

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2503/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

No. 02-104492-00010-0000

Fecha: 2008-03-25 10:11 Dep. 020 NUECREACIONES
Da 11 PATENTELIYII Lve 479 FASE NACIONALII
A11 444 10 SPOLSTARQUE Folios: 158

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

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**, domiciliada en Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio N0. 14692 del 16 de noviembre de 2007, me permito informar lo siguiente:

1. Claridad

Su despacho menciona que “los compuestos de fórmula (II), no pueden existir sino en el papel, ya que los carbonos que son comunes al pirrol y a la quinolina poseen cada uno dos dobles enlaces y además un enlace sencillo, lo cual no es posible químicamente”.

Su Despacho tiene razón. Se cometió un error al dibujar la fórmula. En realidad, el enlace sencillo no existe. Presento un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo capítulo de reivindicaciones en donde se ha corregido la fórmula (II).

-Respecto de la objeción hecha por su Despacho en cuanto a que la reivindicación 1 y sus dependientes definen los sustituyentes de manera ambigua, se ha modificado la reivindicación 1 para incluir lo que significan cada uno de los sustituyentes de manera que quedan definidos de manera técnica e inequívoca sin limitar indebidamente la invención.

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

reivindicaciones siguientes.

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

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

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

2. Excepciones de Patentabilidad

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

3. Unidad de invención

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

4. Novedad

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

235
2
24

falso

no es nueva

no copio el suf. busq?
5 B

2

36
3
245

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

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

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

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

entonces
donde esta
la unidad
inventiva
II
conflicto
con lg 2

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

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

y

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

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

3

mandante (es decir, los derivados de pirrolopiridina) se encuentra comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede.

En este sentido, es necesario señalar que un solo compuesto del documento D1 cae dentro del alcance de la presente invención, este es el compuesto 5^a del esquema 2 en la página 2998 de D1 y dicho compuesto fue excluido explícitamente de la presente solicitud mediante una renuncia hecha o disclaimer.

Así, un análisis juicioso le indicará al señor examinador que los compuestos de la presente invención son nuevos con respecto al arte previo, es decir, el documento D1.

En conclusión, me permito decir que a la luz de la modificación realizada en el capítulo reivindicatorio de la presente invención y los argumentos anteriormente expuestos, esta solicitud cumple con el requerimiento de claridad y novedad y por ende, solicito comedidamente a ese despacho conceder el privilegio de patente a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 17,835
FECHA : FEBRERO 27 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661312	27/02/2008	25.070.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103.000.00
	TOTAL :	103.000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

238
248

DERIVADOS SUSTITUIDOS DE PIRROLOPIRIDINONA UTILES COMO
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

REFERENCIA RECIPROCA A LA SOLICITUD RELACIONADA

5

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

10

CAMPO DE LA INVENCION

15

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

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

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

280
290

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

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

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

24
250

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

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

242
251

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

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

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

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

243
252

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

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

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

10

244
253

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

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

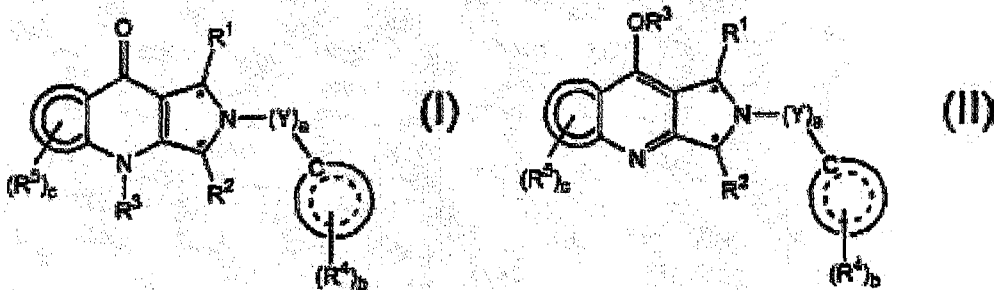
Se describe ahora una serie de derivados de pirrolopiridinona con la capacidad para inhibir fosfodiesterasa de tipo V en pruebas de enzima.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

15

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

20



2.45
254

en donde

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

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

10 en donde cada R^B se selecciona independientemente del grupo que
consiste de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , alquilcarbonilo
de C_1-C_6 , carboxialquilo de C_1-C_6 , alquilsulfonilo de C_1-C_6 , trifluorometilo, amino,
diamino(alquilo de C_1-C_6), acetilamino, carboxialquilcarbonilamino de C_1-C_6 ,
hidroxialquilamino de C_1-C_6 , NHR^A y $N(R^A)_2$;

15 R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_5-C_{10}
(sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados
independientemente de halógeno, hidroxilo, nitro, amino, NHR^A o $N(R^A)_2$), arilo
(sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados
independientemente de R^C), cicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno a tres
20 sustituyentes seleccionados independientemente de R^A), heteroarilo (sustituido
opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de
 R^C), y heterocicloalquilo (sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes
seleccionados independientemente de R^C);

