90 (d, $J=2.0$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J=7.9$ Hz).

C. (R)-1,2,3,4-Tetrahydro-3-(3,4-metilendioxifenil)-2-(5-[4-(1-(4-metil)-piperazinilcarbonil)-fenil]furoil)-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#69)

Una mezcla de sal clorhidrato de R-1,2,3,4-tetrahydro-3-(3,4-metilendioxifenil)-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (1.12 g, 3.29 mmoles) (preparada como en el ejemplo 5A) y el producto del paso B (1.034 g, 3.29 mmoles), se agitó con PyBroP (1.535 g, 3.29 mmoles) y diisopropilamina

20

(1.716 mL, 9.87 mmoles) en DMF (30 mL) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (75 mL) y EtOAc (75 mL). Esta se purificó sobre una columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ puro, para CH₃OH a 2.5%/CH₂Cl₂), para dar el producto como un sólido blanquecino.

5 MS (m/z): 603 (MH⁺), 601 (M-1).

¹H RMN δ CD₃OD δ 2.32 (s, 3H), 2.43 ~ 2.55 (m, 4H), 3.53 (br s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 5.25 (d, 1H, J=15.5 Hz), 5.51 (d, 1H, J=15.5 Hz), 5.87 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.20 ~ 7.39 (m, 2H), 7.46 ~ 7.58 (m, 4H), 8.01 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.31 (d, 2H, J=8.6 Hz).

10 CLAR Chiralpak OD 4.6 x 250 mm, DEA a 1%/MeOH, Tr = 4.846 min).

EJEMPLO 60

Sal de sodio de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(2-(4-hidroxi)fenil)-furoil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (sal de sodio de #22)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 59, con sustitución adecuada de reactivos, se obtuvo el producto como un sólido blanquecino.

20 MS (m/z): 493 (MH⁺), 491 (M-1).

¹H RMN CDCl₃ δ 5.21 (d, 1H, J=15.6 Hz), 5.57 (d, 1H, J=15.6 Hz), 6.12 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, J=4.1 Hz), 6.98 ~ 7.14 (m, 4H),

7.38 (s, 1H), 7.48 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.62 ~ 7.79 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=8.6 Hz).

EJEMPLO 61

5

Acido 4-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)fenil)borónico

(preparado de acuerdo al procedimiento descrito por Hoye, T. R. y Chen, M. en J. Org. Chem. 1996, 61, 7940)

A una solución de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]-pirrolidina (2.70 g, 10
10 mmoles) en THF (40 mL), se añadió n-butil litio (6.9 mL 1.6 M en hexanos, 11 mmoles) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos, y entonces a 0°C durante 15 minutos. Se añadió entonces borato de trimetilo (2.5 mL, 22 mmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. El borato de
15 metilo en la mezcla de reacción se hidrolizó mediante reacción con solución acuosa de NH₄Cl saturado (100 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió la capa orgánica superior. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron con MgSO₄. El solvente se evaporó,
20 dando como resultado un aceite denso el cual se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH a 10%/CHCl₃ y Et₃N a 1%), para dar el producto como un sólido de color blanco.

MS (m/z): 236, (MH⁺), 234 (M-1).

^1H RMN CD_3OD δ 1.81 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 4.08 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 6.74 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.6$ Hz).

EJEMPLO 62

5 **1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(4-(2-(1-pirrolidinil)etoxi)fenil)-furoil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#45)**

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 59, con sustitución adecuada de reactivos, se obtuvo el producto como un sólido blanquecino.

MS (m/z): 590, (MH^+), 588 ($\text{M}-1$).

^1H RMN CDCl_3 δ 2.18 (s, 4H), 2.55 (s, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, $J=15.6$ Hz), 4.82 (d, 1H, $J=15.6$ Hz), 5.18 (s, 2H), 5.81 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (m, 3H),
15 6.92 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.62 (d, 1H, $J=8.6$ Hz).

EJEMPLO 63

3-(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-(bencil)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#60)

20

Se mezclaron 1-(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina (preparada como en el ejemplo 2) (5.25 g, 13.81 mmoles), dióxido de potasio (3.92 g, 55.24 mmoles) y 18-corona-6 (3.65 g,

13.81 mmoles) con DMF (100 mL) en una matraz de 200 mL. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió lentamente en otro matraz de 500 mL que contenía una mezcla de EtOAc (172 mL), H₂O (172 mL) y HCl acuoso a 1N (50 mL). Se observó que la mezcla produce diminutas burbujas de gas. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, dando como resultado la formación de un precipitado en la superficie de las dos capas de líquido. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O (20 mL) y se secó entonces en un horno de vacío, para dar el producto como un sólido blanquecino.

MS (m/z): 395, (MH⁺), 393 (M-1).

¹H RMN CDCl₃ δ 3.12 (t, 2H, J=8.7 Hz), 3.50 ~ 3.65 (m, 2H), 3.99 (d, 1H, J=13.0 Hz), 4.22 (d, 1H, J=13.0 Hz), 4.55 (t, 2H, J=8.7 Hz), 4.91 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.11 ~ 7.32 (m, 9H), 7.48 (t, 1H, J=8.7 Hz), 8.30 (t, 1H, J=8.7 Hz).

EJEMPLO 64

3-(3,4-Metilendioxfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-[5-(3-trifluorometil)fenil-2-furoil]-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#13)

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 63, con sustitución adecuada de reactivos, se hizo reaccionar 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-bencil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (0.381 g, 0.719 mmoles), para dar el

producto como un sólido blanquecino. Nótese que para la formación completa del precipitado, las dos mezclas de reacción líquidas se mantuvieron a temperatura ambiente durante 48 horas, más que durante la noche.

MS (m/z): 545 (MH⁺), 567 (M+23), 543 (M-1).

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 5.09 (d, J=14 Hz, 1H), 5.46 (d, J=14 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, J=8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=4 Hz, 1H), 7.60 (m, J=8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=5 Hz, 2H), 8.16 (d, J=4 Hz, 3H), 11.55 (s, 1H).

10

EJEMPLO 65

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

A. **1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-[3-(fluorenilmetiloxicarbonil)-tiocarbamoil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina**

15 Se disolvió una mezcla de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (2.66 g, 9.08 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y Fmoc-isotiocianato (2.82 g, 10.14 mmoles) en diclorometano seco (50
20 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y se concentró entonces en vacío. La purificación mediante cromatografía de vaporización instantánea (metanol de 0-10% en diclorometano), dio la tiourea protegida como un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z): 574 (MH⁺).

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

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

Una solución de la tiourea protegida de la parte A (4.78 g, 8.33 mmoles) en piperidina a 20% (v/v) en metanol, se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró en vacío, para dar un residuo crudo el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (SiO₂, metanol de 0-10% en diclorometano), para dar un sólido de color amarillo.

MS (m/z): 352 (MH⁺).

¹H RMN CDCl₃ δ 2.69-2.87 (serie de m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 4.24 (br s, 1H), 6.00 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00-7.11 (serie de m, 3H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.74 (br s, 3H), 11.06 (s, 1H).

C. 1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-[4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

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

bromoacetofenona (175 mg, 0.76 mmoles) y trietilamina (0.40 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (SiO₂, metanol de 0-10% en
5 diclorometano), para dar un sólido incoloro.

MS (m/z): 482 (MH⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.86-2-3.07 (serie de m, 2 H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.91-4.02 (m, 1H), 5.99 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.80-7.11 (serie de m, 8H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 10.93 (s, 1H).
10

EJEMPLO 66

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

15

A. 1-(3,4-Metilendioxfenil)-2-[3-(fluorenilmetiloxicarbonil)-tiocarbamoil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

Una mezcla de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (2.66 g, 9.08 mmoles) (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento WO97/43287, intermediario 7, página 24) y Fmoc-isotiocianato (2.82 g, 10.14 mmoles), se disolvió en diclorometano seco (50 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, y se concentró entonces en vacío. La purificación mediante cromatografía de
20

vaporización instantánea (metanol de 0-10% en diclorometano), dio la tiourea protegida como un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z): 574 (MH⁺).

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

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

Se calentó a reflujo durante 5 horas una solución de la tiourea protegida de la parte A (4.78 g, 8.33 mmoles) en piperidina a 20% (v/v) en metanol. La mezcla se concentró en vacío para dar un residuo crudo el cual se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea (SiO₂, metanol de 0-10% en diclorometano), para dar un sólido de color amarillo.

MS (m/z): 352 (MH⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 2.69-2.87 (serie de m, 2 H), 3.10-3.19 (m, 1H), 4.24 (br s, 1H), 6.00 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00-7.11 (serie de m, 3H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.74 (br s, 3H), 11.06 (s, 1H).

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

A una solución de la tiourea de la parte B (227 mg, 0.65 mmoles), se añadió β -bromoacetofenona (159 mg, 0.80 mmoles) y trietilamina (0.40 mL). Esta se calentó a 70°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se purificó
5 mediante cromatografía de vaporización instantánea (SiO_2 , metanol de 0-10% en diclorometano), para dar un sólido de color amarillo pálido.

MS (m/z): 452 (MH^+).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 2.87-2-3.06 (serie de m, 2 H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 5.99 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.81-7.11 (serie
10 de m, 5H), 7.25-7.69 (serie de m, 6H), 7.89 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 10.95 (s, 1H).

EJEMPLO 67

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-3R-9H-pirrolol[3,4-b]quinolinona

15

A. Se preparó [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-(1-naftalen-1-il-etil)-amina de acuerdo al procedimiento descrito en Kawate, T.; Yamanaka, M.; Nakagawa, M. en *Heterocycles*, 1999, 50, 1033

20

B. Diastereómeros R y S de 1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

Se agitaron [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-(1-naftalen-1-il-etil)-amina (1.0 g, 3.18 mmoles) y 2,3-dihidro-benzofuran-5-carbaldehído (2.356 g, 15.92

mmoles) en p-xileno (20 mL) a 165°C durante 7 horas. A la mezcla de reacción se añadió gel de sílice (10 g) y hexano (200 mL). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado incoloro se desechó. El gel de sílice se lavó con acetato de etilo (100 mL). El solvente de acetato de etilo se evaporó, y el material crudo concentrado se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se empacó en una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con acetato de etilo a 5%/hexano, para dar los dos diastereómeros.

Se obtuvo 1-(-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1S-1H-β-carbolina (el diastereómero no deseado A) (R_f = 0.59 en EtOAc a 30%/hexano) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 1.581.62 (d, 3H, J=6.5 Hz), 2.61 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.05 ~ 3.20 (m, 4H), 4.51 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.72 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.05 ~ 7.65 (m, 5H), 7.70 ~ 7.95 (m, 4H).

MS (m/z) MH⁺ (445), MH⁻ (443).

Se obtuvo 1-(-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1R-1H-β-carbolina (el diastereómero deseado B) (R_f = 0.51 en EtOAc a 30%/hexano), como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 1.58 (d, 3H, J=6.5 Hz), 2.65 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, J=8.8 Hz), 3.15 (m, 1H), 4.51 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.65 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.20 ~ 7.50 (m, 5H), 7.68 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.21 (m, 1H).

MS (m/z) MH⁺ (445), MH⁻ (443).

C. Conversión del diastereómero S a diastereómero R

Se agitó 1-(-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1S-1H- β -carbolina (el diastereómero no deseado A) (190 g, 0.428 mmoles) en 1000 mL de CH₂Cl₂ con TFA (52 mL, 701 moles) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con NaOH (35 g, 0.875 moles) en agua (100 mL). La mezcla de reacción se mezcló bien, y se dejó entonces reposando durante 0.5 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado. El precipitado se filtró, y el sólido se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para dar el producto como un sólido.

La ¹H RMN fue idéntica a la de 1-(-2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1R-1H- β -carbolina (el diastereómero deseado).

D. 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-3R-9H-pirrolol[3,4-b]quinolinona

Se agitaron 1-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1R-1H- β -carbolina (0.6469 g, 1.46 mmoles) y ter-butóxido de potasio (0.279 g, 2.48 mmoles) en DMF (14 mL) a temperatura ambiente. Se burbujeó oxígeno gaseoso en la mezcla de reacción durante la noche. La reacción se extinguió con HCl (2.48 mL, 1N acuoso). Se añadieron entonces acetato de etilo (59 mL) y H₂O (50 mL). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y CH₂Cl₂ (50 mL). Las

capas orgánicas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL) y se secaron sobre MgSO_4 . El producto resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (metanol a 2%/CH₂Cl₂), para dar el producto como un sólido de color amarillo.

5 ^1H -RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 1.65 (d, 3H, J=6.5 Hz), 3.05 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.01 (m, 2H), 4.51 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.68 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.88 ~ 7.89 (m, 12H), 8.25 (d, 1H).

MS (m/z) MH⁺ (459), MH⁻ (457).

10 E. 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-3R-9H-pirrolol[3,4-b]quinolinona

Se disolvió 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-(1R-1-naftalen-1-il-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-3R-9H-pirrolol[3,4-b]quinolinona (24 mg, 0.0524 mmoles) en 5 mL de etanol. A la mezcla de reacción se añadió Pd/C a 10% (50 mg) y HCl (1.0 M en éter dietílico (0.05 mL, 0.05 mL)). La mezcla de reacción se agitó bajo 2.46 kg/cm² de hidrógeno gaseoso durante 3 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró sobre un tapón de Celite. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo. La purificación mediante TLC preparativa (MeOH a 5%/CH₂Cl₂), dio el producto del título
20 como un sólido amarillento.

^1H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 13.23 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.59 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.78 (m, 2H), .32 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 8.32 (m, 1H).

MS (m/z) MH^+ (305), MH^- (303).

EJEMPLO 68

3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(5-bromo-furan-2-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro- 5 pirrolo[3,4-b]quinolin-9-ona

A una solución de ácido 5-bromo-2-furoico (2.1 g, 6.856 mmoles) en THF (20 mL), se añadió cloruro de oxalilo (0.66 mL, 7.541 mmoles). Se añadieron entonces dos gotas de DMF a la mezcla de reacción, generándose vigorosamente burbujas de CO. Se añadió entonces cloruro de oxalilo ((COCl)₂) (0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 90°C durante 10 minutos. Se removió el solvente y el exceso de (COCl)₂ bajo vacío, para dar cloruro de 5-bromo-furan-2-carbonilo como un sólido cristalino de color amarillo pálido.

Se disolvió el cloruro de 5-bromo-furan-2-carbonilo sólido en THF (20 mL). Se añadió entonces una solución de 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-yl)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirrolo[3,4-b]quinolinona (2.1 g, 6.856 mmoles) en THF (20 mL). Se añadieron entonces secuencialmente trietilamina (4.55 mL, 32.64 mmoles) y DMAP (40 mg, 0.327 mmoles). Se añadieron unas cuantas gotas de DMF a la mezcla de reacción, para hacer que la solución se mantuviera clara. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se concentró entonces bajo vacío. El residuo se disolvió en CHCl₃ (200 mL), y se lavó con H₂O (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre

MgSO₄, para dar el producto del título como un sólido blanquecino. No fue necesaria purificación adicional.

¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 4.87 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.19 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.78 (m, 2H), 6.24 ~ 7.60 (m, 8H), 8.39 (d, 1H, J=8.3 Hz).

5 MS (m/z) 479, 481 (MH⁺), 479, 477 (MH⁻).

EJEMPLOS 69 A 79

Procedimiento general

10 Se agitó 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(5-bromo-furan-2-carbonil)-
1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (0.100 g, 0.2086 mmoles) con
una mezcla de un ácido borónico adecuadamente sustituido (0.2296 mmoles,
1.1 equivalentes), Pd(PPh₃)₄ (12.4 mg, 0.01043 mmoles), K₂CO₃ (86.4 mg,
0.6258 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL) y H₂O (2 mL), y se desgaseificó bajo N₂
15 y se agitó entonces a 100°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción cruda
se cargó sobre una placa de TLC preparativa de gel de sílice, y se eluyó con
CH₃OH a 5%/CH₂Cl₂, para dar el producto aislado como un sólido.

Compuesto No. 110 (hecho reaccionar con ácido fenilborónico)

20 ¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 5.19 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d,
1H, J=11.5 Hz), 5.93 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.74 ~ 8.31 (m, 14H).

MS (m/z): 477 (MH⁺), 475 (MH⁻).

Compuesto No. 111 (hecho reaccionar con ácido 4-metiltiofenilborónico)

¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.44 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.91 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.98 (s, 2H),
5 7.21 ~ 7.81 (m, 11H), 8.31 (d, 1H, J=9.0 Hz).

MS (m/z): 523 (MH⁺), 521 (MH⁻).

Compuesto No. 112 (hecho reaccionar con ácido 3-tienilborónico)

10 ¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 5.22 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.43 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.88 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.72 ~ 8.38 (m, 12H).

MS (m/z): 483 (MH⁺), 481 (MH⁻).

Compuesto No. 116 (hecho reaccionar con ácido 4-metilfenilborónico)

15 ¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 2.25 (s, 3H), 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.80 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.74 ~ 8.31 (m, 13H).

MS (m/z): 491 (MH⁺), 489 (MH⁻).

Compuesto No. 113 (hecho reaccionar con ácido 2-nitrofenilborónico)

20 ¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 5.25 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.88 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.68 ~ 8.66 (m, 13H).

MS (m/z): 522 (MH⁺), 520 (MH⁻).

Compuesto No. 117 (hecho reaccionar con ácido 2-tienilborónico)

5 ¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 5.19 ~ 5.42 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.74 ~ 8.35 (m, 11H).

MS (m/z): 467 (MH⁺) 465 (MH⁻).

10 Compuesto No. 118 (hecho reaccionar con ácido 3,4-metilendioxfenilborónico)

¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 5.19 ~ 5.42 (m, 2H), 5.93 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.74 ~ 8.31 (m, 12H).

MS (m/z): 521 (MH⁺), 519 (MH⁻).

15 Compuesto No. 119 (hecho reaccionar con ácido 4-cianofenilborónico)

¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 5.21 ~ 5.42 (m, 2H), 5.70 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.60 ~ 8.51 (m, 13H).

MS (m/z): 502 (MH⁺), 500 (MH⁻).

20

Compuesto No. 120 (hecho reaccionar con ácido 4-hidroximetilfenilborónico)

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 4.79 (s, 2H), 5.25 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.52 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.89 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.70 ~ 8.31 (m, 13H)
MS (m/z): 507 (MH^+), 505 (MH^-)

5 Compuesto No. 121 (hecho reaccionar con ácido 3-hidroximetilfenilborónico)

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 4.79 (s, 2H), 5.21 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.48 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.89 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.62 ~ 8.31 (m, 13H).
MS (m/z): 507 (MH^+), 505 (MH^-).

10

Compuesto No. 122 (hecho reaccionar con ácido 4-dimetilaminofenilborónico)

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 5.21 ~ 5.50 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 5.90 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.64 ~ 8.31 (m, 13H).