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

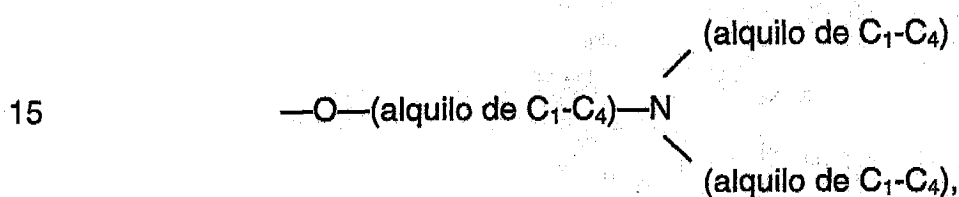
TC

246
255

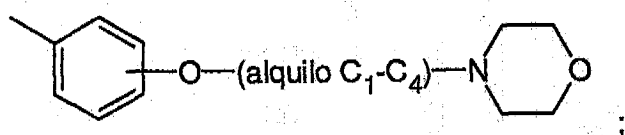
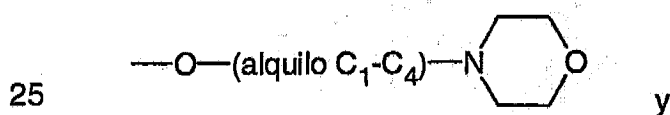
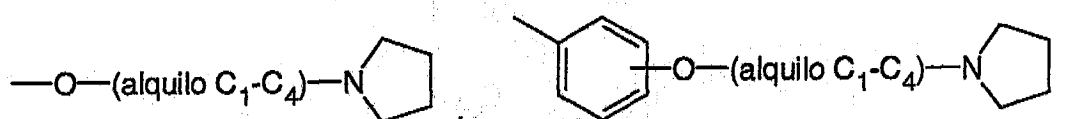
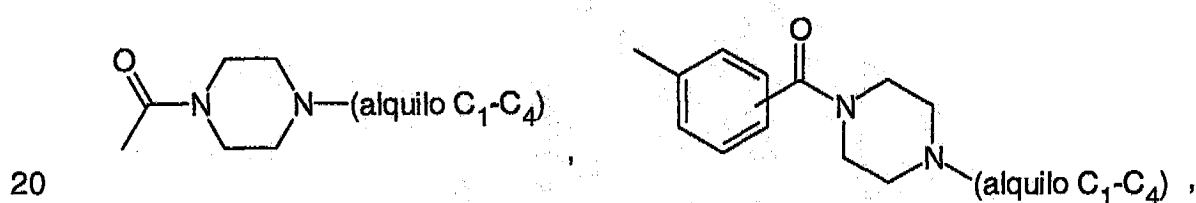
R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquilcarbonilo de C_1-C_6 , alquenilcarbonilo de C_2-C_6 y alquinilcarbonilo de C_2-C_6 ;

b es un entero de 0 a 4;

- 5 R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxi, 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-aralquilo
- 10 (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 , $N(R^A)_2$,



13

247
25

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

a es un entero de 0 a 1;

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

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

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

14

2/28/28

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

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

249
250

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

5 de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

Ejemplificando además la invención, es un método para producir vaso-relajación dependiente del endotelio, potenciando los incrementos en el GMPc intracelular inducidos por óxido nítrico en un sujeto que necesita del mismo,

10 el cual comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

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

(a) tratamiento de disfunción sexual, especialmente disfunción eréctil masculina,

15 (b) tratamiento de impotencia, (c) incremento de la concentración de GMPc en el tejido del pene mediante inhibición de fosfodiesterasa, especialmente PDEV, y/o

(d) tratamiento de una condición seleccionada del grupo que consiste de trabajo de parto prematuro, dismenorrea, trastornos cardiovasculares, aterosclerosis, trastornos arteriales oclusivos, trombosis, estenosis coronaria, angina de pecho,

20 infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos cardíacos isquémicos, hipertensión, hipertensión pulmonar, asma, claudicación intermitente y complicaciones diabéticas en un sujeto que necesita del mismo.

46

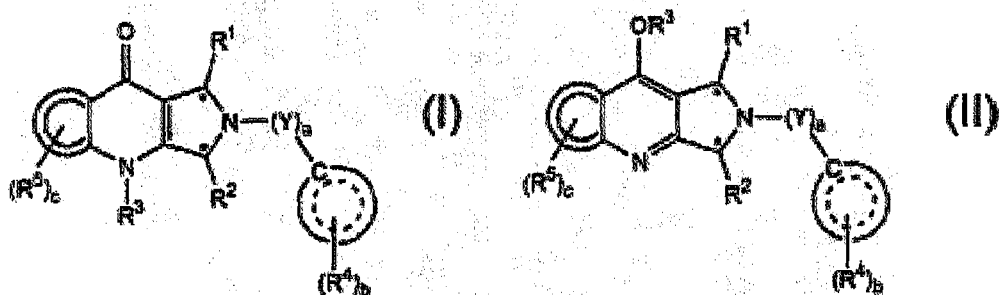
250
259**DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención provee derivados novedosos de pirrolopiridinona útiles para el tratamiento de disfunción sexual, en particular

5 disfunción eréctil (ED) masculina. Aunque los compuestos de la presente invención son útiles principalmente para el tratamiento de disfunción sexual masculina o disfunción eréctil, pueden ser también útiles para el tratamiento de disfunción sexual femenina, por ejemplo, disfunción del despertar sexual femenino, disfunción sexual femenina relacionada a flujo sanguíneo y producción

10 de óxido nítrico en el tejido de la vagina y el clítoris, y de trabajo de parto prematuro y dismenorrea.

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



15

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

De preferencia, R¹ es hidrógeno.

En una modalidad de la presente invención, R² se selecciona del

20 grupo que consiste de fenilo (sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados de halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₃) o N(alquilo de C₁-C₃)₂),

17

251
260

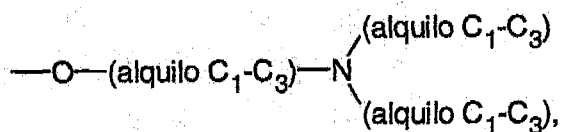
heteroarilo y heterocicloalquilo. De preferencia, R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 5-(2,3-dihidrobenzofurilo), 3,4-dihidrobenczo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 5-benzofurilo, 5-indanilo y 3-tienilo. Más preferiblemente, R^2 se selecciona del grupo que consiste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

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

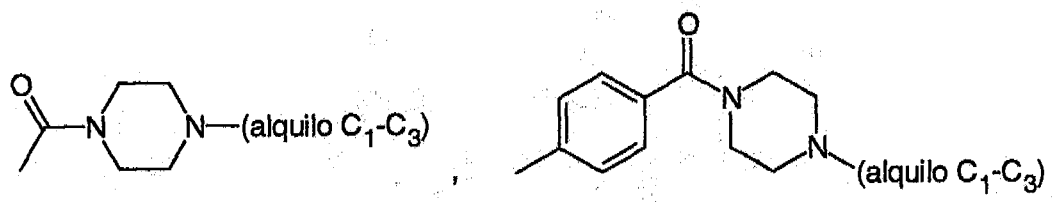
De preferencia, b es un entero de 0 a 4. Más preferiblemente, b es un entero de 0 a 1.

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

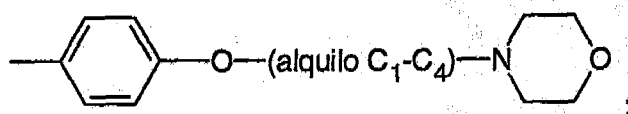
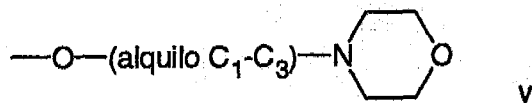
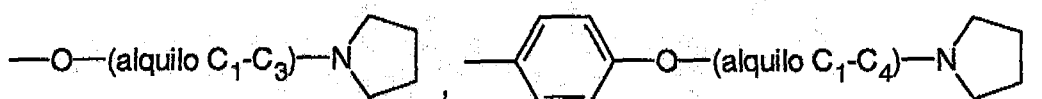
18

252
261

5



10

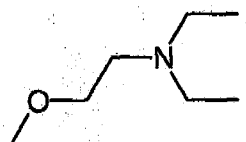


15

De preferencia, R^4 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-2-piridinilo, 3-tienilo, 2-furilo, 1-imidazolilo, 5-(1-bencil-2-metilimidazolilo), 5-(1,2-dimetilimidazolilo), 5-(1-metilimidazolilo),

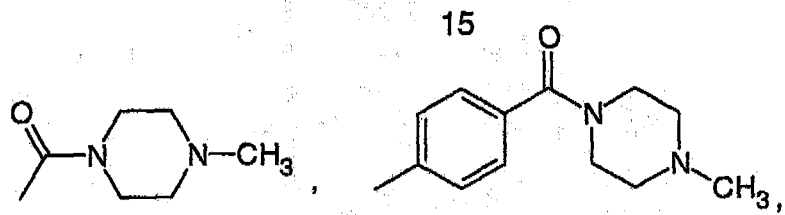
25

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

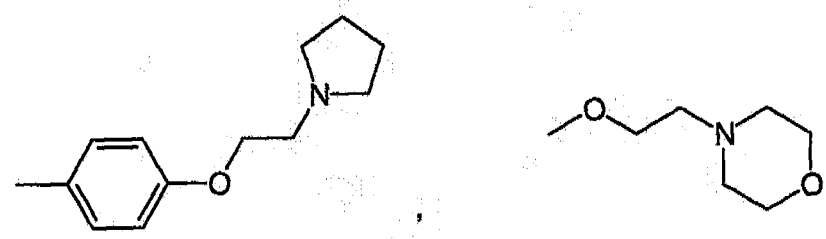


49

253
202

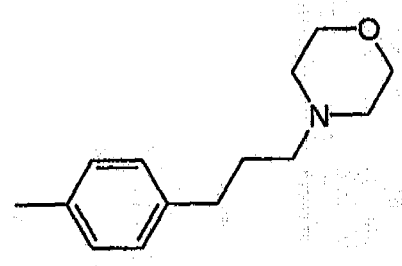


5



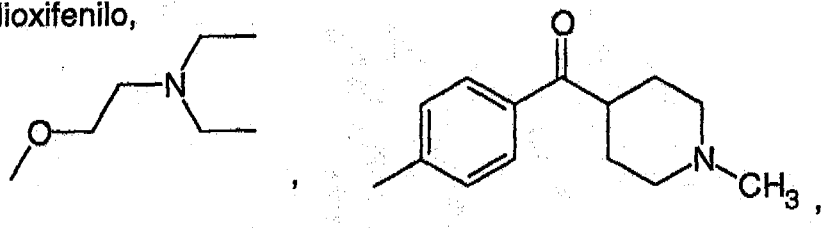
y

10

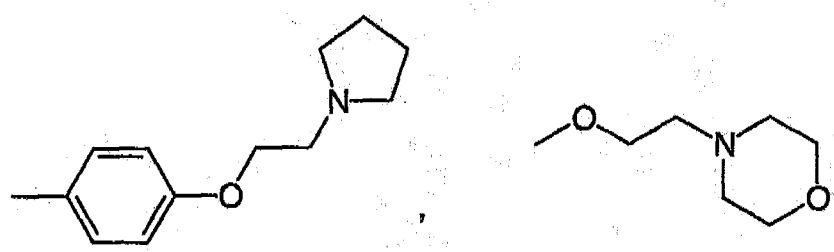


Más preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de 5-bromo, 2-hidroxi, 6-hidroxi, 4-carboxi, fenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-carboxifenilo, 4-metilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxicarbonilo, 4-metoxicarbonilfenilo,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

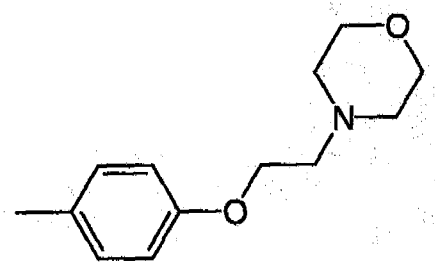
20



25



y

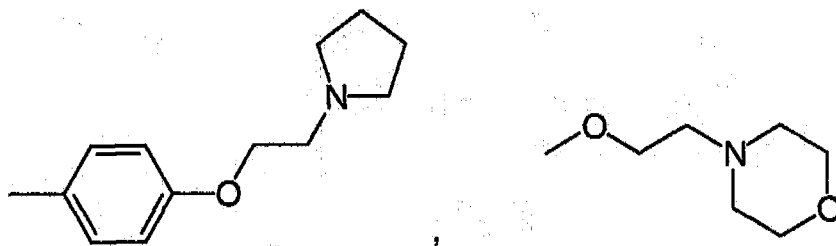


20

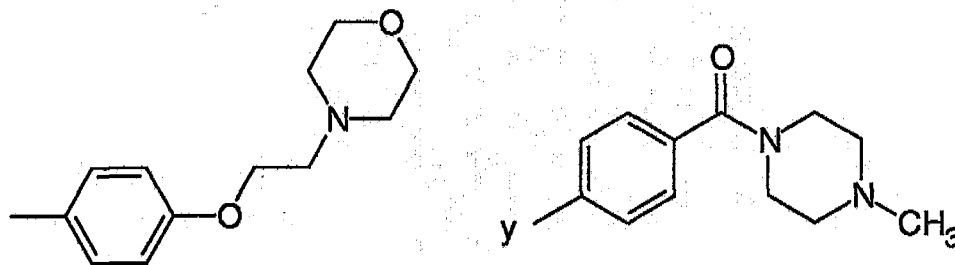
254
263

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-metilendioxifenilo,

10



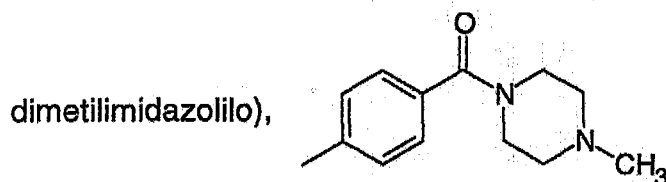
15



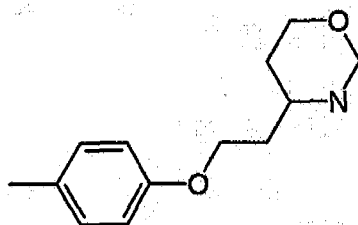
20

Aún más preferiblemente, R^4 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-metoxicarbonilo, 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-