15

MS (m/z): 520 (MH^+), 518 (MH^-)

EJEMPLO 80

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-pirimidin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#123)

20

Se agitó sal clorhidrato de 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (0.15 g, 0.440 mmoles) con cloropirimidina (60.5 mg, 0.528 mmoles), KF (31 mg, 0.528 mmoles) y DIEA

(0.19 mL, 1.1 mmoles) a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL). El sólido se filtró y se secó sobre un embudo de succión bajo vacío. Después de TLC preparativa de gel de sílice, el producto del título se aisló como un sólido de color amarillo.

5 ¹H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 3.10 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.52 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.92 (m, 2H), 6.15 ~ 8.45 (m, 10H), 9.81 (br, s, 1H).

MS (m/z) 383 (MH⁺), (MH⁻).

EJEMPLO 81

10 **3-Benzofuran-5-il-2-(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-**
pirrolo[3,4-b]quinolin-9-ona (#126)

A. Se preparó benzofuran-5-carbaldehído de acuerdo al procedimiento descrito por Hiroya, K.; Hashimura, K.; Ogasawara, K. en
 15 *Heterocycles*, 1994, Vol. 38, No. 11, 2463-72.

B. Se preparó 1-benzofuran-5-il-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12.

¹H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 2.88 ~ 2.95 (m, 2H), 3.10 (m, 1H),
 20 3.28 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H).

MS (m/z) MH⁺ (289), MH⁻ (287).

C. Se preparó 1-Benzofuran-5-il-2-(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 12.

^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 3.00 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15 ~ 8.00 (m, 12H), 8.61 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.22 (s, 2H).

MS (m/z) MH^+ (444), MH^- (442).

D. Se agitaron 1-(5-benzofuril)-2,3,4,9-tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)-2-pirimidinil]-1H- β -carbolina (30 mg, 0.06764 mmoles) y KOtBu (12.9 mg, 0.115 mmoles) en DMF (1 mL) bajo oxígeno gaseoso durante 10 horas a temperatura ambiente.

La TLC preparativa (metanol a 5% en CH_2Cl_2), dio el producto del título como un sólido de color amarillo.

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 5.15 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.82 ~ 8.98 (m, 15H).

MS (m/z): 458 (MH^+), 456 (MH^-).

EJEMPLO 82

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-[5-(1-oxi-piridin-2-il)-pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#125)

Se agitaron 3-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)-2-pirimidinil]-(3R)-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (4.5 mg, 0.010

mmoles) y *m*CPBA (1.73 mg, 0.010 mmoles) en THF (2 mL). Se añadieron unas cuantas gotas de DMF para hacer que la solución se mantuviera clara. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 horas, y entonces a 60°C durante 8 horas. La TLC preparativa (MeOH a 10% en CH₂Cl₂), dio el producto del título como un sólido blanquecino, recuperándose cierta cantidad del material de partida.

¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 3.12 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.45 (t, 2H, J=8.8 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.21 ~ 8.99 (m, 11H).

MS (m/z): 458, (MH⁺), 458 (MH⁺).

10

EJEMPLOS 83 A 86

1-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-[5-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina

15 Se agitaron 2-(5-bromo-2-pirimidinil)-1-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (0.45 mg, 1.00 mmol), 1,2-dimetil-1H-imidazol (0.18 g, 1.87 mmoles), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.05 mmoles), PPh₃ (26 mg, 0.1 mmoles) y K₂CO₃ (0.28 g, 2 mmoles) en 3.5 ml de DMF a 140°C durante 14 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa de NaOH a 20 10% (50 mL). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante TLC preparativa, dio el producto del título como un polvo de color amarillo.

^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 2.21 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 3.35 (m, 1H), 4.52 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.91 (m, 1H), 6.68 ~7.61 (m, 10 H).

MS (m/z) 463 (MH^+), 461 (MH^+).

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon en forma similar de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente, con selección y sustitución adecuadas de reactivos adecuadamente sustituidos.

- 10 2-[5-(3-Bencil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H- β -carbolina

MS (m/z) 539 (MH^+), 537 (MH^+).

- 15 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-[5-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#128)

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 3.08 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 3.28 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.42 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 5.02 (br s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 8.35 (m, 3H).

MS (m/z) 477 (MH^+), 475 (MH^+).

- 20 2-[5-(3-Bencil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-3-(2,3-dihidrobenezofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#127)

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 1.90 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 3.12 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.48 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 5.12 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.61 ~ 8.85 (m, 15H).

MS (m/z) MH^+ (553), MH^- (551).

EJEMPLO 87

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-piridin-2-il,1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-

b]quinolin-9-ona (#129)

Se agitaron 3-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (0.30 g, 0.88 mmoles) y 2-bromopiridina (2 mL), Pd_2dba_3 (0.23 g, 0.25 mmoles), BINAP (0.47 g, 0.75 mmoles) y NaOtBu (0.66 g, 6.87 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) a 90°C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró y se filtró entonces en un tapón de Celite con CH_2Cl_2 . La purificación mediante TLC preparativa (CH_3OH a 5%/ CH_2Cl_2), dio el producto del título como un sólido de color amarillo.

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 2.92 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 4.40 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J=22$ Hz), 4.85 (d, 1H, $J=22$ Hz), 6.55 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, $J=9.3$ Hz).

MS (m/z) 382 (MH^+), 380 (MH^-).

EJEMPLO 88

3-Benzol[1,3]dioxol-5-il-2-(4-imidazol-1-il-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#133)

Se agitaron 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (30.6 mg, 0.1 mmoles), 1-(4-bromofenil)-1H-imidazol (22.3 mg; 0.1 mmoles), Pd₂dba₃ (4.6 mg, 0.005 mmoles), bifenil-2-il-di-ter-butil-fosfano (3.0 mg, 0.01 mmoles) y NaOtBu (14 mg, 0.14 mmoles) en 5 1,4-dioxano (0.6 mL) a 89°C durante 17 horas. La purificación mediante TLC preparativa (CH₃OH a 5%/CH₂Cl₂), dio el producto del título como un polvo de color amarillo.

¹H RMN 300 MHz (CD₃OD) δ 4.70 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.75 ~ 8.32 (m, 14H).

10 MS (m/z) MH⁺ (449), MH⁺ (447).

EJEMPLO 89

2-[2,3'-B]piridinil-6'-il-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#134)

15

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

Se agitaron 1-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (11.6 g, 40 mmoles), 2,5-dibromopiridina (10.42 g, 44 mmoles), 20 Pd₂dba₃ (1.465 g, 1.6 mmoles), dppp (1.32 g, 3.2 mmoles) y NaOtBu (5.38 g, 56 mmoles) en 60 ml de DMF a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite con CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se concentró entonces, y la mezcla cruda se cargó entonces sobre una columna

Foxy (110 g de gel de sílice), y se eluyó con acetato de etilo/hexano (3:7). El producto se cristalizó en tubos de prueba. El producto se concentró y se recrystalizó entonces a partir de THF, para dar el producto como cristales de color amarillo.

5 ^1H RMN 400 MHz (THF- d_6) δ 0.91 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.25 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 1.60 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.60 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.02 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.10 ~ 5.28 (m, 4H), 5.380 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

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

10

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

Se agitaron el producto del paso A anterior (0.4 g, 0.896 mmoles), 2-tributilestanilpiridina (0.8 g, 2.17 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.12 g, 0.104 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) a 88°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite con CH_2Cl_2 , y se concentró entonces hasta un volumen pequeño. La TLC preparativa (3:7 de acetato de etilo/hexano; entonces CH_3OH a 5%/ CH_2Cl_2), dio el producto como un sólido de color amarillo.

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ 2.82 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.53 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J=7.6$ Hz)

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

C. 2-[2,3'-Bipiridinil-6'-il-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#134)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 19 con selección y sustitución adecuadas de reactivos, se obtuvo el producto del
5 título como un sólido.

^1H RMN 300 MHz (CDCl_3) δ 3.16 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 4.43 (t, 2H, $J=9.5$ Hz), 4.98 ~ 5.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.60 ~ 8.70 (15H).

MS (m/z) 459 (MH^+), 457 (MH^+).

10

EJEMPLO 90

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-[5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#137)

A. 2-Cloro-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-piridina

15

Se agitaron 2-Cloro-4-yodo-piridina (0.239 g, 1 mmol), 1-metil-1H-imidazol (0.41 g, 5 mmoles), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22.5 mg, 0.1 mmoles), PPh_3 (53 mg, 0.2 mmoles) y Cs_2CO_3 (0.326 g, 1 mmol) en DMF (3 mL) a 120°C durante 6 horas. La purificación mediante TLC preparativa, dio el producto como un aceite que contenía 1-metil-1H-imidazol. El producto se usó para el siguiente
20 paso sin purificación adicional.

^1H RMN (CDCl_3) δ 3.68 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H)

MS (m/z) MH^+ (194).

B. 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-[5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#137)

Se agitaron 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-
 5 pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (0.127 g, 0.372 mmoles), 2-cloro-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-piridina (0.06 g, 0.31 mmoles), Pd(OAc)₂ (3.5 mg, 0.0155 mmoles), bifenil-2-il-diciclohexil-fosfano (5.43 mg, 0.0155 mmoles) y NaOtBu (0.104 g, 1.085 mmoles) en 1,4-dioxano (0.6 mL) a 90°C. La purificación mediante TLC preparativa (MeOH a 5% en CH₂Cl₂), dio el producto como un
 10 sólido de color amarillo.

¹H RMN 300 MHz (CDCl₃) δ 3.12 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.20 ~ 8.55 (m, 10H).

MS (m/z) MH⁺ (462), MH⁻ (460).

15

EJEMPLO 91

2-[5-(3-Bencil-3H-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona (#138)

A. 5-(3-Bencil-3H-imidazol-4-il)-2-cloro-piridina

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 90, paso A, con selección y sustitución adecuadas de reactivos, se obtuvo el producto como un sólido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 5.15 (s, 2H), 6.86 ~ 8.30 (m, 10 H).

MS (m/z) MH^+ (270).

B. Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 90, paso B, con selección y sustitución adecuadas de reactivos, se obtuvo el producto
5 como un sólido.

^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 3.12 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.10 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.45 ~ 8.54 (m, 12H).

MS (m/z) MH^+ (538), MH^- (536).

10

EJEMPLO 92

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (#136)

Se agitaron clorhidrato de 3-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-1,2,3,4-
15 tetrahidro-(3*R*)-9*H*-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (0.0341 g, 0.1 mmoles), 2-yodo-
piridina (0.0341 g, 0.2 mmoles), Pd_2dba_3 (22.9 mg, 0.025 mmoles), BINAP
(46.7 mg, 0.075 mmoles) y $NaOtBu$ (58 mg, 0.6 mmoles) en 1,4-dioxano (0.8
mL) a 50°C durante 3 horas. La purificación mediante TLC preparativa
(metanol a 5%/CH₂Cl₂), dio el producto como un sólido de color amarillo.

20 ^1H RMN 300 MHz (CD_3OD) δ 2.92 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.40 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.54 (d, 1H, J=22 Hz), 4.85 (d, 1H, J=22 Hz), 6.55 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=9.3 Hz).

MS (m/z) MH^+ (382), MH^- (380).

Traza de CLAR: Chiral OD, methanol, 25°C, tr = 5.201 min.

EJEMPLO 93

3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-[5-(3H-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-

5 tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona

Una solución agitada de 2-[5-(3-Bencil-3H-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona (0.005 mmoles, 1 equivalente), preparada como en el ejemplo 91, y p-toluensulfonil hidrazida (0.25 mmoles, 50 equivalentes) en CH₃OH (3 mL) a aproximadamente 80°C, se añadió a una solución de acetato de sodio (0.5 mmoles, 100 equivalentes) en H₂O (2 mL) durante un período de aproximadamente 2 horas. La mezcla se agitó casi durante otras 3 horas a alrededor de 80°C, se enfrió entonces a aproximadamente 25°C, y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el producto del título.

EJEMPLO 94

20 3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-[5-(2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolol[3,4-b]quinolin-9-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 93, 2-[5-(3-bencil-2-metil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[3,4-b]quinolin-9-ona, preparada como en el ejemplo 86, se hace reaccionar para dar el compuesto del título.

5

EJEMPLO 95

Prueba *In vitro*

Prueba de nucleótido fosfodiesterasa cíclica (PDE)

10

Aislamiento de PDEV

Se aisló PDEV de tejidos de conejo y humano de acuerdo al protocolo descrito por Boolell et al. (Boolell, M., Allen, M. J., Ballard, S. A., Geo-Attee, S., Muirhead, G. J., Naylor, A. M., Osterloh, I. H., y Gingell, C) en *International Journal of Impotence Research* 1996 8, 47-52, con modificaciones menores.

15

En resumen, se homogeneizaron tejidos de conejo o humano en una solución de regulador de pH enfriado en hielo que contenía HEPES a 20 mM (pH 7.2), sacarosa a 0.25 M, EDTA a 1 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) a 1 mM. Los homogeneizados se centrifugaron a 100,000 g durante 20 minutos a 4°C. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 0.2 µM, y se cargó sobre una columna de intercambio aniónico Mono Q Pharmacia (volumen de lecho de 1 mL) que fue equilibrada con HEPES a 20 mM, EDTA a 1 mM y PMSF a 0.5 mM. Después de lavar las proteínas no unidas, las

enzimas fueron eluidas con un gradiente lineal de NaCl a 100-600 mM en el mismo regulador de pH (35 a 50 mL en total), dependiendo del tejido. Enzimas del músculo esquelético, cuerpo cavernoso, retina, corazón y plaquetas, fueron eluidas con 35, 40, 45, 50 y 50 mL, respectivamente). La columna se
5 hizo correr a una velocidad de flujo de 1 mL/min, y se recogieron fracciones de 1 mL. Las fracciones que comprendían varias actividades de PDE, fueron agrupadas por separado y usadas en estudios posteriores.

Medición de la inhibición de PDEV

10 La prueba de PDEV se llevó a cabo como es descrito por Thompson y Appleman en *Biochemistry* 1971 10, 311-316, con modificaciones menores, como se indica más adelante.

Las pruebas fueron adaptadas a un formato de 96 cavidades. La enzima fue puesta a prueba en $MgCl_2$ a 5 mM, Tris-HCl a 15 mM (pH 7.4), 0.5
15 mg/mL de albúmina de suero de bovino, GMPc o AMPc a 1 μ M 0.1 μ Ci [^{3} H]-GMPc o [^{3} H]-AMPc y 2-10 μ l de elución de columna. El volumen total de la prueba fue de 100 μ l. La mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante ebullición durante 1 minuto, y entonces enfriada en hielo. Los [^{3} H]5'-mononucleótidos resultantes fueron
20 convertidos adicionalmente a [^{3} H]-nucleósidos no cargados, añadiendo 25 μ l de 1 mg/mL de veneno de serpiente (*Ophiophagus hannah*) e incubando a 30°C durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 1 mL de suspensión de resina AG1-X2 de Bio-Rad (1:3). Todos los nucleótidos

cargados fueron unidos por la resina, y sólo los [^3H]-nucleósidos no cargados permanecieron en el sobrenadante después de la centrifugación. Se tomó una alícuota de 200 μl , y se hizo el conteo mediante escintilación de líquidos. La actividad de PDE se expresó como pmoles de nucleótidos cíclicos hidrolizados/minuto/mL de preparación de enzima.

Se llevaron a cabo estudios de inhibidor en regulador de pH de prueba con una concentración final de DMSO a 10%. Bajo estas condiciones, la hidrólisis del producto aumentó con el tiempo y la concentración de enzima en forma lineal.

10

EJEMPLO 96

Determinación *in vitro* de K_i para inhibidores de fosfodiesterasas

Las pruebas fueron adaptadas a un formato de 96 cavidades. La fosfodiesterasa fue puesta a prueba en MgCl_2 a 5 mM, Tris-HCl a 15 mM (pH 7.4). 0.5 mg/mL de albúmina de suero de bovino, ^3H -GMPc a 30 nM y compuesto de prueba a varias concentraciones. La cantidad de enzima usada para cada reacción, fue tal que menos de 15% del sustrato inicial fue convertido durante el período de prueba. Para todas las mediciones, el compuesto de prueba fue disuelto y diluido en DMSO a 100% (DMSO a 2% en la prueba). El volumen total de la prueba fue de 100 μl . La mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 90 minutos. La reacción fue interrumpida mediante ebullición durante 1 minuto, y entonces enfriada de inmediato

mediante transferencia a un baño de hielo. A cada cavidad se añadieron entonces 25 μ l de 1 mg/mL de veneno de serpiente (*Ophiophagus hannah*), y la mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 10 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 1 mL de suspensión de resina AG1-X2 de Bio-
5 Rad (1:3). Se tomó una alícuota de 200 μ l, y se hizo el conteo mediante escintilación de líquidos.

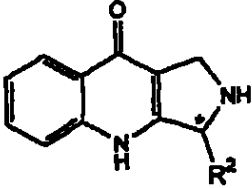
Se calculó el por ciento de inhibición de la conversión máxima de sustrato (por la enzima en ausencia de inhibidor) para cada concentración del compuesto de prueba. Mediante el uso de análisis de regresión no lineal de GraphPad Prism (respuesta sigmoideal a la dosis), se graficó el por ciento de inhibición contra el logaritmo de la concentración del compuesto de prueba, para determinar la IC_{50} . Bajo condiciones en donde la concentración del sustrato es $\ll K_m$ de la enzima (K_m = concentración del sustrato a la cual se logra la mitad de la velocidad máxima de la enzima), la K_i equivale al valor de
10
15 IC_{50} .

Siguiendo los procedimientos descritos en la presente, se prepararon los compuestos incluidos en los cuadros 1 a 6. Las actividades inhibitoras de PDEV para estos compuestos, se presentan como la IC_{50} (μ M), como un por ciento de inhibición a una concentración determinada del
20 compuesto de prueba, o como un valor de K_i en los cuadros siguientes. A menos que se indique de otra manera, las actividades inhibitoras de PDEV se midieron usando tejido humano. La abreviatura "estereo" se refiere a la

configuración estereogénica, y la abreviatura "Rac" denota una mezcla racémica.