25



y

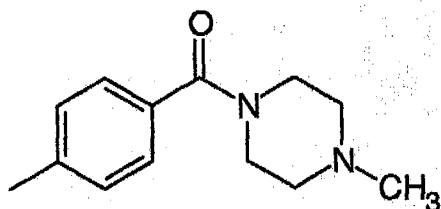


27

255
269

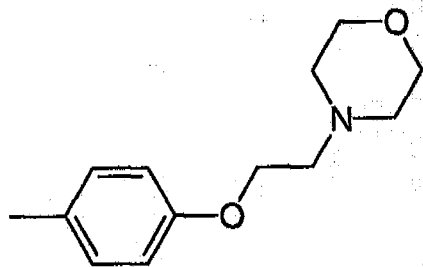
Más preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-metoxycarbonilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-nitrofenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo,

5



y

10



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

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)-(alqueno 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-, -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-CH₂- y -C(O)-CH=CH-. Muy preferiblemente, Y se selecciona del grupo que consiste de -C(O)- y -C(O)O-CH₂-;

De preferencia,  es fenilo.

22

256
25

En una modalidad de la presente invención,



se selecciona

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



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

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

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



se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-furilo, 2-benzo(b)furilo, 2-pirimidinilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo y 2-tiazolilo. Muy preferiblemente,



se selecciona del grupo que consiste de 2-furilo, 2-benzo(b)furilo, 4-piridinilo, 2-pirimidinilo y 2-tiazolilo.

10

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

15

El término "alquilo", si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, debe significar alcanos de cadena recta o ramificada de uno a diez átomos de carbono, o cualquier número dentro de esta escala. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo y 2-metilpentilo. En forma similar, los grupos alquenilo y alquinilo incluyen alquenos y alquinos de cadena recta y ramificada que tienen de dos a diez átomos de carbono, o cualquier número dentro de esta escala.

20

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

25

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

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

27

251
26

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

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

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

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

24

258
25

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

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

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

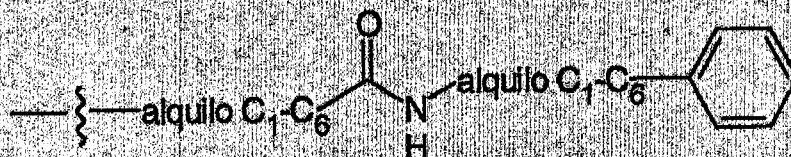
Cuando los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, 25 pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se entenderá que dichos isómeros y mezclas de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

25

259
68

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

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



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

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

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

26

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

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

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de conformidad con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos, incluyen sales ácidas de adición que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención poseen una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. De esta manera, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