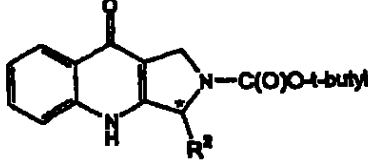
CUADRO 1

5

			
ID#	R ²	Estereo	IC ₅₀ (nM)
4	3,4-metilendioxfenilo	Rac	664
12	3,4-dimetoxifenilo	Rac	549 ^a
17	5-(2,3-dihidrobenzofurilo	Rac	65% de inhibición en 10 μM
48	3,4-metilendioxfenilo	R	

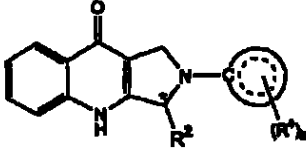
10

CUADRO 2

			
ID#	R ²	Estereo	IC ₅₀ (nM)
3	3,4-metilendioxfenilo	Rac	340 ^a

15

CUADRO 3

					
ID#	R ²	Estereo		R ⁴	IC ₅₀ (nM)
1	3,4-metilendioxfenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(3,4-	0.165

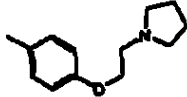
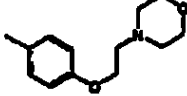
181

5

10

15

20

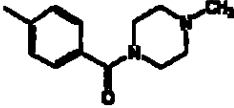
2	3,4-metilendioxfenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)	0.191
7	3,4-metilendioxfenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)	0.325
11	3,4-metilendioxfenilo	Rac	2-pirimidinilo	ausente	3.73
35	3,4-metilendioxfenilo	S	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxifenilo)	1.42 ^a
36	3,4-metilendioxfenilo	R	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxifenilo)	0.075
55	3,4-metilendioxfenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-bromo	4.48
56	3,4-metilendioxfenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(3-piridinilo)	1.24
57	3,4-metilendioxfenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(4-piridinilo)	0.84
15	3,4-dimetoxifenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxifenilo)	1156
39	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)	0.47
66	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	R	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)	0.19
42	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-(4-hidroxifenilo)	1.06
51	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo		1.70 ^a
52	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo		0.40 ^a
61	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-(2-piridinilo)	1.03

142

5

10

15

65	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-(2-piridinilo)	0.23
70	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-(3-piridinilo)	2.10
73	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	R	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)	0.170
74	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-bromo	1.90
76	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	R	2-pirimidinilo	5-(2-piridinilo)	0.230
81	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	R	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxifenilo)	0.230
84	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	S	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)	2.42
85	3,4-metilendioxifenilo	Rac	2-pirimidinilo		0.90
91	3,4-metilendioxifenilo	Rac	2-tiazolilo	3-(4-metoxifenilo)	0.410
96	3,4-dihidrobenzo-[1,4-dioxin-6-ilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(4-metoxifenilo)	0.520
99	3,4-metilendioxifenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(4-piridinilo)	0.840
100	3,4-metilendioxifenilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(3-piridinilo)	0.520
114	5-indanilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(3,4-metilendioxifenilo)	1.14
123	5-(2,3-dihidrobenzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	ausente	12.8
124	3-tienilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(3,4-dimetoxifenilo)	4.132

20

5	125	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	N-oxo-2-piridinilo	Ki = 0.144
	126	5-benzofurilo	Rac	2-pirimidinilo	5-(2-piridinilo)	Ki = 0.138
	127	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-(1-bencil-2-metil-imidazolilo)	Ki = 0.140
	128	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-(1,2-dimetil imidazolilo)	Ki = 0.300
	129	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-piridinilo	ausente	Ki = 0.650
10	130	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-pirimidinilo	5-bromo	1.9
	131	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-piridinilo	5-bromo	Ki = 1.55
	132	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	2-piridinilo	ausente	
	133	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	fenilo	4-(1-imidazolilo)	Ki = 1.75
15	134	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-piridinilo	5-(2-piridinilo)	Ki = 1.10
	136	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	R	2-piridinilo	ausente	Ki = 0.18
	137	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-piridinilo	5-(5-(1-metil)-1-imidazolilo)	
20	138	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	2-piridinilo	5-(5-(1-bencil)-imidazolilo)	

CUADR 4

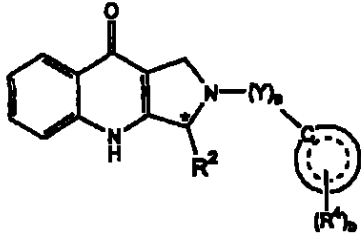
5

10

15

20

2

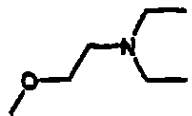
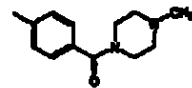
						
ID#	R ²	Estereo	Y		R ⁴	IC ₅₀ (nM)
5	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	CH ₂	4-piridinilo	ausente	688
6	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)CH= CH	fenilo	4-metoxi carbonilo	0.507
8	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)- CH=CH	fenilo	4-carboxi	0.828
9	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-benzo(b) furilo	6-hidroxi	0.460
13	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(3-tri fluorome til fenilo)	0.227
16	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-nitro fenilo)	0.390
18	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(S)	1- imidazolilo	ausente	54% Inh en 10 µM
19	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	CH ₂	fenilo	ausente	234
21	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4- metoxi fenilo)	1.93
22	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4- hidroxi fenilo)	0.86
23	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4- formil fenilo)	1.76

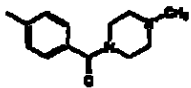
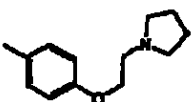
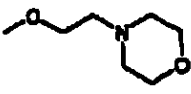
5

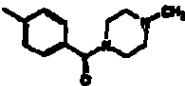
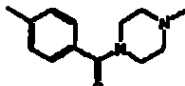
10

15

20

24	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-metoxi carbonil fenilo)	1.21
25	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	3- piridinilo	2-hidroxi	1.57
26	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-amino fenilo)	1.92
27	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)-O- CH ₂	fenilo	ausente	3.40 ^a
28	3,4- metilen dioxifenilo	S	CH ₂	fenilo	ausente	6881 ^a
29	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-carboxi fenilo)	1.05
30	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-bromo	5.20 ^a
31	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)- CH ₂ -CH ₂	fenilo	4-metoxi carbonilo	11.20
32	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2- benzo(b) furilo		3.40
33	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)- CH ₂ -CH ₂	fenilo	4-carboxi	3.40
34	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)- CH ₂ -CH ₂	fenilo		59.50 ^a
37	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)O- CH ₂	4- piridinilo	ausente	5.72
44	3,4- metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo		1.58

5	69	3,4-metilen dioxifenilo	R	C(O)	2-furilo		0.32
	45	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo		1.33
	47	3,4-metilen dioxifenilo	R	CH ₂	fenilo	ausente	
10	49	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-benzo(b) furilo		1.127 ^a
	50	3,4-metilen dioxifenilo	R	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometil fenilo)	0.61 ^a
	54	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	CH ₂	fenilo	ausente	234
15	58	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-idroxifenilo)	0.86
	59	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(3-trifluorometil fenilo)	0.66
	20	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	Rac	C(O)-CH=CH	fenilo	4-metoxicarbonilo	0.530
	53	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	Rac	C(O)O-CH ₂	4-piridinilo	ausente	5.340 ^a
20	60	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	Rac	CH ₂	fenilo	ausente	
	75	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	fenilo	ausente	51.51
	77	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	R	CH ₂	fenilo	ausente	62.67
	79	3,4-metilen dioxifenilo	R	C(O)O-CH ₂	4-piridinilo	ausente	34.78
	80	3,4-metilen dioxifenilo	S	C(O)O-CH ₂	4-piridinilo	ausente	2.710

5	82	3,4-metilen dioxifenilo	R	C(O)	2-furilo		0.320
	86	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	Rac	C(O)O-CH ₂	fenilo	4-carboxi	3.310
	87	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)O-CH ₂	fenilo	4-carboxi	1.560
	88	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-benzofurilo	6-benciloxi	1.430
	92	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	Rac	C(O)O-CH ₂	fenilo	4-metoxi-carbonilo	2.880
10	97	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)O-CH ₂	fenilo	ausente	2.120
	98	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	Rac	C(O)	2-benzofurilo	ausente	1.020
	101	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)-ciclo propilo	fenilo	ausente	2.90
	102	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)CH ₂	3-piridinilo	ausente	95.10
	103	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)-CH=CH	fenilo	ausente	0.540
15	104	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)-CH ₂	4-piridinilo	ausente	87.050
	106	5-(2,3-dihidro-benzofurilo)	Rac	C(O)	2-furilo		1.30
	107	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)-NH-CH ₂	4-piridinilo	ausente	40.550
	110	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-fenilo	0.755
	111	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-metil tiofenilo)	0.952
20	112	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(3-tienilo)	0.699
	113	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(3-nitrofenilo)	0.812
	115	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	Rac	C(O)	2-imidazolilo	ausente	14.3

148

5

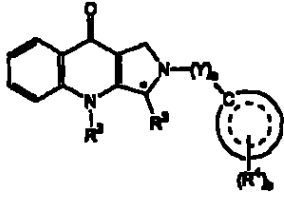
10

116	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-metilfenilo)	4.01
117	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(2-furilo)	4.75
118	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(3,4-metilen dioxifenilo)	1.97
119	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-ciano-fenilo)	1.19
120	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-hidroxi metilfenil fenilo)	1.22
121	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	(CO)	2-furilo	5-(3-hidroxi metil fenilo)	0.56
122	3,4-metilen dioxifenilo	Rac	C(O)	2-furilo	5-(4-dimetil amino fenilo)	2.05
135	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	R	C(O)	S-2-oxa-biciclo [2.2.1] heptanilo	3-oxo-4,7,7-trimetilo	Ki = 13.9
139	5-(2,3-dihidro benzofurilo)	R	C(O)	R-2-oxa-biciclo [2.2.1] heptanilo	3-oxo-4,7,7-trimetilo	

CUADRO 5

15

20

 (como racemato)						
ID#	R ²	Y	R ³	f.2/p.116	R ⁴	IC ₅₀ (nM)
63	3,4-metilen dioxifenilo	C(O)-CH=CH	metilo	fenilo	4-metoxi carbonilo	511 ^a

CUADR 6

5

Oc1ccc2nc3c(c1)c(c2)N(C3)C(=O)C4=CC=CC=C4
(como racemato)