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

261
262
263

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

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

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

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

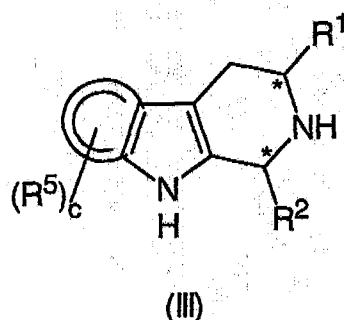
28

269
27

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

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

5



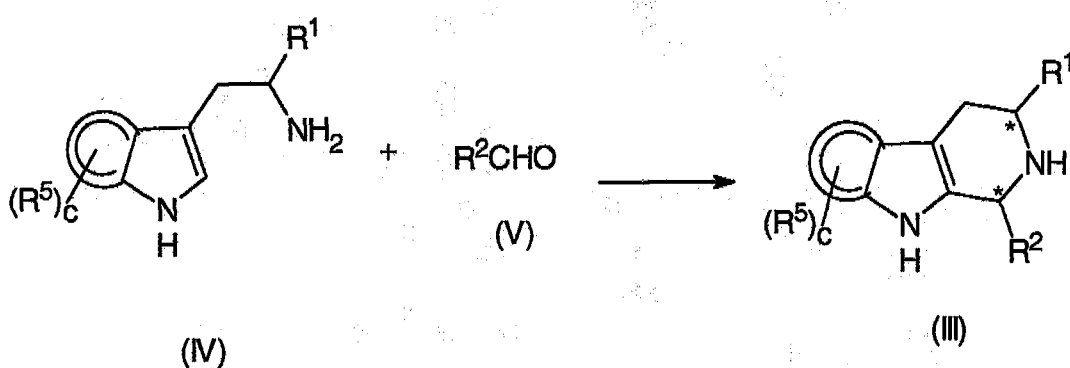
29

263
172

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

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

ESQUEMA 1



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

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

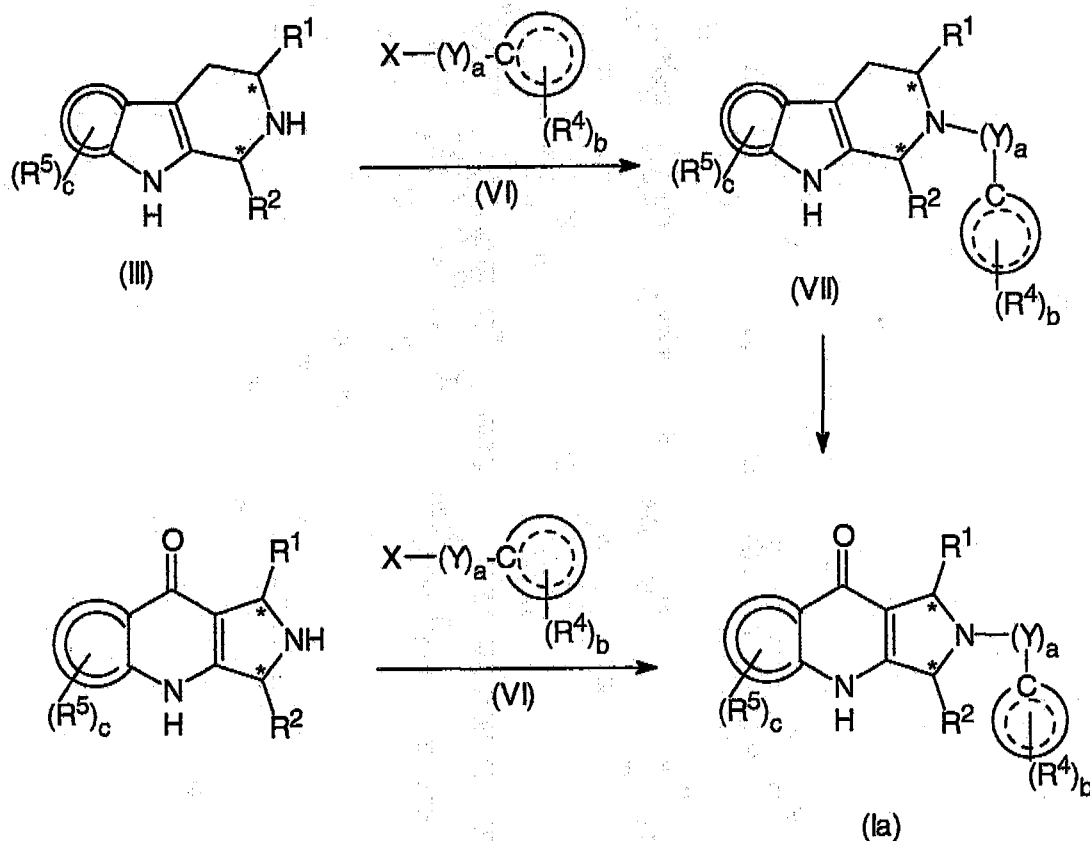
30

26A
23

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 $-C(O)R^A$.

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

31

265
274

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

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

10 compuesto correspondiente de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar entonces con un agente oxidante tal como NaIO_4 , KO_2 , oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia oxígeno gaseoso aplicado a casi presión atmosférica, para producir el derivado de pirrolopiridinona correspondiente de

15 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

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

25 similares.

32

266
27

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

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

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

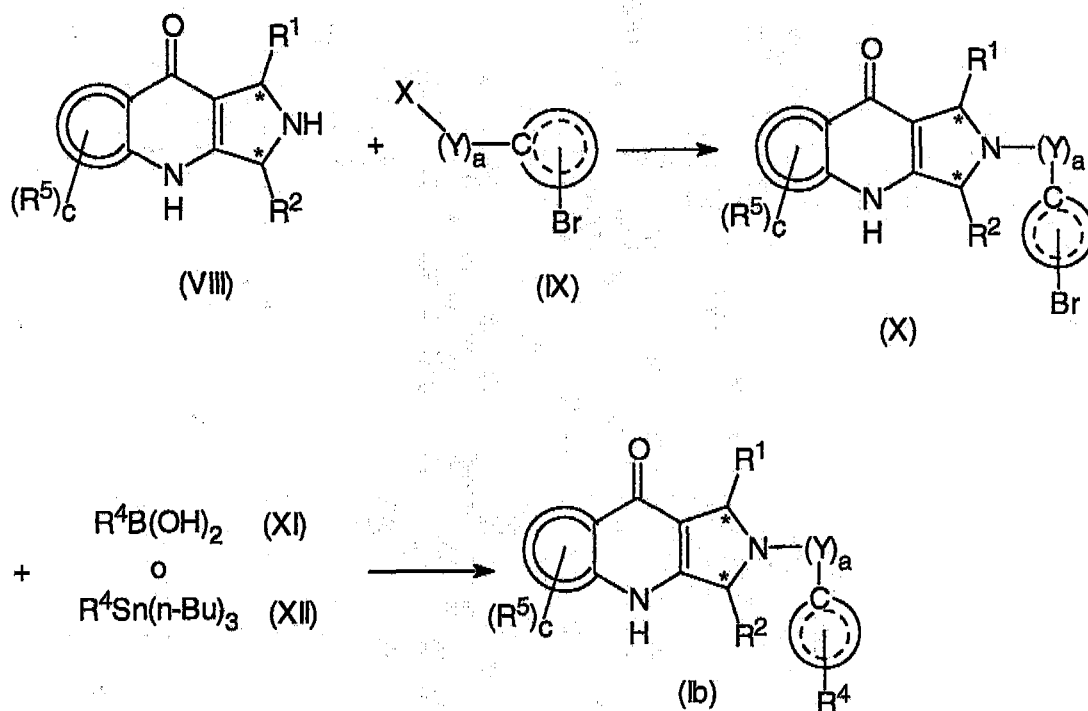
27

267
276

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

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

ESQUEMA 3



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

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

34

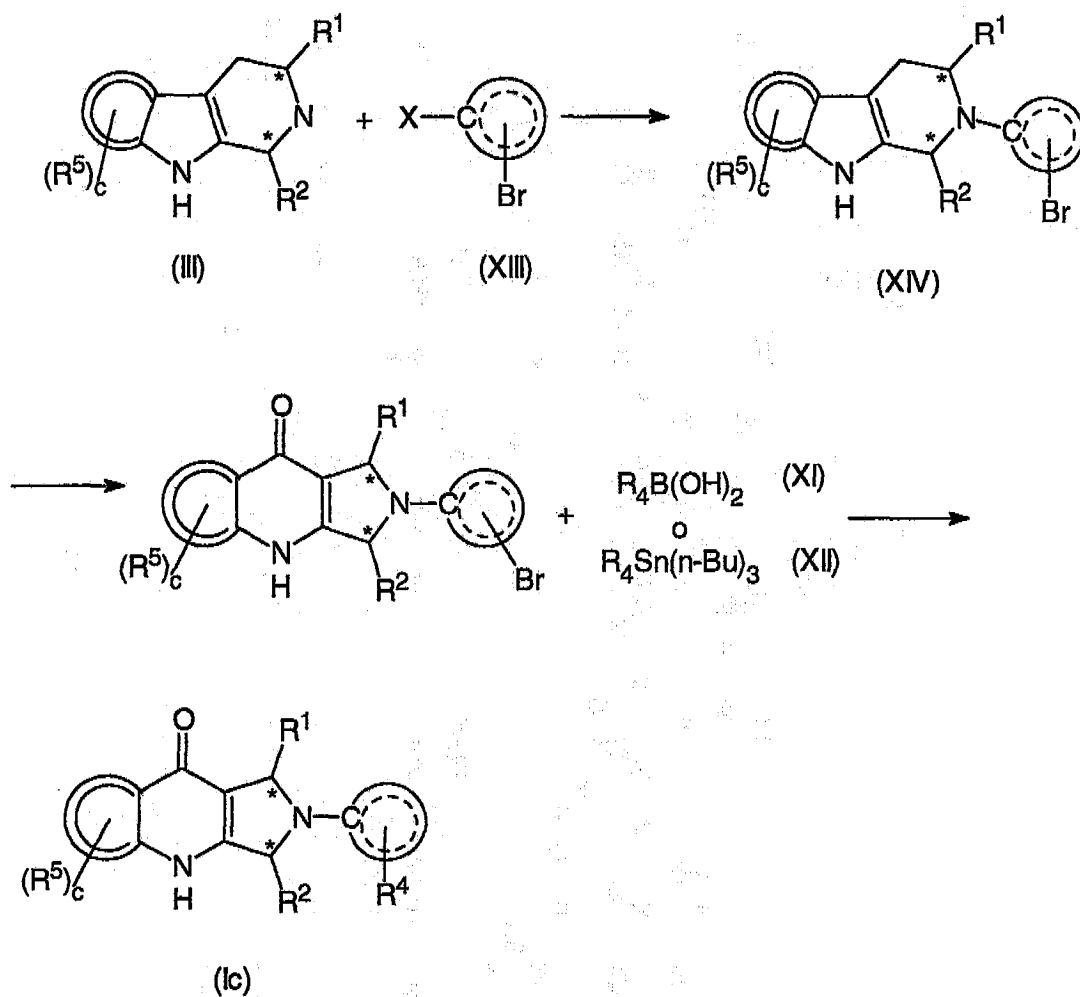
268
277

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

5 Pd(Ph₃P)₄, Pd(dppf)(OAc)₂, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de aproximadamente 80-150°C. Cuando el reactivo seleccionado es un tributilestanano de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar en un solvente tal como DMF, en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)(OAc)₂.

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

ESQUEMA 4



35

3/10

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

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

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

20

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

25

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

77

3/2
2/2**EJEMPLO 32****Acido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-
[3,4-b]quinolin-9-ona 2-il]-1-propenil]benzoico (#8)**

5 Se suspendió éster metílico de ácido (E)-4-[3-Oxo-3-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[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,
10 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),
15 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-Tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-nitrofenil)-furoil]-9H-pirrolo-
[3,4-b]quinolin-9-ona (#16)**

20 Se agitaron 1,2,3,4-Tetrahydro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[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
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

79

34
43**EJEMPLO 35****1,2,3,4-Tetrahydro-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).

10

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).

EJEMPLO 36**1,2,3,4-Tetrahydro-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.

20

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).

EJEMPLO 37

25

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

81

315

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): 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).

EJEMPLO 38

10 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-metoxicarbonilfenil)-furoil]-
9H-pirrolo[3,4-b]-quinolin-9-ona (#24)

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).

EJEMPLO 39

20 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-[5-(4-formilfenil)-furoil]-9H-
pirrolo[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.

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

82

317

^1H -RMN (CDCl_3) δ 3.55 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.10 (m, 2H), 5.94 (nd, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.78 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 7.44-7.76 (serie de m, 6H), 8.05 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.55 (d, $J=7.4\text{Hz}$).

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

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

^1H -RMN (CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H), 4.38 (s, 3H), 5.45 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H),
5.64 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.75-7.09 (serie de d, 4H), 7.39-
10 8.23 (serie de m, 9H).

EJEMPLO 41

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

15

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 t Bu (0.079 g, 0.70 mmoles, 1.7 equivalentes). Después de 5 minutos, se burbujeó oxígeno gaseoso a través de la
20 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
25 purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice; EtOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:9$), para dar el producto como un sólido de color blanco.

84

318

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-metilendioxifenil)-9H-pirrolo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#11)

10

Se agitaron 1,2,3,4-Tetrahidro-3-(3,4-metilendioxifenil)-9H-pirrolo-[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).

85

320
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 5.91 (s, 1H), 6.45-7.58 (serie de m, 9H), 8.30-8.46 (m, 2H), 12.26 (amplia, 1H).

EJEMPLO 45

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

10

Se suspendieron sal clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[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.

15

20

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,

25 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),

87

33

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).

EJEMPLO 46

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

Se agitaron 1-(2,3-dihidrobencofuranil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en el documento
10 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 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
15 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: hexanos=4:6), para dar el producto como un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 242-243°C.

20 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
25 (s, 1H).

88

322
531**EJEMPLO 47****1,2,3,4-Tetrahydro-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrol-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-tetrahydro-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 horas. Se añadió
10 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-Tetrahydro-2-[5-(4-metoxifenil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#66)**

25 Se agitaron (R)-1,2,3,4-tetrahydro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (0.23 g, 0.678 mmoles) (preparada como en el

89

323

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-pirrólo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#50)

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

90

324
45

añadieron trietilamina (1,1 mL), DMAP (traza) y una suspensión de 1,2,3,4,9-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-(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 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).

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

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

91

325
97

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.

Punto de fusión: 170-171°C.

5 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).

EJEMPLO 50

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

15

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 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 trituroó con acetato de etilo, para dar el producto como un sólido de color blanco.

25 Punto de fusión: 201-203°C.

MS (m/z): 460 (MH⁺), 458 (M-1).

92

326

^1H -RMN (DMSO- d_6) 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, 1H), 8.60 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 11.90 (s, 1H).

5

EJEMPLO 50A

(R)-1,2,3,4-Tetrahidro-2-[5-(2-piridinil)-pirimidin-2-il]-3-(3,4-dihidrobenzofuranil)-9H-pirrollo-[3,4-b]quinolin-9-ona (#65)

10

A. 1-metil-5-(2-piridinil)-2(1H)pirimidona

15

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 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- d_6) 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).

20

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

25

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 POCl_3 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 MgSO_4 . El solvente se destiló bajo presión

93

327

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.

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-pirrolo-[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-pirrolo-[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).

94

328

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, CH₃OH).

5

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 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 -carbolina

15

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

95

329

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

10 1,2,3,4-Tetrahidro-2-(5-bromopirimidin-2-il)-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrol-3,4-b]quinolin-9-ona (#55)

Método A

Una solución de 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-bromopirimidin-2-il)-
15 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 mezcla de
20 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.

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

96

340

^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).

5

Método B

A la solución de 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-9H-pirrolo-[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 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 Na_2SO_4 y se concentró en vacío. 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 ($\text{M}-1$).

^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).

20

EJEMPLO 54

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

25

Método A

97

3A

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 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-pirroló-[3,4-b]quinolín-9-ona (20 mg, 43 μ moles) (preparada como en el ejemplo 53), ácido piridin-3-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 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, hidróxido de amonio a 10% en agua: acetonitrilo = 1:10, v/v), dio 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 (amplia, 1H), 8.89 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

Método B

Una solución de 1-(3,4-metilendioxfenil)-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 (60% en aceite mineral, 31 mg, 0.78 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se burbujeó aire seco a través de la solución, y la mezcla

98

342
291

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 Na_2SO_4 , se concentró y se purificó
mediante cromatografía de columna de vaporización instantánea (gel de sílice,
5 hidróxido de amonio a 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-d_6) 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,
10 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).

EJEMPLO 55

15 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
20 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
25 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 Na_2SO_4 . Se añadió una pequeña

99

343
5/2

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-pirrolo-[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-pirrolo-[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 mezcla se
20 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
25 el producto como un sólido de color blanco.

100

344
20

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

^1H RMN (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).

EJEMPLO 57

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

10

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 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-pirrollo[3,4- β]quinolin-9-ona (2.1 g) (preparada como en el ejemplo 6) en THF (20 mL). Se añadieron entonces Et_3N (4.55 mL, 32.6 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP (40 mg) a la mezcla de reacción. 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 CHCl_3 (200 mL), se

101

345

lavó con agua (3 x 200 mL), y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . El solvente orgánico se evaporó para dar el producto como un sólido blanquecino.

MS (m/z) 440 (MH^+), 478 ($\text{M}-1$).

^1H RMN (CDCl_3) δ 5.03 (d, 1H, $J=15.5$ Hz), 5.23 (d, 1H, $J=15.5$ Hz),
5 5.85 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 6.40 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.00 (d, 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

10

Acido 4-(4-Metil)-piperazinilcarbonil bencenborónico

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

MS (m/z): 251 (MH^+), 249 ($\text{M}-1$).

^1H RMN CD_3OD 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).

20

EJEMPLO 59

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

25

Se agitó 1,2,3,4-tetrahidro-3-(3,4-metilendioxfenil)-2-(5-(2-bromo-furoil)-9H-pirrololo[3,4-b]quinolin-9-ona (59.6 mg, 0.12 mmoles) (preparada como en

102

346
405

el ejemplo 57) con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.37 mg, 0.0062 mmoles) en dioxano (5.5 mL) con N_2 burbujeando durante 10 minutos. Se añadió entonces una solución de ácido 4-(4-metil)-piperazinilcarbonil bencenborónico (37.0 mg, 0.15 mmoles) y K_2CO_3 (51.5 mg, 0.37 mmoles) en H_2O (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.

MS (m/z): 603 (MH^+), 601 (M-1)

^1H RMN CD_3OD 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).

EJEMPLO 59A

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

A. Ester metílico de ácido 5-(4-(4-metil)-piperazinilcarbonil 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 desgasificó mediante N_2 burbujeando en dioxano (45 mL) y H_2O (9 mL) durante 10 minutos. A esto se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.627 g, 0.528 mmoles) y K_2CO_3 (2.185 g, 15.84 mmoles). La solución se agitó a 100°C durante 3 horas. El solvente se

103

26
270

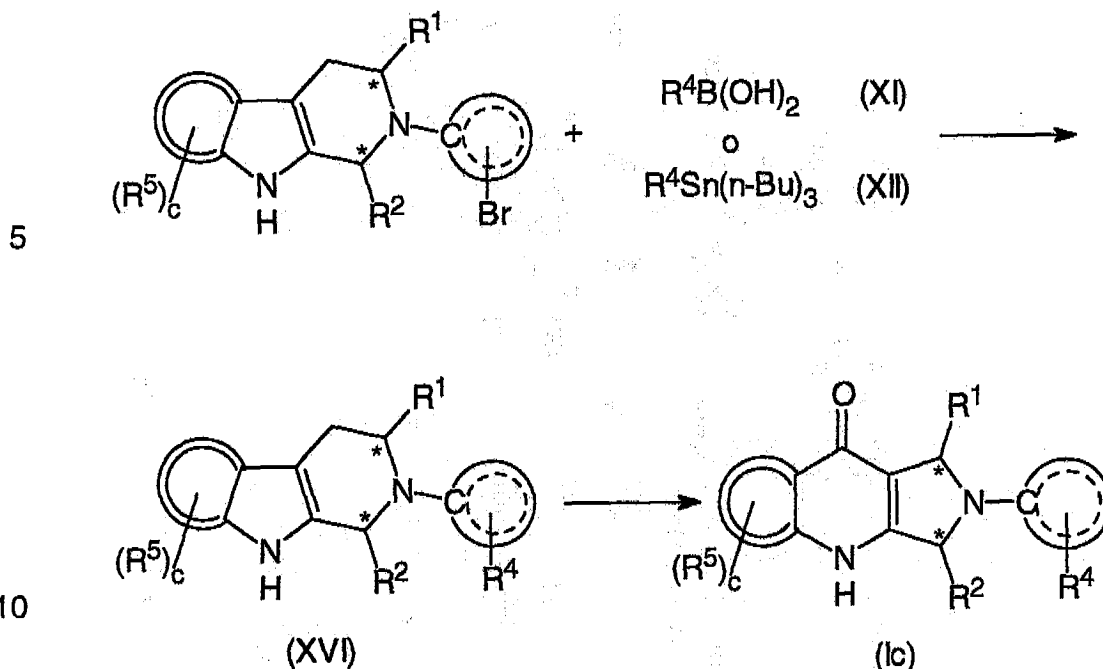
Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), en donde X es un halógeno, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares, en un solvente orgánico tal como DMF, tolueno, y similares,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

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

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

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

26

270
279**ESQUEMA 5**

Más particularmente, el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XI) o un tributilestanano adecuadamente sustituido de fórmula (XII), para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XVI). Cuando el reactivo seleccionado es un ácido borónico de fórmula (XI), el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar en un solvente orgánico tal como DMF, dioxano, agua, y similares, en presencia de un catalizador tal como Pd(Ph₃P)₄, Pd(dppf)(OAc)₂, y similares, de preferencia a una temperatura en la escala de alrededor de 80 y aproximadamente 120°C. Cuando el reactivo seleccionado es un tributilestanano de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar en un solvente tal como DMF, dioxano, y similares, en presencia de un catalizador tal como Pd(dppf)(OAc)₂.

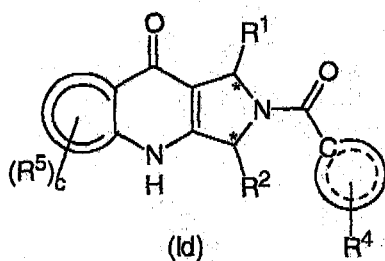
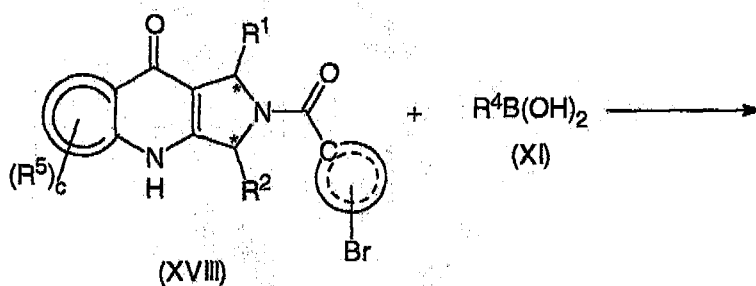
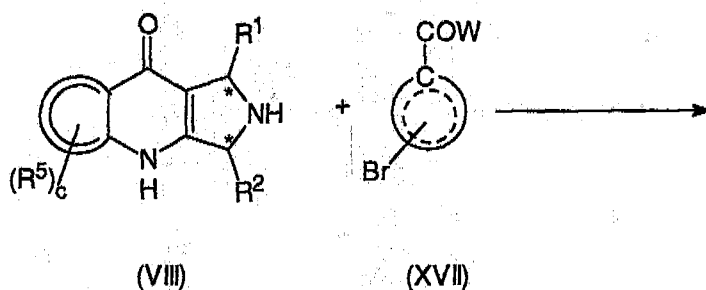
El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un agente oxidante tal como NaIO₄, KO₂, oxígeno de singulete, oxígeno gaseoso, ozono, y similares, de preferencia oxígeno gaseoso aplicado a presión atmosférica, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (lc).

37

271
280

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 R⁴), 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 el  es sustituido con 2, 3 ó 4 grupos bromo, cuyos grupos bromo se hacen reaccionar secuencialmente para incorporar los grupos R⁴ deseados.

Los compuestos de fórmula (I), en donde (Y)_a es C(O), se pueden preparar de acuerdo a dos procedimientos alternativos. En el primer 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 R⁴, como se describe en el esquema 6.

ESQUEMA 6

38

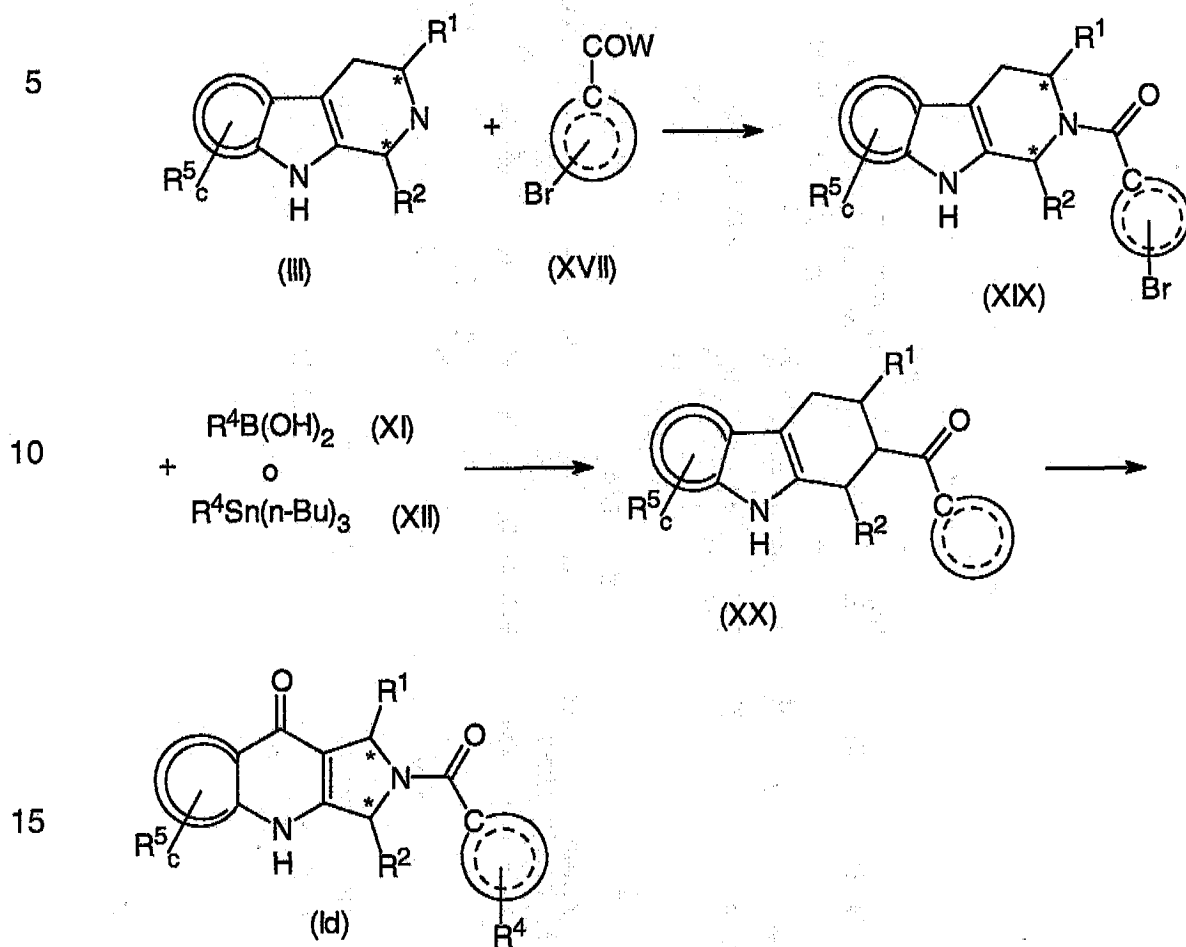
272
881

Más particularmente, un compuesto de pirrolopiridinona adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), se hace reaccionar con un ácido carboxílico o cloruro de ácido adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en donde W es OH o Cl, en un solvente orgánico tal como DMF, THF, dioxano, y
5 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).

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

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

279

273
82**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 hidroxilo, 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

40