ID#	R ²	Y	R ³	f.4/p.116	R ⁴	IC ₅₀ (nM)
63	3,4-metilen dioxifenilo	C(O)-CH=CH	metilo	fenilo	4-metoxi carbonilo	113 ^a

^a Compuestos puestos a prueba usando tejido de conejo

10

EJEMPLO 97

Prueba *In vivo*

15 Siguiendo el procedimiento descrito por Carter et al., (Carter, A. J., Ballard, S. A. y Naylor, A. M.) en The Journal of Urology 1998, 160, 242-246, los compuestos incluidos en el cuadro 7 se pusieron a prueba para eficacia *in vivo*, obteniéndose los resultados que se tabulan a continuación:

CUADRO 7

ID#	Eficacia
36	Activa
37	Activa
65	Activa
66	Activa

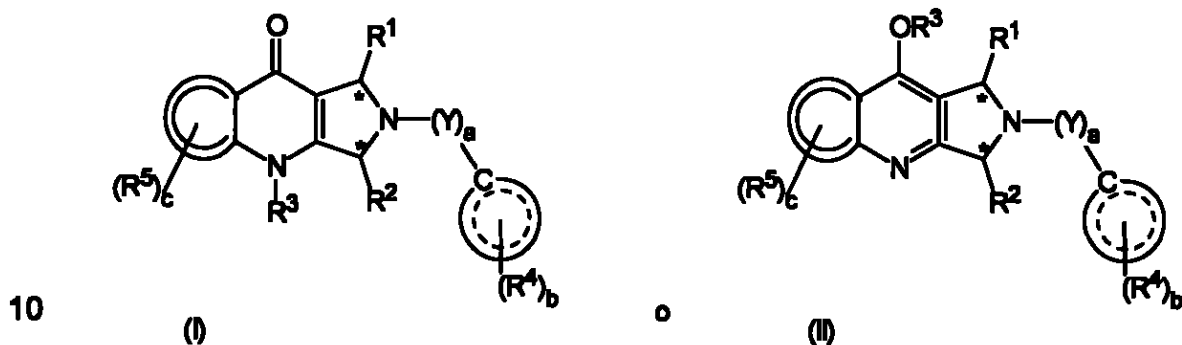
EJEMPLO 98

Como una modalidad específica de una composición oral, se
formulan 100 mg del compuesto del ejemplo 21 con suficiente lactosa
5 finamente dividida, para proveer una cantidad total de 580 a 590 mg para
llenar una cápsula de gelatina dura tamaño O.

Aunque la especificación anterior describe los principios de la
presente invención, con ejemplos provistos para el propósito de ilustración, se
entenderá que la práctica de la presente invención abarca todas las
10 variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que estén dentro del
alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

N UVEAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula (I) o (II):



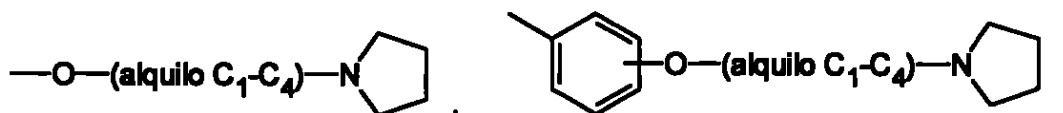
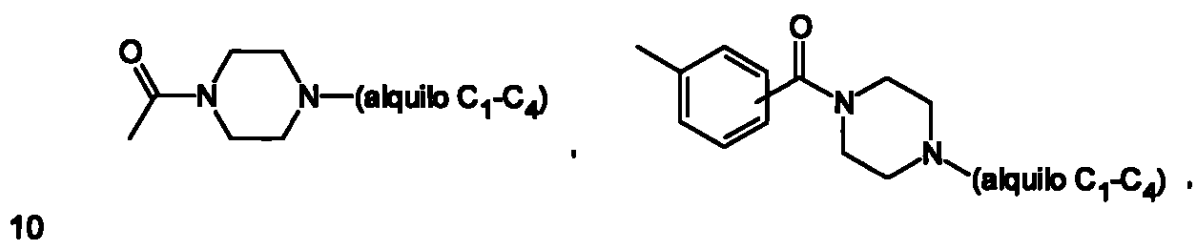
en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, -C(O)-alquilo de C₁-C₆, -C(O)-alcoxi de C₁-C₆, -C(O)-NH-alquilo de C₁-C₆-NH₂, -C(O)-NH-alquilo de C₁-C₆-NHR^A, -C(O)-NH-alquilo de C₁-C₆-N(R^A)₂, -C(O)-NH₂, -C(O)-NHR^A, -C(O)-N(R^A)₂, -alquilo de C₁-C₆-NH₂, -alquilo de C₁-C₆-NHR^A, -alquilo de C₁-C₆-N(R^A)₂, -NH-alquilo de C₁-C₆-N(R^A)₂; en donde cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁-C₆, arilo, aralquilo de C₁-C₆ y heteroarilo, en donde el arilo, aralquilo o heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres R^B; en donde cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆, carboxialquilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, trifluorometilo, amino, diamino(alquilo de C₁-C₆), acetilamino, carboxialquilcarbonilamino de C₁-C₆.

hidroxialquilamino de C₁-C₈, NHR^A y N(R^A)₂; R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₅-C₁₀ (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 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, ciano, alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₈) y N(alquilo de C₁-C₈)₂; R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, alquilcarbonilo de C₁-C₈, alquenilcarbonilo de C₂-C₈ y alquinilcarbonilo de C₂-C₈; b es un entero de 0 a 4; R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, carboxi, oxo, nitro, alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, alcoxycarbonilo de C₁-C₈, trifluorometilo, fenilo (en donde el grupo fenilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), fenilsufonilo, naftilo, aralquilo de C₁-C₈, -O-aralquilo (en donde el grupo aralquilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), heteroarilo (en donde el heteroarilo puede ser

sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D , heterocicloalquilo, NH_2 ,



NHR^A , $N(R^A)_2$,



en donde cada R^D se selecciona independientemente de halógeno, hidroxí,
20 carboxi, oxo, alquilo de C_1-C_4 , alquiltio de C_1-4 , hidroxialquilo de C_1-4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquilocarbonilo 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

5 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

10 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-

15 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; siempre que cuando R^1 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, b es 0, c es 0, a es 1, Y es $-CH_2-$,

 es fenilo y  es fenilo, entonces R^2 no es

20 trimetoxifenilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

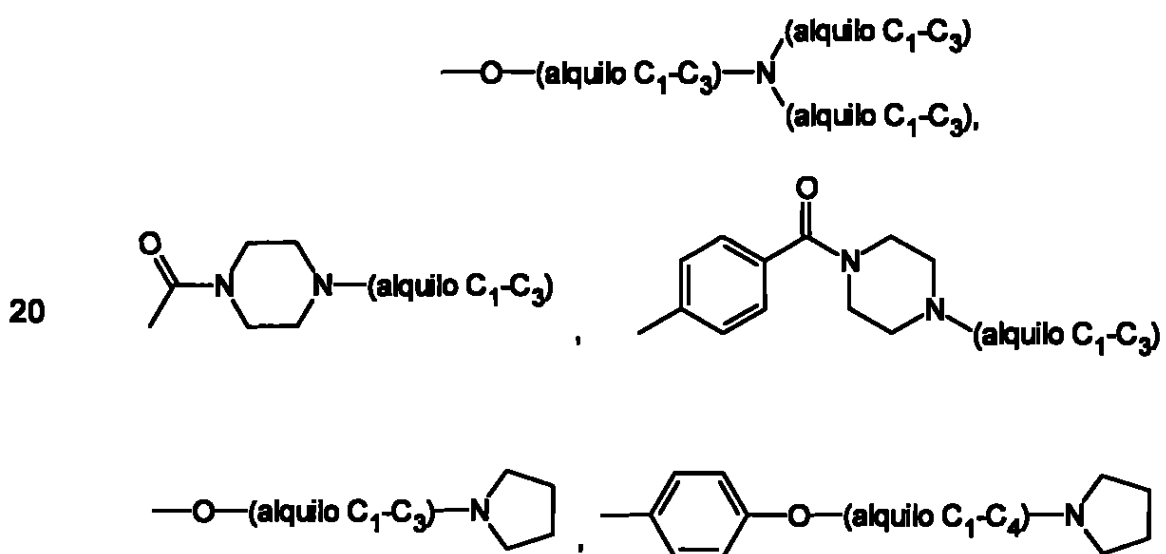
2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es hidrógeno; R^2 se selecciona del grupo que consiste de fenilo (sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes

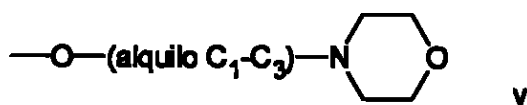
seleccionados de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₃) o N(alquilo de C₁-C₃)₂, heteroarilo y heterocicloalquilo; R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁-C₄; b es un entero de 0 a 4; R⁴ se selecciona del

5 grupo que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi, oxo, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, alcóxicarbonilo de C₁-C₃, fenilo (en donde el fenilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de hidroxí, carboxi, alquilo de C₁-C₄, alquiltio de C₁-4, hidroxialquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquiloxicarbonilo de C₁-C₄, C(O)N(R^A)₂, trifluorometilo,

10 trifluorometoxi, amino, amino(alquilo de C₁-4), diamino(alquilo de C₁-4), nitro, ciano o formilo, O-aralquilo, heteroarilo (en donde el heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de hidroxí, carboxi, oxo, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, alquiloxicarbonilo de C₁-C₃, C(O)N(R^A)₂, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, nitro, alquilcarbonilo

15 de C₁-C₃ o aralquilo de C₁-4, heterocicloalquilo,





y



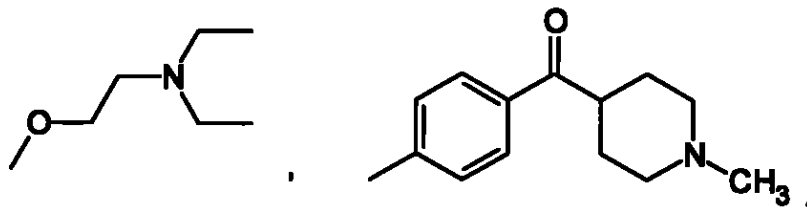
5

c es 0; a es un entero de 0 a 1; Y se selecciona del grupo que consiste de -
 alquilo de C₁-C₄-, -C(S)-, -C(O)-, -C(O)O-(alquilo de C₁-C₄)-, -C(O)-(alquilo de
 C₁-C₄)-, -C(O)-(alquenilo de C₂-C₄)-, C(O)-(cicloalquilo de C₃-C₇)- y -C(O)NH-
 (alquilo de C₁-C₃)-;  es fenilo;  se selecciona del grupo
 10 que consiste de fenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo; y sales
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

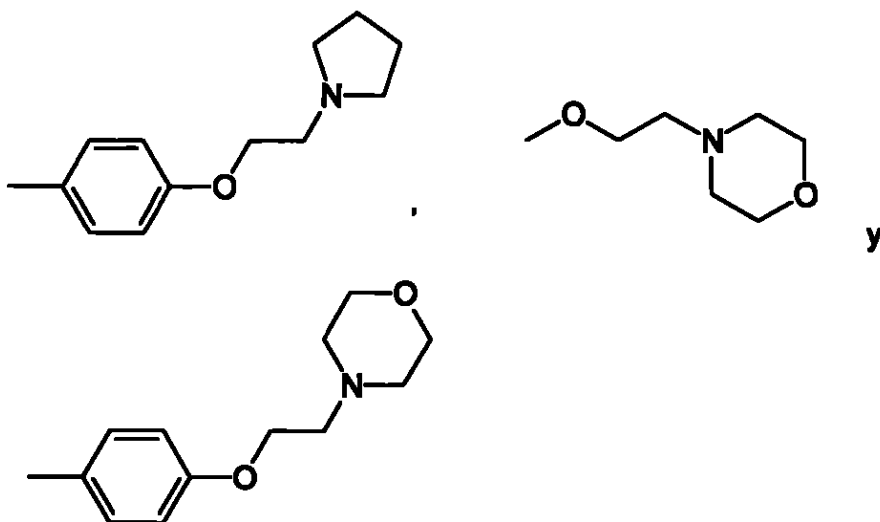
3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2,
 caracterizado además porque R² se selecciona del grupo que consiste de 3,4-
 metilendioxfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-
 15 dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 5-benzofurilo, 5-indanilo y 3-tienilo; R³ se
 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; R⁴ se selecciona del
 grupo que consiste de bromo, hidroxilo, carboxilo, oxo, metilo, fenilo, 4-
 hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-
 metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 4-
 20 metoxycarbonilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-aminofenilo, 4-
 dimetilaminofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-formilfenilo, 4-metiltiofenilo,
 benciloxi, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, N-oxi-2-piridinilo, 3-tienilo, 2-

furilo, 1-imidazolilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-dimetilimidazolilo), 5-(1-metilimidazolilo), 5-(1-bencilimidazolilo), 3,4-metilendioxfenilo,

5



10

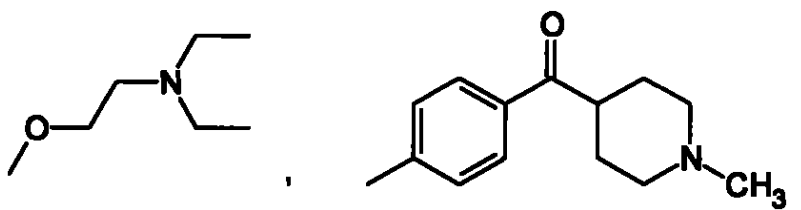


- 15 Y se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})$ -ciclopropilo y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$;  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-imidazolilo, 2-tiazolilo y 2-oxa-biciclo[2.2.1]heptanilo; y sales
- 20 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

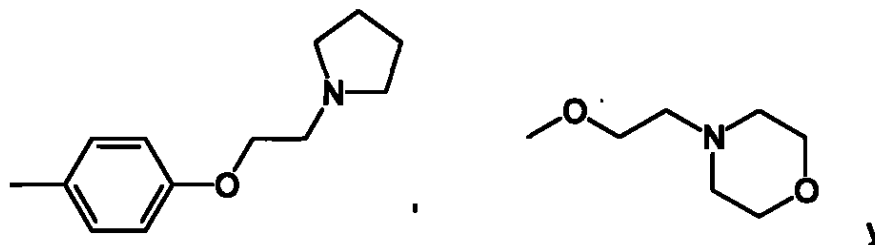
4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-

ilo, 5-benzofurilo, 5-indanilo y 3-tienilo; R^3 es H; b es un entero de 0 a 1; R^4 se selecciona del grupo que consiste de 5-bromo, 2-hidroxi, 6-hidroxi, 4-carboxi, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-metilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-aminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 4-formilfenilo, benciloxi, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-furilo, 3-tienilo, N-oxo-2-piridinilo, 1-imidazolilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-dimetilimidazolilo), 3,4-metilendioxfifenilo,

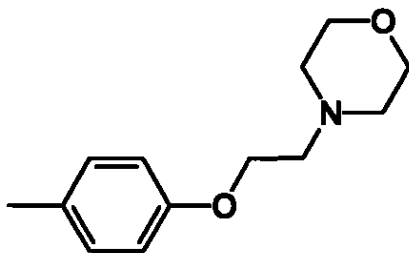
10



15



20



Y se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(O)O-CH_2-$, $-C(O)-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH=CH-$ y $-C(O)-$ ciclopropilo;

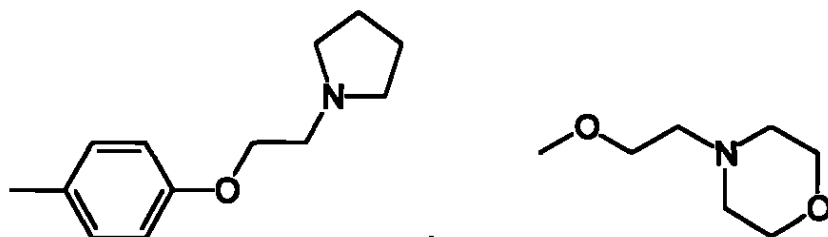


se selecciona del

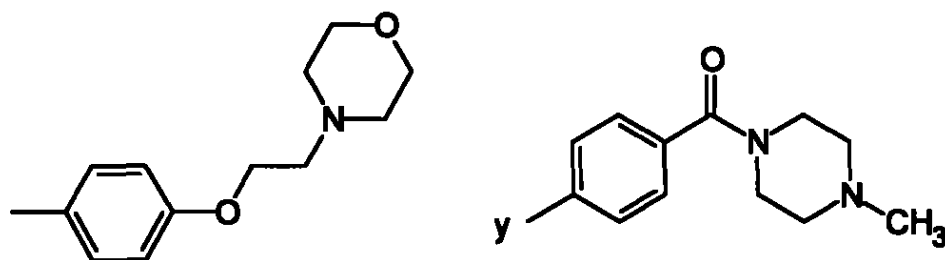
grupo que consiste de fenilo, 2-furilo, 2-benzo(b)furilo, 2-pirimidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo y 2-tiazolilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfifenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 5-benzofurilo, 5-indanilo y 3-tienilo; R^4 se selecciona del grupo que consiste de 5-bromo, 2-hidroxi, 6-hidroxi, 4-carboxi, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-metilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-aminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 4-formilfenilo, benciloxi, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-furilo, 3-tienilo, N-oxo-2-piridinilo, 1-imidazolilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-dimetilimidazolilo), 3,4-metilendioxfifenilo,

15



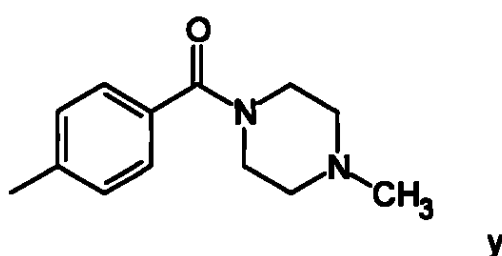
20



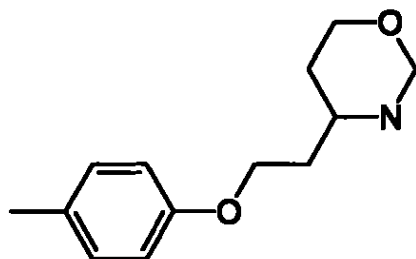
Y se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(O)O-CH_2-$ y $-C(O)-CH=CH-$; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R^4 se selecciona del grupo que consiste de 6-
5 hidroxí, 4-carboxí, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, N-oxo-2-piridinilo, 3-tienilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-dimetilimidazolilo),

10



15

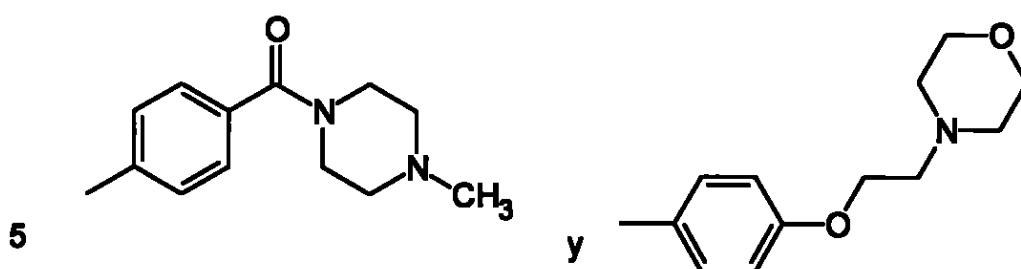


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfifenilo y 5-(2,3-dihidrobenzofurilo); R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-

metoxycarbonilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-nitrofenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo,



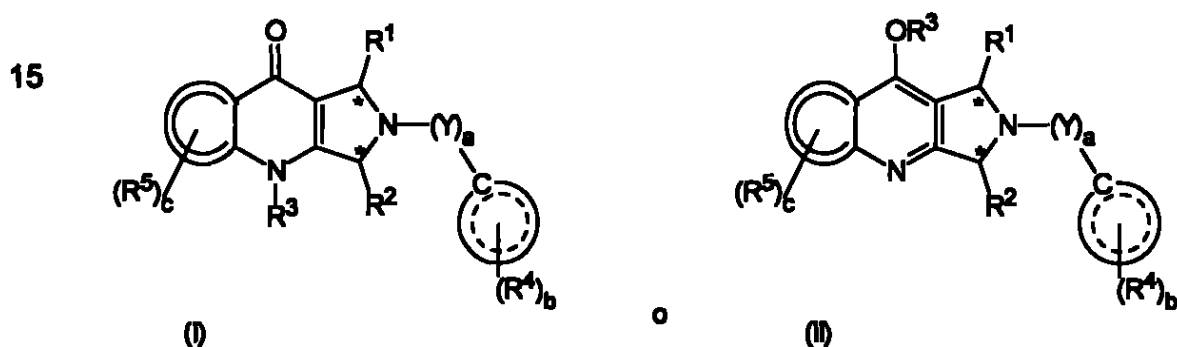
Y se selecciona del grupo que consiste de -C(O)- y -C(O)O-CH₂-; 

selecciona del grupo que consiste de 2-furilo, 2-benzo(b)furilo, 4-piridinilo, 2-piridinilo y 2-tiazolilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de 1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]-3-[3,4-metilendioxfenil]-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; 1,2,3,4-Tetrahidro-2-[(4-piridinil)metiloxycarbonil]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; 1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)pirimidin-2-il]-3-[3,4-dihidrobencofuranil]-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; 1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il]-3-[3,4-dihidrobencofuranil]-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(4-(1-(4-metil)-piperazinilcarbonil)-fenil)-furoil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; 1,2,3,4-Tetrahidro-2-[2,3'-bipiridin]-6'-il-3-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; 1,2,3,4-Tetrahidro-2-(2-piridinil-3-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15
- 20

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de R-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]-3-[3,4-metilendioxfenil]-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; R-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[(4-piridinil)metiloxicarbonil]-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; R-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)-pirimidin-2-il]-3-[3,4-dihidrobenzofuranil]-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; R-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-3-[3,4-dihidrobenzofuranil]-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; R-1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(4-(1-(4-metil)-piperazinilcarbonil)-fenil)-furoil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; R-1,2,3,4-Tetrahidro-2-(2-piridinil-3-(2,3-dihidro-5-benzofuranil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10.- Un compuesto de fórmula (I) o (II):



20 en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboxi, -C(O)-alquilo de C₁-C₆, -C(O)-alcoxi de C₁-C₆, -C(O)-NH-alquilo de C₁-C₆-NH₂, -C(O)-NH-alquilo de C₁-C₆-NHR^A, -C(O)-NH-alquilo de C₁-C₆-N(R^A)₂, -C(O)-NH₂, -C(O)-NHR^A, -C(O)-N(R^A)₂, -alquilo de C₁-C₆-NH₂, -alquilo de C₁-C₆-

NHR^A, -alquilo de C₁-C₆-N(R^A)₂, -NH-alquilo de C₁-C₆-N(R^A)₂; en donde cada R^A se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁-C₆, arilo, aralquilo de C₁-C₆ y heteroarilo, en donde el arilo, aralquilo o heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres R^B; en donde

5 cada R^B se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆, carboxialquilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, trifluorometilo, amino, diamino(alquilo de C₁-C₆), acetilamino, carboxialquilcarbonilamino de C₁-C₆, hidroxialquilamino de C₁-C₆, NHR^A y N(R^A)₂; R² se selecciona del grupo que

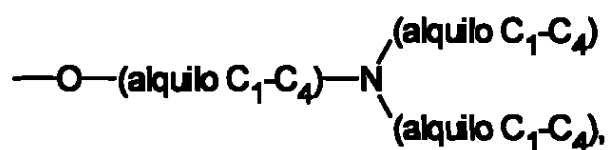
10 consiste de alquilo de C₅-C₁₀ (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, nitro, amino, NHR^A o N(R^A)₂), arilo (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^C), cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados

15 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, ciano, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₆) y N(alquilo de C₁-C₆)₂; R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquenilcarbonilo de C₂-C₆ y alquinilcarbonilo de C₂-C₆; b es un entero de 0 a 4; R⁴ se selecciona independientemente del grupo

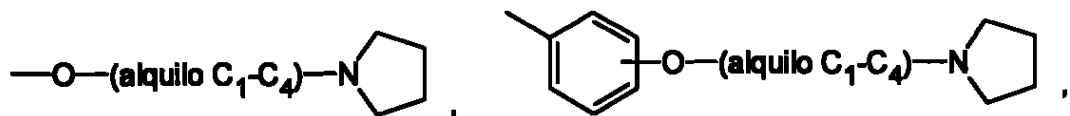
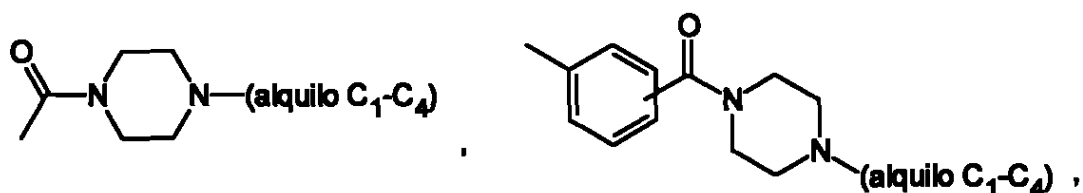
20

que consiste de halógeno, hidroxí, carboxi, oxo, nitro, alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, alcóxicarbonilo de C₁-C₈, trifluorometilo, fenilo (en donde el grupo fenilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), fenilsufonilo, naftilo, aralquilo de C₁-C₈, -O-aralquilo (en donde el grupo aralquilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), heteroarilo (en donde el heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^D), NH₂, NHR^A, N(R^A)₂,

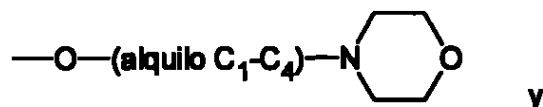
10



15



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; siempre que cuando R^1 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, b es 0, c es 0, a es 1, Y es $-CH_2-$,

 es fenilo y  es fenilo, entonces R² no es trimetoxifenilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

12.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque se obtiene mezclando un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13.- Un procedimiento para obtener una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende mezclar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14.- Un método para tratar la disfunción sexual en un sujeto que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

15.- Un método para tratar la disfunción sexual en un sujeto que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 11.

16.- El método para tratar la disfunción sexual de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque la disfunción sexual es 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.

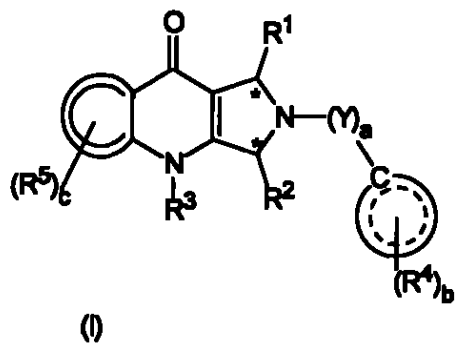
5 17.- Un método para incrementar la concentración de GMPc en el tejido del pene en un sujeto de sexo masculino que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

10 18.- Un método para tratar una condición seleccionada del grupo que consiste de disfunción eréctil (ED) masculina, impotencia, 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
15 cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

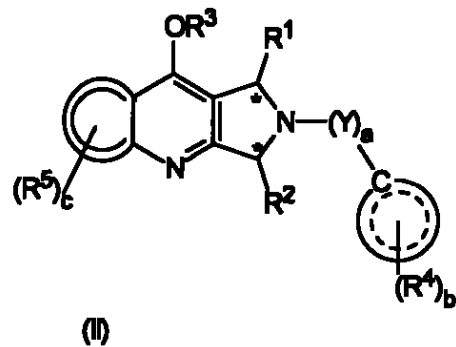
La invención se refiere a derivados novedosos de pirrolopiridinona de las fórmulas (I) o (II):

5



(I)

o



(II)

10

se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen a los compuestos, y a su uso para el tratamiento de disfunción sexual.

15

20

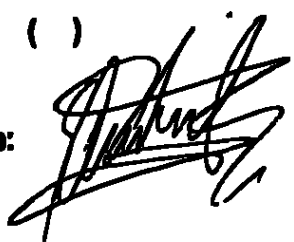
209

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(X)
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Fecha: Radicación: 02104492 00000000 Folios: 203
Fecha (MD): 2002-11-10 16:51:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PREBENTOC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES