

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **65925 B1**

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 K 31/4709 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 107284

(22) Заявено на 18.11.2002

(24) Начало на действие

на патента от: 03.05.2001

Приоритетни данни

(31) 204646 (32) 17.05.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в

бюлетин № 7 на 31.07.2003

(45) Отпечатано на 31.05.2010

(46) Публикувано в бюлетин № 5

на 31.05.2010

(56) Информационни източници:

US 204646; US 5250534; US 5346901;

WO 1994/028902; US 5859009;

EP 0740668; WO 1997/003675

(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентоприитежател(и):

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

08869-0602 RARITAN,

U. S. ROUTE # 202, NEW JERSEY (US)

(72) Изобретател(и):

Zhihua Sui

NJ 08822 Flemington, New Jersey

Jihua Guan

NJ 08869 Raritan, New Jersey

Weiqin Jiang

NJ 08807 Bridgewater, New Jersey

James C. Lanter

NJ 08822 Flemington, New Jersey

Mark J. Macielag

NJ 08876 Branchburg, New Jersey (US)

(74) Представител по индустриална собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,

ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

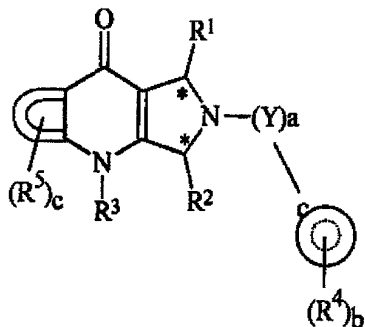
PCT/US01/14391, 03.05.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

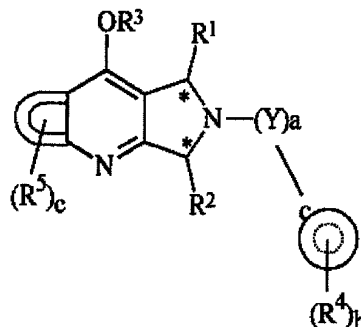
WO2001/087882, 22.11.2001

(54) ЗАМЕСТЕНИ ПИРОЛОПИРИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА

(57) Изобретението се отнася до нови пиролопиридинови производни с формула



или



BG 65925 B1

до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до използването им за лечение на сексуална дисфункция.

15 претенции

(54) ЗАМЕСТЕНИ ПИРОЛОПИРИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нови пиролопиридинови производни, интермедии, използвани за синтез и фармацевтични състави, съдържащи съединенията, и тяхното използване за лечение на сексуални дисфункции. Съединенията на настоящото изобретение са инхибитори на фосфодиестераза, полезни за лечение на сексуална дисфункция, по-конкретно дисфункции на ерекция при мъже.

Предшестващо състояние на техниката

Дисфункция на ерекцията (ED) се дефинира като неспособност да се постигне или поддържа ерекция с достатъчна твърдост за задоволително полово сношение. Понастоящем се оценява, че приблизително 7-8% от мъжкото население страда в някаква степен от ED, което е еквивалент най-малко на 20 милиона мъже само в САЩ. Тъй като вероятността за ED нараства с възрастта се прогнозира случването на това състояние да се увеличава за в бъдеще, поради нарастване на средната възраст на населението.

Дисфункцията на ерекцията при мъжете може да е резултат на психогенни и/или органични фактори. Въпреки че много фактори са отговорни за ED, то за някои подгрупи от мъжкото население има по-голяма вероятност да се проявят такива симптоми на смущение. По-конкретно, ED преобладава при пациенти с диабет, хипертензия, сърдечно заболяване и мултиплетна склероза. Освен това пациенти, които приемат някои класове лекарства като антихипертензивни, антидепресанти, седативи и анксиолитици са предразположени повече към ED.

Лечението на ED включва разнообразни фармакологични средства, вакуумни приспособления и пенисни протези. От фармакологичните средства понастоящем в практиката се използва папаверин, фентоламин и алпростадил. Тези средства са ефективни само при директно интракавернозно или интрауретално инжектиране и са свързани със странични ефекти като

приапизъм, фиброза, болка в пениса и хематома в местото на инжектиране. Вакуумните приспособления са неагресивно алтернативно лечение на ED. Тези приспособления предизвикват ерекция като създават негативно налягане около върха на пениса, което води до увеличение на кръвния поток в кавернозното тяло чрез пасивна артериална дилатация. Въпреки, че тази форма на терапия често е успешна при ED от органичен произход, оплакванията включват липса на спонтанност и необходимост от време за използване на механичното приспособление, както и затруднение и дискомфорт при еякулацията. С известен успех се използват разнообразни полутвърди или надуваеми пенисни протези, по-конкретно при мъже диабетици. Тези приспособления са от значение при неуспех от използване на друго лечение и са свързани с увеличен риск от инфекция и исхемия.

Неотдавна инхибиторът на фосфодиестераза V (PDEV), силденафил (Viagra®), беше одобрен от FDA като перорален ефективен медикамент за лечение на ED. Силденафил, 5-[2-етокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил-сулфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-6,7-дихидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он и някои подобни аналози и използването им като антиангинни средства е описано в US 5,250,534 и US 5,346,901. Използването на силденафил и подобни аналози за лечение на дисфункция на ерекция при мъже е описано в WO 1994/028902, публикувана на 22 декември 1994. При клинични изследвания препаратът подобрява с около 70% сексуалната дисфункция при мъже, страдащи от ED с психогенна и органична етиология. Обаче лекарството показва по-малка ефективност при пациенти прекарвали радикална простатектомия, като подобрена ерекция се наблюдава при 43% от пациентите, приемащи силденафил спрямо 15% на плацебо. Освен това използването на силденафил е свързано с някои нежелани странични ефекти включително главоболие, червенина на лицето и нарушено зрение по отношение на цветовете в резултат на неселективни ефекти върху различни тъкани. Въпреки тези недостатъци, препаратът е предпочитан от пациентите пред други лечения, включващи директно въвеждане на медикамент в пениса чрез инжектиране, използване на външно приспособление или хирургическа процедура.

Daugan и сътр. описват в US 5,859,009 и EP 0740668 B1 синтеза на серия тетрациклични производни като инхибитори на цикличен гуанозин 3',5'-монофосфат, конкретно фосфодиестераза и тяхното използване за лечение на кардиоваскуларни смущения. Daugan и сътр. в WO 1997/003675 съобщават за използване на тетрациклични производни за лечение на импотентност.

J.-F Garinaux и сътр. описват в Tetrahedron Letters 38(17), (1997), 2997-3000 синтез на трициклични хинолонови производни чрез окисление на 1,2,3,4-тетрахидро-бета-карболини.

E. Pfenninger разкрива в DE 2803541 и US 4,235,907 заместени 9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-они и тяхното използване за лечение на алергична астма.

Сексуално стимулиране на ерекция на пениса се постига в резултат на комплексно взаимодействие от физиологични процеси, включващи централната нервна система, периферната нервна система и гладкия мускул. Конкретно, отделянето на азотен оксид от неадренергичните, нехолинергичните нерви и ендотела активира гуанилилциклазата и увеличава интерцелуларната концентрация на cGMP в кавернозното тяло. Увеличаването на втреклетъчната cGMP намалява интерцелуларните калциеви концентрации, в резултат на което се постига релаксация на трабекуларния гладък мускул, което от своя страна довежда до увеличаване на обема на тялото и налягането в субтуникалните венички и придизвиква ерекция на пениса.

PDEV се намира в човешки тромбоцити и васкуларния гладък мускул, което предполага роля на този ензим за регулиране на интрацелуларните концентрации на cGMP в кардиоваскуларната тъкан. Всъщност е показано, че инхибитори на PDEV произвеждат ендотелнозависима вазорелаксация чрез потенциране на увеличаването на втреклетъчната cGMP, предизвикано от азотния оксид. Освен това PDEV инхибиторите селективно понижават белодробното артериално налягане при модели животни с конгестивна сърдечна недостатъчност и белодробна хипертензия. Затова освен използването им при ED, PDEV инхибиторите вероятно биха били полезни и при терапия на състояния като сърдечна недостатъчност, белодробна хипертензия и ангина.

Средства, които увеличават концентрацията на cGMP в тъканта на пениса, или като се увеличава освобождаването или се намалява потискане на cGMP, се очаква да бъдат ефективни за лечение на ED. Интерцелуларната концентрация на cGMP се регулира от ензими, участващи при неговото получаване и разпадане, главно гуанилатциклази и циклини нуклеотидни фосфодиестерази (PDEs). Понастоящем са описани най-малко девет семейства бозайници PDEs, пет от които са способни да хидролизират активен cGMP до неактивен GMP при физиологични условия (PDEs I, II, V, VI и IX). PDE V е преобладаващата изоформа в кавернозното тяло на хора. Затова се очаква инхибитори на PDEV да увеличават концентрациите cGMP в кавернозното тяло и съответно да увеличават продължителността и честотата на ерекцията на пениса.

Известно е освен това, че селективните PDE инхибитори са полезни за лечение на различни смущения и състояния, включително дисфункция на ерекцията при мъже (ED), дисфункции на сексуална възбуда при жени, сексуална дисфункция при жени, свързани с менструация, образуване на азотен оксид в тъканта на вагината и клитора, преждевременно раждане, дисменорея, кардиоваскуларни смущения, атеросклероза, артериални оклузивни смущения, тромбоза, коронарна остатъчна стеноза, ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, исхемични сърдечни смущения, хипертензия, белодробна хипертензия, астма, интермитиращо накуцване и усложнения при диабет.

И така, предмет на изобретението е идентифициране на съединения, които увеличават концентрациите на cGMP в пенисната тъкан чрез инхибиране на фосфодиестерази, конкретно PDEV. Друг предмет на изобретението е идентифициране на съединения, които са полезни за лечение на сексуална дисфункция, конкретно дисфункция на ерекцията и/или импотентност при мъжки животни и сексуална дисфункция при женски животни. Друг предмет на изобретението е определяне на методи за лечение на сексуална дисфункция, по конкретно дисфункция на ерекцията при използване на съединенията на настоящето изобретение.

Друг предмет на изобретението е идентифициране на съединения, полезни за лечение на

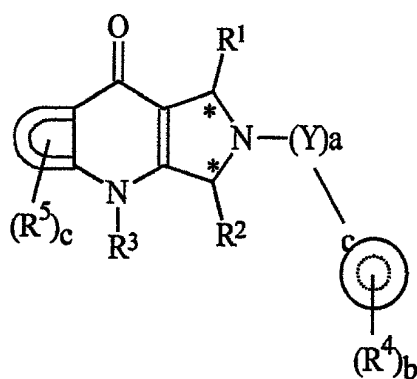
състояния на смущения при медиатор PDEV, като дисфункция на ерекцията при мъже, сексуална дисфункция при жени, кардиоваскуларни смущения, атеросклероза, артериални оклузивни смущения, тромбоза, коронарна остатъчна стеноза, ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, исхемични сърдечни смущения, хипертензия, белодробна хипертензия, астма, интермегиращо накуцване или услож-

нения при диабет.

В изобретението са описани серия пиролопиридинови производни, които инхибират фосфодиестераза тип V в ензимни анализи.

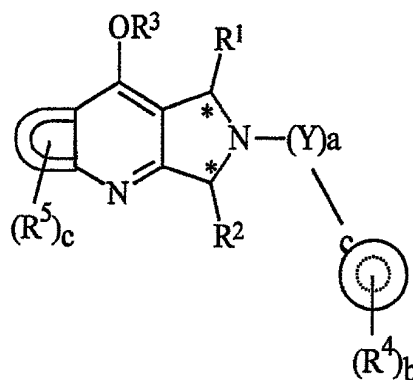
Резюме на изобретението

Настоящото изобретение предоставя нови производни на пиролопиридинови съединения полезни като инхибитори на фосфодиестераза. По-конкретно, настоящото изобретение описва съединения с обща формула (I) или (II):



(I)

или



(II)

където

R¹ е избран от групата, състояща се от водород, карбокси, -C(O)-C₁-C₆ алкил, -C(O)-C₁-C₆ алкокси, -C(O)-NH-C₁-C₆ алкил-NH₂, -C(O)-NH-C₁-C₆ алкил-NHR^A, -C(O)-NH-C₁-C₆ алкил-N(R^A)₂, -C(O)-NH₂, -C(O)-NHR^A, -C(O)-N(R^A)₂, -C₁-C₆ алкил-NH₂, -C₁-C₆-NHR^A, -C₁-C₆ алкил-N(R^A)₂, -NH-C₁-C₆ алкил-N(R^A)₂;

където всеки R^A независимо е избран от групата, състояща се от C₁-C₆ алкил, арил, C₁-C₆ аралкил и хетероарил, където арил, аралкил или хетероарил евентуално може да е заместен с един до три R^B;

където всеки R^B независимо е избран от групата, състояща се от халоген, нитро, циано, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилкарбонил, карбоксиC₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкилсулфонил, трифлуорометил, amino, ди(C₁-C₆)амино, ацетиламино, карбоксиC₁-C₆ алкилкарбониламино, хидроксиC₁-C₆ алкиламино, NHR^A и N(R^A)₂;

R² е избран от групата, състояща се от C₃-C₁₀ алкил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от халоген, хидрокси, нитро, amino, NHR^A или N(R^A)₂), арил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^C), циклоалкил (евен-

туално заместен с един до три заместители независимо избран от R^A), хетероарил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^C), и хетероциклоалкил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^C);

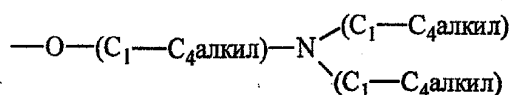
където R^C е избран от групата, състояща се от халоген, нитро, циано, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил) и N(C₁-C₆ алкил)₂;

R³ е избран от групата, състояща се от водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкилкарбонил, C₂-C₆ алкенилкарбонил и C₂-C₆ алкинилкарбонил;

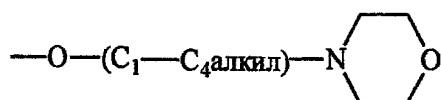
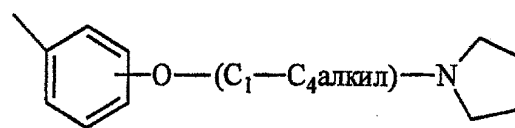
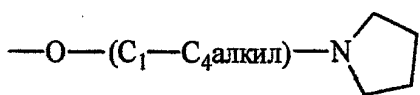
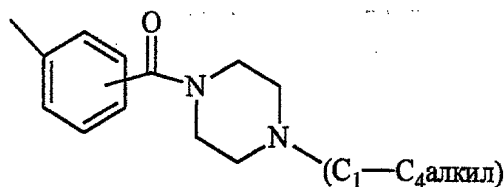
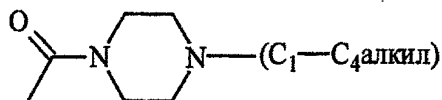
b е цяло число от 0 до 4;

R⁴ независимо е избран от групата, състояща се от халоген, хидрокси, карбокси, оксо, нитро, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкоксикарбонил, трифлуорометил, фенол (където феноловата група може евентуално да е заместена с един до три заместители независимо избрани от R^D), фенолсулфонил, нафтил, C₁-C₆ аралкил, -O-аралкил, (където групата аралкил може евентуално да е заместена с един до три заместители независимо избрани от R^D), хетероарил (където хетероарилът може евентуално да е заместен с един до три заместители незави-

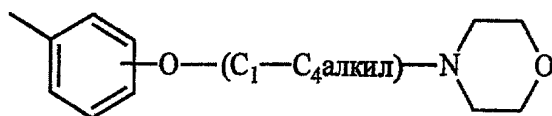
симо избрани от R^D), хетероциклоалкил, NH₂,



NHR^A, N(R^A)₂,



и



където всеки R^D независимо е избран от халоген, хидрокси, карбокси, оксо, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкилтио, хидроксиC₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкоксикарбонил, C₁-C₄ алкилкарбонил, трифлуорометил, трифлуорометокси, NH₂, NHR^A, N(R^A)₂, C(O)N(R^A)₂, ацетиламино, нитро, циано, формил, C₁-C₆ алкилсулфонил, карбокси C₁-C₆ алкил и аракил; с е цяло число от 0 до 4;

R⁵ е независимо избран от групата, състояща се от халоген, нитро, хидрокси, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкилалкокси, -NH₂, -NHR^A, -N(R^A)₂, -OR^A, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^A, -C(O)N(R^A)₂, -NHC(O)R^A, -SO₂NHR^A, SO₂N(R^A)₂, където R^A е както е дефинирано по-горе, фенил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^B), хетероарил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^B) и хетероциклоалкил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^B);

а е цяло число от 0 до 1;

Y се избира от групата, състояща се от -

C₁-C₆ алкил-, -C(O)-, -(C₁-C₆ алкил)карбонил-, -(C₂-C₆ алкенил)карбонил-, -(C₂-C₆ алкинил)карбонил-, -карбонил(C₁-C₆ алкил)-, -карбонил(C₂-C₆ алкенил)-, -C(O)O-(C₁-C₆ алкил)-, -C(S)-, -SO₂-, -(C₁-C₆ алкил)сулфонил-, -сулфонил(C₁-C₆ алкил)-, -C(O)NH-, -C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-, -C(O)(C₃-C₇ циклоалкил)- и -(C₃-C₇ циклоалкил)-C(O)-;



се избира от групата, съдържаща фенил



се избира от групата, състояща се от арил, хетероарил, циклоалкил и хетероциклоалкил;

при условие, когато R¹ е водород, R³ е водород, b е 0, c е 0, a е 1,

Y е -CH₂-, е фенил и е фенил,

тогава R² не е триметоксифенил, (т.е. съединението не е 1,2,3,4-тетрахидро-2-(фенилметил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он);

и техни фармацевтично приемливи соли.

Илюстрация на изобретението е фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтично приемлив носител и кое да е от по-горе описаните съединения. Илюстрация на изобретението е фармацевтичен състав, получен чрез смесване на кое да е от описаните по-горе съединения и фармацевтично приемлив носител. Илюстрация на изобретението е метод за получаване на фармацевтичен състав, включващ смесване на което и да е от описаните по-горе съединения и фармацевтично приемлив носител.

Пример на изобретението е метод за лечение на състояние, избрано от групата, състояща се от дисфункция на ерекция при мъже (ED), импотентност, сексуална дисфункция при жени, сексуална възбуда при жени, сексуална дисфункция при жени, свързана с менструация и образуване на азотен оксид в тъканта на вагината и клитора, преждевременно раждане, дисменорея, кардиоваскуларни смущения, атеросклероза, артериални оклузивни смущения, тромбоза, коронарна остатъчна стеноза, ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, исхемични сърдечни смущения, хипертензия, белодробна хипертензия, астма, интермитиращо накуцване и усложнения при пациенти с диабет, при необходимост, включващо прилагане на пациента на терапевтично ефективно количество от кое да е от съединенията или описаните по-горе фармацевтични състави.

Пример на изобретението е метод за увеличаване на концентрацията на cGMP в тъканта на пениса чрез инхибиране на фосфодиестерази, по-конкретно PDEV, на пациенти мъже, при необходимост, включващо прилагане на ефективно количество от кое да е от описаните по-горе съединения или фармацевтични състави.

Друг пример на изобретението е метод за предизвикване на ендотелно-зависима вазорелаксация чрез потенциране увеличаването на ин-

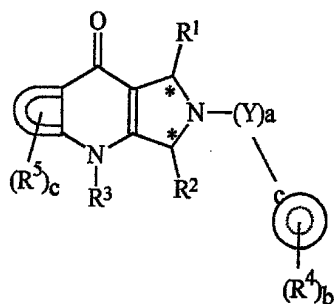
терцелуларна cGMP, индуцирано от азотен оксид, в пациент, при необходимост, включващо прилагане на пациента на ефективно количество от кое да е от описаните по-горе съединения или фармацевтични състави.

Пример на изобретението е използването на кое да е от описаните по-горе съединения за получаване на медикамент за: (а) лечение на сексуална дисфункция, особено дисфункция на ерекция при мъже, (b) лечение на импотентност, (с) увеличаване на концентрацията на cGMP в тъканта на пениса чрез инхибиране на фосфодиестераза, най-вече PDEV и/или (d) лечение на състояние, избрано от групата, включваща преждевременно раждане, дисменорея, кардиоваскуларни смущения, атеросклероза, артериални оклузивни смущения, тромбоза, коронална остатъчна стеноза, ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, исхемични сърдечни смущения, хипертензия, белодробна хипертензия, астма, интермитиращо накуцване и усложнения при пациенти с диабет при необходимост.

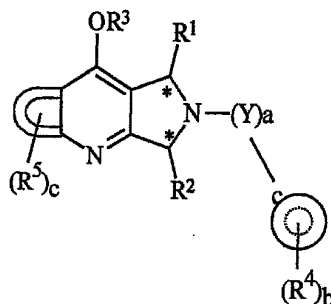
Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение предоставя нови пиролопиридинови производни полезни за лечение на сексуална дисфункция, конкретно дисфункция на ерекцията при мъже (ED). Въпреки, че съединенията на настоящето изобретение се използват главно за лечение на сексуална дисфункция при мъже или дисфункция на ерекцията, те могат да са полезни и за лечение на сексуална дисфункция при жени, например, дисфункция на сексуалната възбуда при жени, сексуална дисфункция при жени свързана с менструация и образуване на азотен оксид в тъканта на вагината или клитора и преждевременно раждане и дисменорея.

По-конкретно, съединенията на настоящето изобретение имат формула (I) или (II):



(I) или



(II)

където всички променливи са дефинирани по-горе и техни фармацевтично приемливи соли.

За предпочитане R^1 е водород.

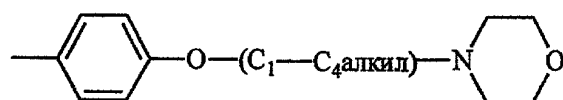
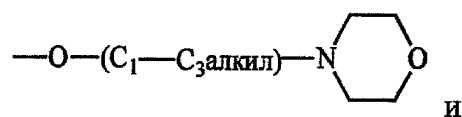
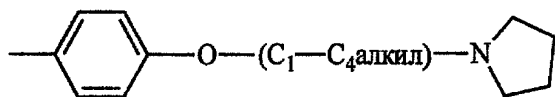
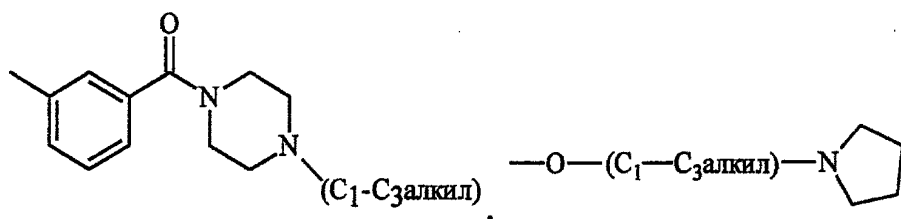
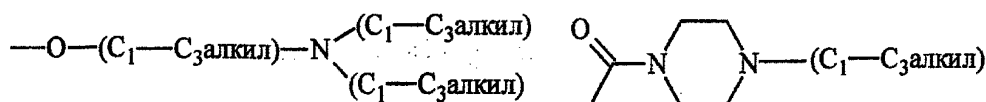
В едно изпълнение на настоящото изобретение R^2 се избира от групата, състояща се от фенол (евентуално заместен с един до два заместители, избрани от халоген, нитро, циано, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, NH_2 , $NH(C_1-C_3$ алкил) или $N(C_1-C_3$ алкил) $_2$, хетероарил и хетероциклоалкил. За предпочитане, R_2 е избран от групата, състояща се от 3,4-метилendiоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 5-(2,3-дихидробензофурил), 3,4-дихидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил, 5-бензоксофурил, 5-инданил и 3-тиенил. Още повече се предпочита R^2 да бъде избран от групата, състояща се от 3,4-метилendiоксифенил, 5-(2,3-дихидробензофурил), 3,4-дихидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил, 3-тиенил, 5-инданил и 5-бензофурил. Най-вече се предпочита R^2 да се избира от групата, състояща се от 3,4-метилendiоксифенил, 5-(2,3-дихидробензофурил), 3,4-дихидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил, 3-тиенил, 5-инданил и 5-бензофурил. Най-много се предпочита R^2 да се избира от групата, състояща се от 3,4-метилendiоксифенил и 5-(2,3-дихидробен-

зофурил).

За предпочитане, R^3 се избира от групата, състояща се от водород и C_1-C_4 алкил. Повече се предпочита, R^3 да се избира от групата, състояща се от водород и метил. Най-вече се предпочита, R^3 да е водород.

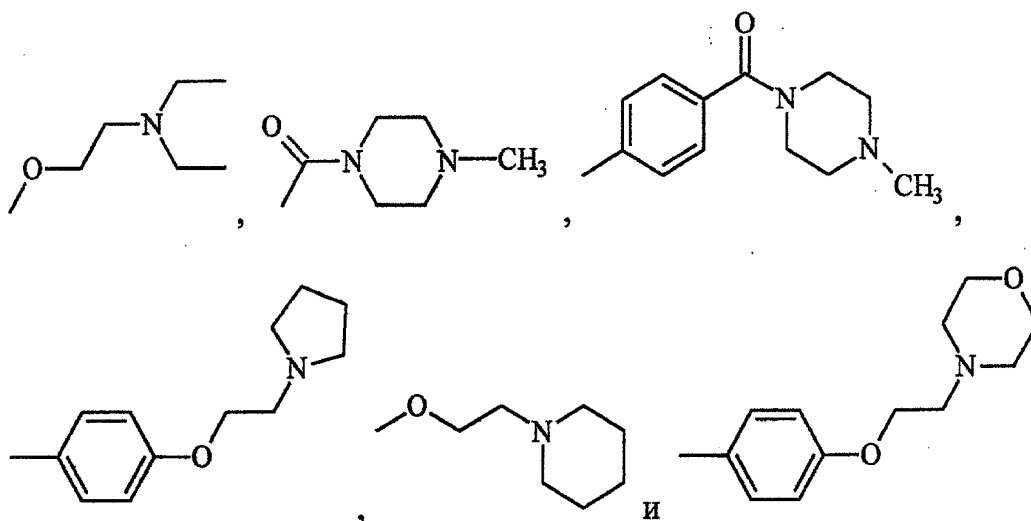
За предпочитане, b е цяло число от 0 до 4. Повече се предпочита b да е цяло число от 0 до 1.

В едно изпълнение на настоящото изобретение, R^4 се избира от групата, състояща се от халоген, хидрокси, карбокси, оксо, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкоксикарбонил, фенол (където фенолът може евентуално да е заместен с един до два заместители, избрани от хидрокси, карбокси, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкилтио, хидрокси C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 алкоксикарбонил, $C(O)N(R^A)_2$, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, $(C_1-C_4$ алкил)амино, ди $(C_1-C_4$ алкил)амино, нитро, циано или формил), О-аралкил, хетероарил (където хетероарилът може евентуално да е заместен с един до два заместители, избрани от хидрокси, карбокси, оксо, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 алкилоксикарбонил, $C(O)N(R^A)_2$, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, нитро, C_1-C_3 алкилкарбонил или C_{1-4} аралкил), хетероциклоалкил,



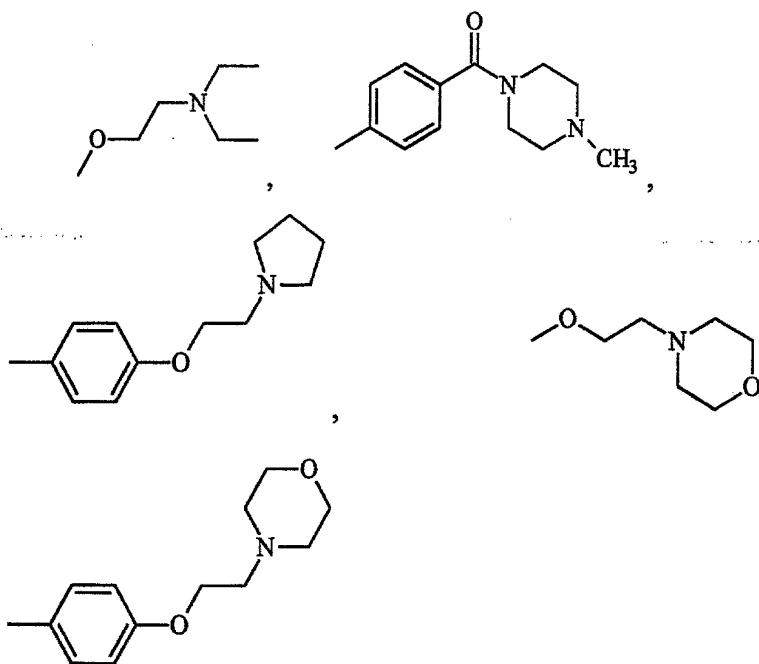
За предпочитане, R^4 се избира от групата, състояща се от бромо, хидрокси, карбокси, оксо, метил, фенил, 4-хидроксифенил, 3-хидроксиметилфенил, 4-хидроксиметилфенил, 4-карбоксифенил, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-метоксикарбонил, 4-метоксикарбонилфенил, 3-трифлуорометилфенил, 4-цианофенил, 4-аминофенил, 4-диметил-

аминофенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 4-формилфенил, 4-метилтиофенил, бензилокси, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, N-оксо-2-пиридинил, 3-тиенил, 2-фурил, 1-имидазолил, 5-(1-бензил-2-метилимидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил), 5-(1-метилимидазолил), 5-(1-бензилимидазолил), 3,4-метилендиоксифенил,



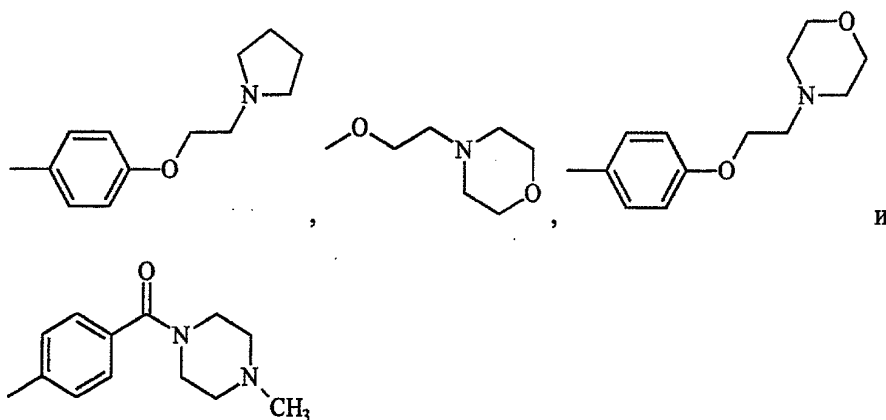
Повече се предпочита R^4 да се избира от групата, състояща се от 5-бромо, 2-хидрокси, 6-хидрокси, 4-карбокси, фенил, 4-хидроксифенил, 3-хидроксиметилфенил, 4-хидроксиметилфенил, 4-карбоксифенил, 4-метилфенил, 4-метилтиофенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-метоксикарбонил, 4-метоксикарбо-

нилфенил, 3-трифлуорометилфенил, 4-аминофенил, 4-диметиламинофенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 4-цианофенил, 4-формилфенил, бензилокси, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 2-фурил, 3-тиенил, N-оксо-2-пиридинил, 1-имидазолил, 5-(1-бензил-2-метилимидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил), 3,4-метилендиоксифенил,



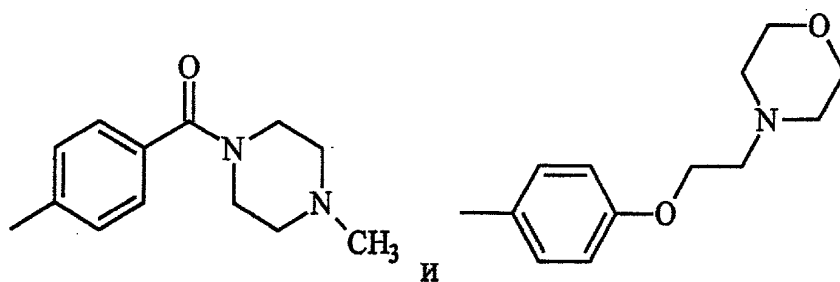
Още повече се предпочита R^4 да се избира от групата, състояща се от 5-бромо, 2-хидрокси, 6-хидрокси, 4-карбокси, фенил, 4-хидроксифенил, 3-хидроксиметилфенил, 4-хидроксиметилфенил, 4-карбоксифенил, 4-

метоксикарбонилфенил, 3-трифлуорометилфенил, 4-аминофенил, 4-диметиламинофенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 4-цианофенил, 4-формилфенил, бензилокси, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, N-оксо-2-пиридинил, 3-тиенил, 2-фурил, 1-имидазолил, 5-(1-бензил-2-метилимидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил), 3,4-метилендиоксифенил,



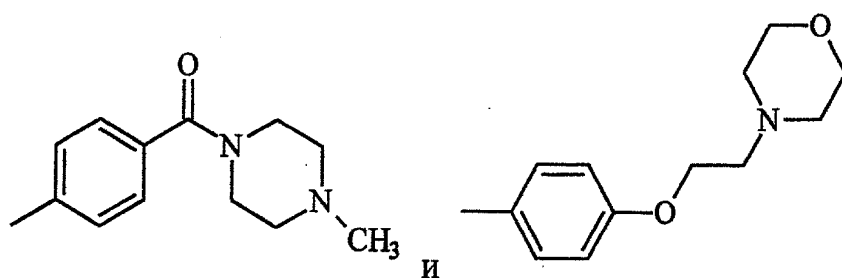
Още повече се предпочита R^4 да се избира от групата, състояща се от 6-хидрокси, 4-карбокси, фенил, 4-хидроксифенил, 3-хидроксиметилфенил, 4-метилфенил, 4-метилтиофенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-

метоксикарбонил, 3-трифлуорометилфенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, N-оксо-2-пиридинил, 3-тиенил, 5-(1-бензил-2-метилимидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил),




Най-много се предпочита R^4 да се избира от групата, състояща се от хидрокси, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметок-


сифенил, 4-метоксикарбонил, 3-трифлуорометилфенил, 4-нитрофенил, 2-пиридинил, 3-пиридинил,






В предпочитано изпълнение с е 0. В друго предпочитано изпълнение а е цяло число от 0 до 1.

В едно изпълнение на настоящото изобретение, Y се избира от групата, състояща се от $-C_1-C_4$ алкил-, $-C(S)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ алкил)-, $-C(O)-(C_1-C_4$ алкил)-, $-C(O)-(C_2-C_4$ алкенил)-, $C(O)-(C_3-C_7$ циклоалкил)- и $-C(O)NH-(C_1-C_3$ алкил)-. За предпочитане, Y се избира от групата, включваща $-CH_2-$, $-C(S)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-CH_2-$, $-C(O)-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH=CH-$, $C(O)NH-CH_2-$, $-C(O)-$ циклопропил и $-C(O)CH_2-$. Повече се предпочита Y да се избира от групата, включваща $-C(O)-$, $-C(O)O-CH_2-C(O)-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH=CH-$ и $-C(O)-$ циклопропил. Още повече се предпочита Y да се избира от групата, включваща $-C(O)-$, $-C(O)O-CH_2-$ и $-C(O)-CH=CH-$. Най-предпочитано е Y да се избира от групата, включваща $-C(O)-$ и $-C(O)O-CH_2-$;

За предпочитане,  е фенил;

В едно изпълнение на настоящото изобретение  се избира от групата, включваща фенил, хетероарил и хетероциклоалкил. За

предпочитане,  се избира от групата, включваща фенил, 2-фурил, 2-бензо(b)фурил, 2-пиримидинил, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 1-имидазоллил, 2-имидазоллил, 2-тиазоллил, и 2-окса-бицикло[2.2.1]хептанлил.

Повече се предпочита  да се избира от групата, включваща фенил, 2-фурил, 2-бензо(b)фурил, 2-пиримидинил, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил и 2-тиазоллил. Най-много се предпочита  да се избира от групата, включваща 2-фурил, 2-бензо(b)фурил, 4-пиридинил, 2-пиримидинил и 2-тиазоллил.

Терминът "халоген" включва йод, бром, хлор и флуор.

Терминът "алкил", независимо дали се използва самостоятелно или като част от група заместител, означава правовеижни или разклонени алкани с един до десет въглеродни атоми,

или какъвто и да е брой в този интервал. Например, алкилови радикали включват метил, етил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, н-хексил и 2-метилпентил. Аналогично, алкенил и алкинил групите включват правовеижни или разклонени алкени и алкини, съдържащи от два до десет въглеродни атоми, или какъвто и да е брой в този интервал.

Терминът "алкокси" означава кислороден етерен радикал с описаната по-горе правовеижна или разклонена алкилова група, например, алкокси радикалите включват метокси, етокси, н-пропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и подобни.

Терминът "арил" означава ароматна група като фенил, нафтил и подобни.

Терминът "аралкил" означава алкилова група, заместена с арилова група, например, бензил, фенилетил и подобни. Аналогично, терминът "аралкенил" означава алкенилова група, заместена с арилова група, например, фенилетиленил и подобни.

Терминът "хетероарил", използван тук, означава стабилна пет- или шестчленна моноциклена ароматна пръстенна система, съдържаща един до три хетероатома, независимо избрани от N, O или S; и всяка девет- или десетчленна бициклена ароматна пръстенна система, съдържаща въглеродни атоми и един до четири хетероатома независимо избрани от N, O или S. Хетероарилловата група може да бъде свързана с всеки хетероатом или въглероден атом, при което се получава стабилна структура. Примери за хетероариллови групи включват, но без ограничение, пиридинил, пиримидинил, тиенил, фурил, имидазоллил, изоксазоллил, оксазоллил, пиразоллил, пиразинил, пиролил, тиазоллил, тиадиазоллил, триазоллил, бензимидазоллил, бензофуранлил, бензотиенил, бензизоксазоллил, бензоксазоллил, индазоллил, индолил, бензотиазоллил, бензотиадиазоллил, бензотриазоллил, хинолинил, изохинолинил, пуринил. Предпочетени хетероариллови групи включват пиримидинил, пиридинил, фурил, имидазоллил, бензофурил и тиазоллил.

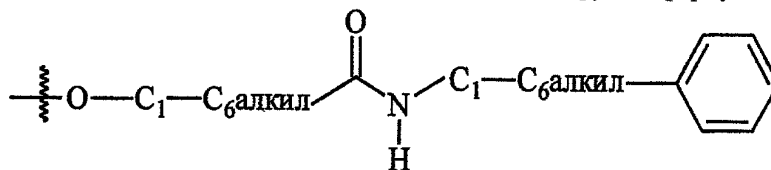
Терминът "циклоалкил", използван тук, означава стабилна три- до осемчленна моноциклена пръстенна структура, съдържаща наситени

въглеродни атоми. Подходящи примери включват циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил и циклооктил.

Терминът “хетероциклоалкил” означава стабилна наситена или частично ненаситена, три- до осемчленна моноциклена пръстенна структура, съдържаща въглеродни атоми и един до четири, за предпочитане един до два хетероатома, независимо избрани от N, O или S; и всяка стабилна наситена, частично ненаситена или частично ароматна девет- до десетчленна бициклена пръстенна система, съдържаща въглеродни атоми и един до четири хетероатома, независимо избрани от N, O или S. Хетероциклоалкилът може да бъде свързан с всеки въглероден атом или хетероатом, при което се получава стабилна структура. Подходящи примери за хетероциклоалкилови групи включват пиролидинил, пирозолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, диоксанил, тиоморфолинил, 3,4-метиленидиоксифенил, 2,3-дихидробензофурил, 2,3-дихидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил, 2,3-Дихидро-фууро[2,3-b]пиридинил, 1,2-(метиленидиокси)циклохексан, инданил, 2-окса-бицикло[2.2.1]хептанил и подобни. Предпочетени хетероциклоалкилови групи включват пиперидинил, пиролидинил, морфолинил, инданил, 2-окса-бицикло[2.2.1]хептанил, 3,4-метиленидиоксифенил, 2,3-дихидробензофурил и 2,3-дихидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил.

Използваното означение “*” означава наличие на хирален център.

При дефиниране на който и да е замести-



Терминът “сексуална дисфункция”, използван тук, включва сексуална дисфункция при мъже, дисфункция на ерекцията при мъже, импотентност, сексуална дисфункция при жени, дисфункция на сексуалната възбуда при жени и сексуална дисфункция при жени, свързана с менструация и образуване на азотен оксид в тъканта на вагината и клитора.

Терминът “пациент”, използван тук, се отнася за животно, предпочита се бозайник, най-вече се предпочита човек, който е обект на лечението, наблюдението или експеримента.

Терминът “терапевтично приемливо количество”, използван тук, означава количество ак-

тел или променлива в конкретно място на молекулата, се има пред вид да е независимо и да не се отнася за дефиниции на друго място в молекулата. Ясно е, че специалистите в областта избират какви да са заместителите и начина на заместване в съединенията на изобретението, за да бъдат те химически стабилни и лесно да се синтезират по познати в областта методи, както и по изложени тук методи. Трябва да се има предвид, когато b или $c > 1$, то съответните R^4 или R^5 заместители могат да са същите или да са различни.

Когато съединенията на изобретението имат най-малко един хирален център, те съответно могат да са енантиомери. Когато съединенията притежават два или повече хирални центъра, те могат допълнително да имат и диастереомери. Всички тези изомери и техни смеси са обхванати в обсега на настоящето изобретение. При това, някои от кристалните форми на тези съединения може да съществуват като полиморфни и като такива също се включени в настоящето изобретение. Освен това, някои от съединенията могат да образуват солвати с вода (т.е. хидрати) или обикновени органични разтворители и такива солвати също попадат в сферата на изобретението.

Съгласно използвана тук стандартната номенклатура, първо се описва крайната част на обозначената странична верига, следват съседните функционалности спрямо мястото на свързване. Така например, заместителят “фенил- C_1-C_6 алкиламинокарбонил- C_1-C_6 алкил” се отнася за група с формула

тивно съединение или фармацевтично средство, което увеличава биологичния или медицински отговор в тъканна система, животно или човек, желан от изследователя, ветеринаря, лекаря или друг клиницист, което включва облекчаване на симптомите на заболяването или смущението, които са предмет на лечението.

Използваният тук термин “състав” се отнася за продукт, съдържащ определени ингредиенты в определени количества, както и всеки продукт, получен при директни и индиректни комбинации на определени ингредиенты в определени количества.

За медицински цели солите на съедине-

нията на изобретението са нетоксични “фармацевтично приемливи соли”. Може да са полезни и други соли за получаване на съединенията на изобретението или техни фармацевтично приемливи соли. Подходящи фармацевтично приемливи соли на съединенията включват киселинно присъединителни соли, които могат например, да се образуват при смесване на разтвор на съединението с разтвор на фармацевтично приемлива киселина като солна киселина, сярна киселина, фумарова киселина, малеинова киселина, янтарна киселина, оцетна киселина, бензоена киселина, лимонена киселина, винена киселина, въглеродна киселина или фосфорна киселина. При това, когато съединенията на изобретението, съдържат киселинно множество, то подходящите фармацевтично приемливи соли могат да включват соли на алкални метали, например, натриеви или калиеви соли; соли на алкалоземни метали, например, калциеви или магнезиеви соли; и соли, образувани с подходящи органични лиганди, например, кватернерни амониеви соли. Така, представителни фармацевтично приемливи соли включват следните:

ацетат, бензенсулфонат, бензоат, бикарбонат, бисулфат, битартрат, борат, бромид, калциева сол на етилендиаминтетраоцетната киселина (EDTA), камзилат, карбонат, хлорид, калвуланат, цитрат, дихидрохлорид, соли на EDTA, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глю-

цетат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, хексилрезорцинат, хидрабамин, хидрогенбромид, хидрогенхлорид, хидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, миелат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсулфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин амониева сол, олеат, памоат (ембонат), палмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сулфат, субацетат, сукцинат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетийодид и валерат.

Настоящото изобретение включва в обсега си и пролекарства на съединенията на изобретението. Изобщо такива пролекарства са функционални производни на съединенията, които лесно се превръщат ин виво в желаното съединение. Така, в методите за лечение на настоящото изобретение, терминът “приложение” обхваща лечение на различни смущения, описани с конкретно съединение или съединение, което може да не е конкретно разкрито, но се превръща в конкретно съединение ин виво след приложение към пациент. Универсални процедури за избор и получаване на подходящи производни на пролекарства са описани, например, в “Design of Prodrugs”, издател H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

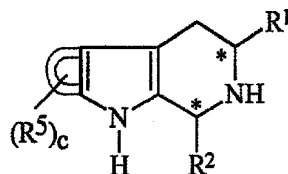
Следните съкращения са използвани в спецификациите, по-конкретно в Схемите и Примерите:

BINAP	=	(R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Cmpd	=	съединение
DBU	=	2,3,4,6,7,8,9,10-октаhydro-пиримидо[1,2-a]азепин
DCC	=	1,3-дициклохексилкарбодиимид
DCM	=	дихлорометан
DEAD	=	диетилдiazендикарбоксилат
DIPEA	=	диизопропилетиламин
DMAP	=	N,N'-диметил-4-пиридинамин
DMF	=	N,N'-диметилформамид
DMSO	=	диметилсулфоксид
dppp	=	1,3-б(дифенилфосфино)пропан
EDTA	=	етиленидинитрилотетраоцетна киселина
EtOAc	=	етилацетат
EtOH	=	етанол

Et ₃ N	=	триетиламин
Fmoc-NCS	=	[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]-тиоцианат
HEPES	=	2-[4-(2-хидроксиетил)-пиперазинил]-етансулфонова киселина
HPLC	=	високоэффективна течна хроматография
ID #	=	номер на съединението
KOt-Bu	=	калиев <i>трет</i> -бутоксид
MeOH	=	метанол
mCPBA	=	3-хлоропероксибензоена киселина
NaOt-Bu	=	натриев <i>трет</i> -бутоксид
n-Bu	=	н-бутил
NMP	=	N-метил-2-пиролидинон
Pd ₂ dba ₃	=	трис(добензилиден ацетон) дипаладий(0)
Pd(dppf)(OAc) ₂	=	1,1'-бис(дифенилфосфино) фeroцен паладиев диацетат
Pd(OAc) ₂	=	паладий (II) ацетат
Pd(dppf)Cl ₂	=	1,1'-бис(дифенилфосфино) фeroцен паладий (II) дихлорид
Pd(PPh ₃) ₄ или Pd(Ph ₃ P) ₄	=	Паладий тетраakis(трифенилфосфин)
Ph	=	фенил
PMSF	=	фенилметансулфонил флуорид
PPh ₃	=	трифенил фосфин
PuBrOP	=	бromo-трис-пиролидино-фосфониев хексафлуорофосфат
TEA	=	триетиламин
TFA	=	трифлуорооцетна киселина
THF	=	тетрахидрофуран
TLC	=	тънкослойна хроматография
TsOH	=	p-толуолсулфонова киселина
SNP	=	натриев нитропрусид

Съединения с формула (I), където R³ е водород могат да се получат по два алтернативни

метода от подходящо заместено съединение с формула (III):



където R¹, R², R⁵ и с са такива както са дефинирани по-горе, който е избран и използван за изходен реагент.

Съединението с формула (III) е познато съединение или съединение, получено по познати методи, например по метода, изложен на Схема 1 по-долу:

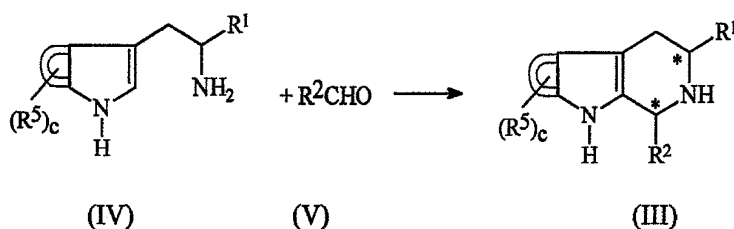


Схема 1

И така, съединение с формула (IV), познато съединение или съединение, получено по познати методи, реагира с подходящо заместен алдеhid с формула (V) в органичен разтворител като дихлорометан, тетраhydroфуран, толуен и подобни, в присъствие на катализатор киселина като трифлуорооцетна киселина, p-толуенова киселина и подобни, като се получава съответното съединение с формула (III).

Изобщо, по първия от двата алтернативни метода, съединенията с формула (I) могат да се получат от подходящо заместено съединение с формула (III), като се получава съответно за-

местено пиролопиридиново производно. По втория от двата алтернативни метода, съединения с формула (I) могат да се получат като първо подходящо заместено съединение с формула (III), реагира като се получава пиролопиридиново множество, след което се въвеждат допълнителни заместители. Вторият метод се предпочита конкретно за получаване на съединения с формула (I), където Y е -C(S), -C(O)O-R^A или -C(O)R^A.

По-конкретно, съединения с формула (I), където R³ е водород, могат да се получат от подходящо заместено съединение с формула (III) по метода, изложен на Схема 2.

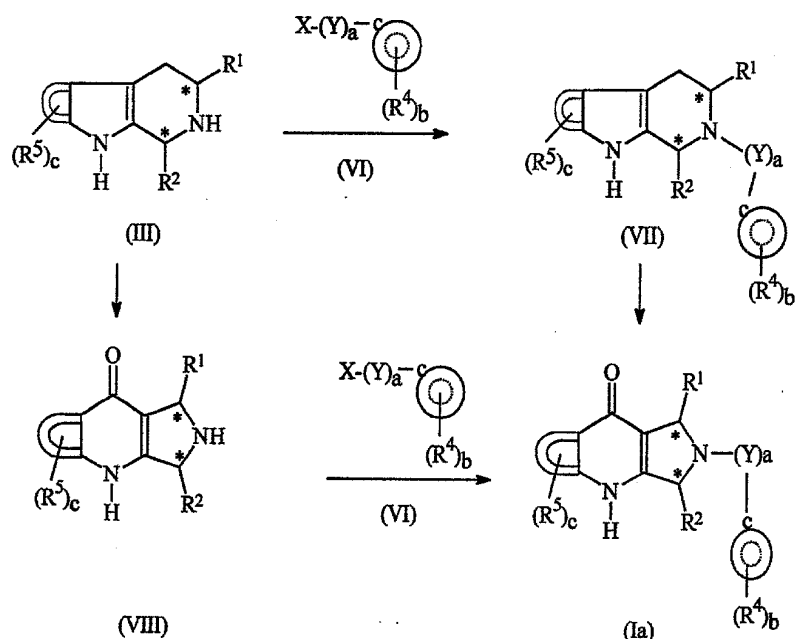


Схема 2

По първия метод, подходящо заместено съединение с формула (III) реагира с подходящо заместено съединение с формула (VI), където X е халоген, хидрокси, тозилат, мезилат, р-нитрофеноксид или подобни. За предпочитане X е халоген, хидрокси или р-нитрофеноксид, в органичен разтворител като N,N'-диметилформамид, тетраhydroфуран, дихлорометан, толуен и подобни, като се получава съответното съединение с формула (VII). За съединения с формула (I), където (Y)_a е (Y)₀ (т. е. където a е 0 и Y отсъства), реакционната смес за предпочитане се нагрява до температура по-висока или същата около 100°C. За съединения с формула (I) където (Y)_a е (Y)₀ (т. е. където a е 0 и Y

отсъства) и  е пиридинил, към реакционната

смес се предпочита при температура в интервал около 30-120°C да се прибави катализатор като Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(dppf)Cl₂ и подобни в органичен разтворител като 1,4-диоксан, тетраhydroфуран, N,N'-диметилформамид, дихлорометан, толуен и подобни, като се получава съответното съединение с формула (VII).

Съединението с формула (VII) след това реагира с окислител като NaIO₄, KO₂, синглетен кислород, кислород газ, озон и подобни. Предпочита се кислород (газ), който се прилага при близко до атмосферното налягане, като се получава съответното пиролопиридиново производно с формула (Ia). Когато окислителят е кислород газ, реакцията се извършва в присъствие на основа като натриев хидрид, калиев трет-бутоксид и подобни.

По алтернативен метод, показан на Схема 2, подходящо заместено съединение с формула (III) първо реагира с окислител като NaJO₄, KO₂, синглетен кислород, кислород газ, озон и подобни, като се предпочита кислород газ при налягане близко до атмосферното. Получава се съответното съединение с формула (VIII). Когато окислителят е кислород газ, реакцията протича в присъствие на основа като натриев хидрид, калиев трет-бутоксид, и подобни.


Съединението с формула (VIII) реагира след това с подходящо заместено съединение с формула (VI), където X е халоген, хидрокси, тозилат, мезилат, р-нитрофеноксид или подобни,

за предпочитане X е халоген, хидрокси или р-нитрофеноксид, в органичен разтворител като N,N'-диметилформамид, тетраhydroфуран, дихлорометан, толуен и подобни, евентуално в присъствие на катализатор като N,N'-диметил-4-пиридинамин, като се получават съответните заместени пиролопиридинови с формула (Ia). За съединения с формула (I), където (Y)_a е (Y)₀ (т. е. където a е 0 и Y отсъства), реакционната смес за предпочитане се нагрява до температура 50°C или по-висока. За съединения с формула (VIII), където (Y)_a е (Y)₀ (т. е. където a е 0 и Y

отсъства) и  е пиридинил, за предпочитане

към реакционната смес се при температура около 30-120°C се използва катализатор като Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(dppf)Cl₂ и подобни в органичен разтворител като 1,4-диоксан, тетраhydroфуран, N,N'-диметилформамид, дихлорометан, толуен и подобни, и се получава съответното съединение с формула (Ia).

Алтернативно, съединения с формула (I),

където (Y)_a е CH₂ и  е незаместен или замес

тен арил или незаместен или замесен хетероарил, съединение с формула (VIII) може да се получи като съединение с формула (Ia) реагира с газ водород при налягане на газа близко до атмосферното налягане около 80 p.s.i., в присъствие на катализатор като Pd, Pt, паладий/C и подобни, в органичен разтворител като метанол, етанол, етилацетат и подобни. Съединението с формула (VIII) може след това да се функционализира, както е описано по-горе.

Съединения с формула (I), където b е 1

(т. е. където групата  е заместена с един R⁴

заместител) могат да се получат от подходящо заместено съединение с формула (III) по три алтернативни метода.

По първия метод, подходящо заместено съединение с формула (III) първо се превръща в съответното пиролопиридиново производно по метода, изложен на Схема 2, следва заместване в два етапа при азота в пириловия пръстен, както е показано на Схема 3.

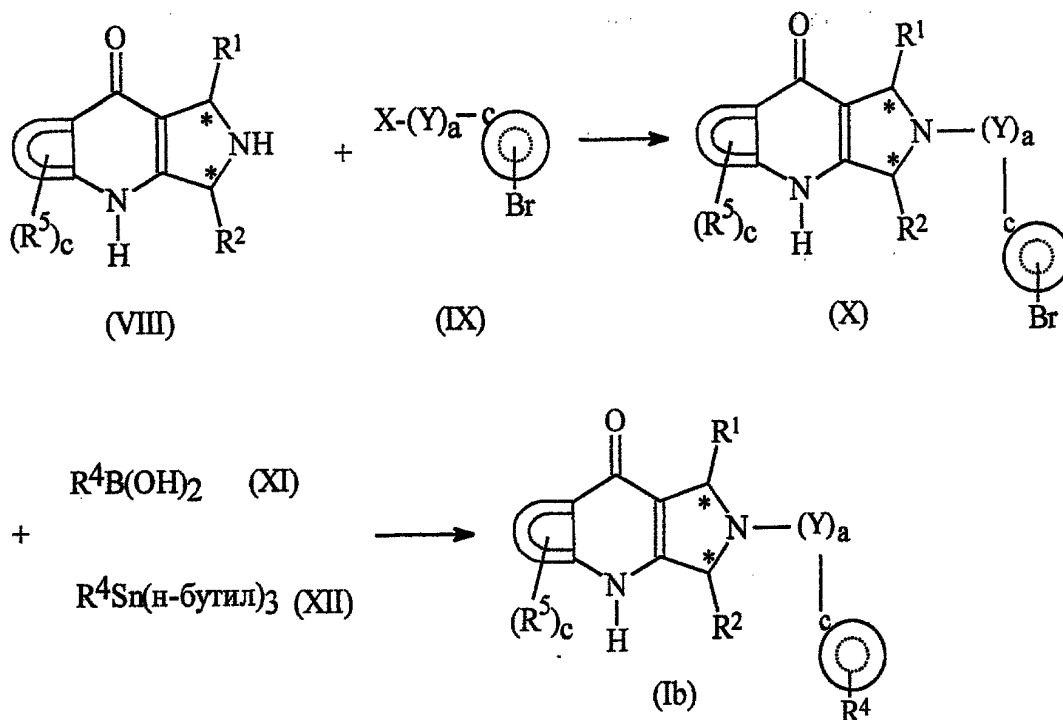


Схема 3

Конкретно, съединението с формула (VIII) реагира с подходящо заместено съединение с формула (IX), където X е халоген, в присъствие на основа като триетиламин, диизопропилетиламин и подобни в органичен разтворител като N,N'-диметилформаид, дихлорометан, тетра-25

хидрофуран и подобни, за предпочитане при температура около 20 до около 150°C, като се получава съответното съединение с формула (X). Съединението с формула (X) реагира с подходящо заместена борна киселина с формула (XI) или с подходящо заместен трибутил-30

стен разтворител като N,N'-диметилформаид, тетра-25


хидрофуран, диоксан и подобни в присъствие на катализатор като $Pd(Ph_3P)_4$, $Pd(dppf)(OAc)_2$ и подобни, за предпочитане при температура около 80-150°C. Когато избраният реагент е трибутилстанан с формула (XII), съединението с формула (X) реагира в разтвори-30

тел като N,N'-диметилформаид в присъствие на катализатор като $Pd(dppf)(OAc)_2$.

По втория метод, съединението с формула (III) първоначално се замества с бромозамес-

35

тен , след което се превръща в съответния

пиролопиридинон и след това се замества при  както е показано на Схема 4.

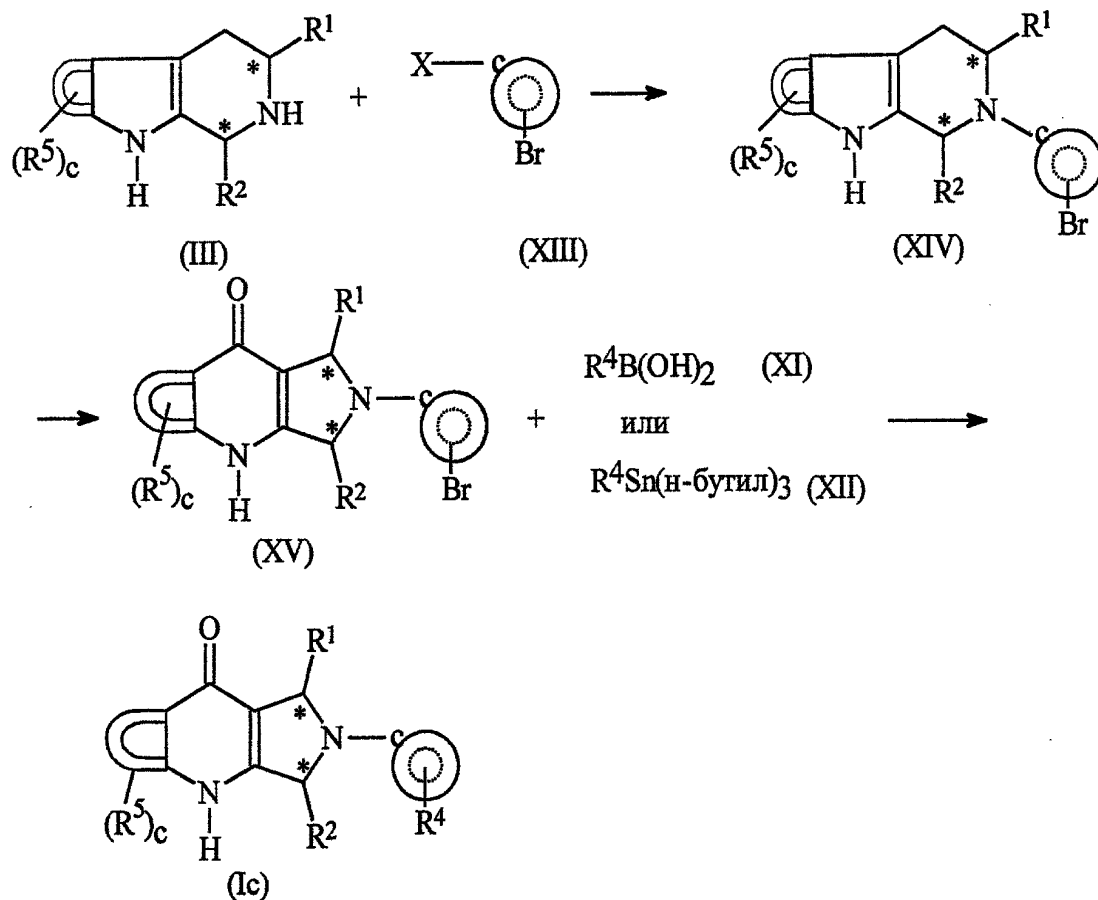


Схема 4

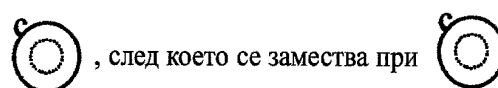
По-конкретно, подходящо заместено съединение с формула (III) реагира с подходящо заместено съединение с формула (XIII), където X е халоген, в присъствие на основа като триетиламин, диизопропилетиламин, и подобни в органичен разтворител като N,N'-диметилформамид, толуен и подобни, за предпочитане при температура около 100 до около 150°C, като се получава съответното съединение с формула (XIV).

Съединение с формула (XIV) реагира с окислител като NaJO₄, KO₂, синглетен кислород, кислород газ, озон и подобни, за предпочитане кислородът се прилага при атмосферно налягане, като се получава съответното съединение с формула (XV).

Съединение с формула (XV) реагира с подходящо заместена борна киселина с формула (XI) или с подходящо заместен трибутил-станан с формула (XII), като се получава съответното съединение с формула (Ic). Когато избраният реагент е борна киселина с формула (XI), съединението с формула (XV) реагира в органи-

чен разтворител като N,N'-диметилформамид, диоксан, вода и подобни в присъствие на катализатор като Pd(Ph₃P)₄, Pd(dppi)(OAc)₂ и подобни, за предпочитане при температура от около 80 до около 160°C. Когато избраният реагент е трибутил-станан с формула (XII), съединение с формула (XV) реагира в разтворител като N,N'-диметилформамид, триетиламин и подобни, в присъствие на катализатор като Pd(dppf)(OAc)₂.

По третия метод, съединение с формула (III) първоначално се замества с бромзаместен



със заместител R⁴, след което се превръща в съответния пиролопиридинон, както е показано на Схема 5.

По-конкретно, съединението с формула (XIV) реагира с подходящо заместена борна киселина с формула (XI) или подходящо заместен трибутил-станан с формула (XII), като се получава съответното съединение с формула (XVI).

Когато избраният реагент е борна киселина с формула (XI), съединението с формула (XIV) реагира в органичен разтворител като N,N'-диметилформамид, диоксан, вода и подобни, в присъствие на катализатор като Pd(Ph₃P)₄, Pd(dppf)(OAc)₂ и подобни, за предпочитане при

температура от около 80 до около 120°C. Когато избраният реагент е трибутил-станан с формула (XII), съединението с формула (XIV) реагира в разтворител като N,N'-диметилформамид, диоксан и подобни, в присъствие на катализатор като Pd(dppf)(OAc)₂.

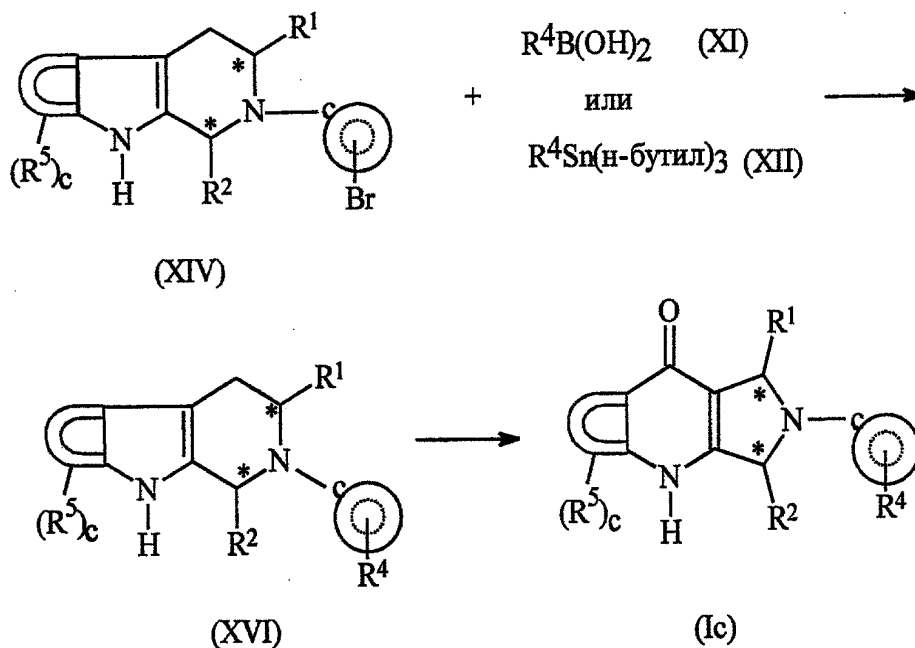





Схема 5


Съединението с формула (XVI) реагира с окислител като NaJO₄, KO₂, синглетен кислород, кислород газ, озон и подобни, за предпочитане кислород газ при атмосферно налягане, като се получава съответното съединение с формула (Ic).

Съединения с формула (I), където b е цяло число от 2, 3 или 4, (т.е., където  е заместен с 2, 3 или 4 R⁴ групи) може аналогично да се получи по метода, показан на Схеми 3, 4 и 5, при подходящо заместване на  съдържащия реагент и съответен реагент, където

 е заместена с 2, 3 или 4 групи бром,

30 като групите бром последователно реагират и се вграждат в желаните R⁴ групи.

Съединения с формула (I), където (Y)_a е C(O) могат да се получат по два алтернативни метода. По първия метод, пиролопиридиново съединение с формула (VIII) първо се замества с подходящо избрана карбоксилна киселина или киселинен хлорид, последвано от следващо за

35 местване на  с R⁴ заместител, както е показано на Схема 6.

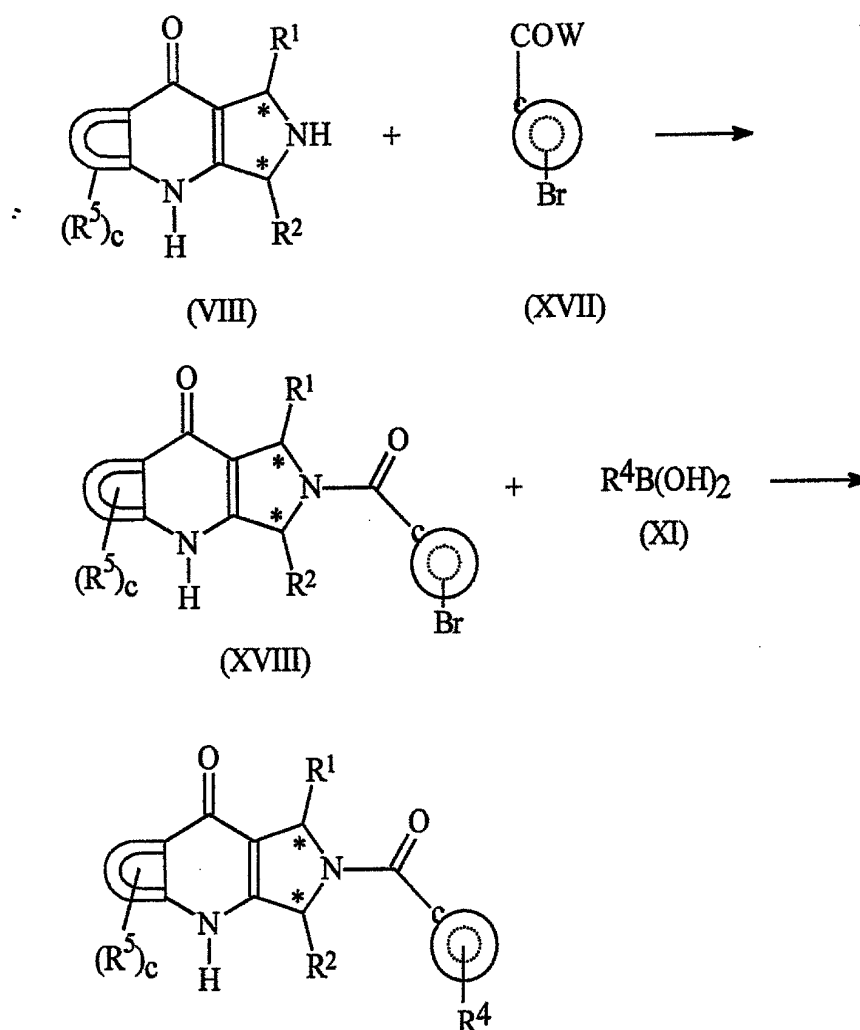


Схема 6

По-конкретно, подходящо заместено пи-
 ролопиридиново съединение с формула (VIII)
 реагира с подходящо заместена карбоксилна ки-
 селина или киселинен хлорид с формула (XVII), където W е OH или Cl , в органичен раз-
 творител като N,N' -диметилформаид, тетраhydroфуран, диоксан и подобни и където
 W е OH в присъствие на катализатор като бро-
 мо - т р и с - п и р о л и д и н о - ф о с ф о н и е в
 хексафлуорофосфат, 1,3-дициклохексилкарбоди-
 имид и подобни, а където W е Cl в присъствие
 на основа като триетиламин, диизопропилетила-
 мин и подобни, за предпочитане при температу-
 ра от около 0 до около 30°C, като се получава
 съответното съединение с формула (XVIII).

Съединение с формула (XVIII) реагира с
 подходящо заместена борна киселина с форму-
 ла (XI) в органичен разтворител като N,N' -
 диметилформаид, диоксан, вода и подобни в
 присъствие на катализатор като $Pd(Ph_3P)_4$ и
 подобни, за предпочитане при температура от око-
 ло 80°C до около 120°C, като се получава съот-
 ветното съединение с формула (Id).

По втория метод, подходящо заместено
 съединение с формула (III) първо се превръща
 в съответния пиолопиридинон, последвано от
 двустадийно заместване като се използва под-
 ходящо избрана карбоксилна киселина, послед-
 вано от борна киселина или станан, както е по-
 казано на Схема 7.

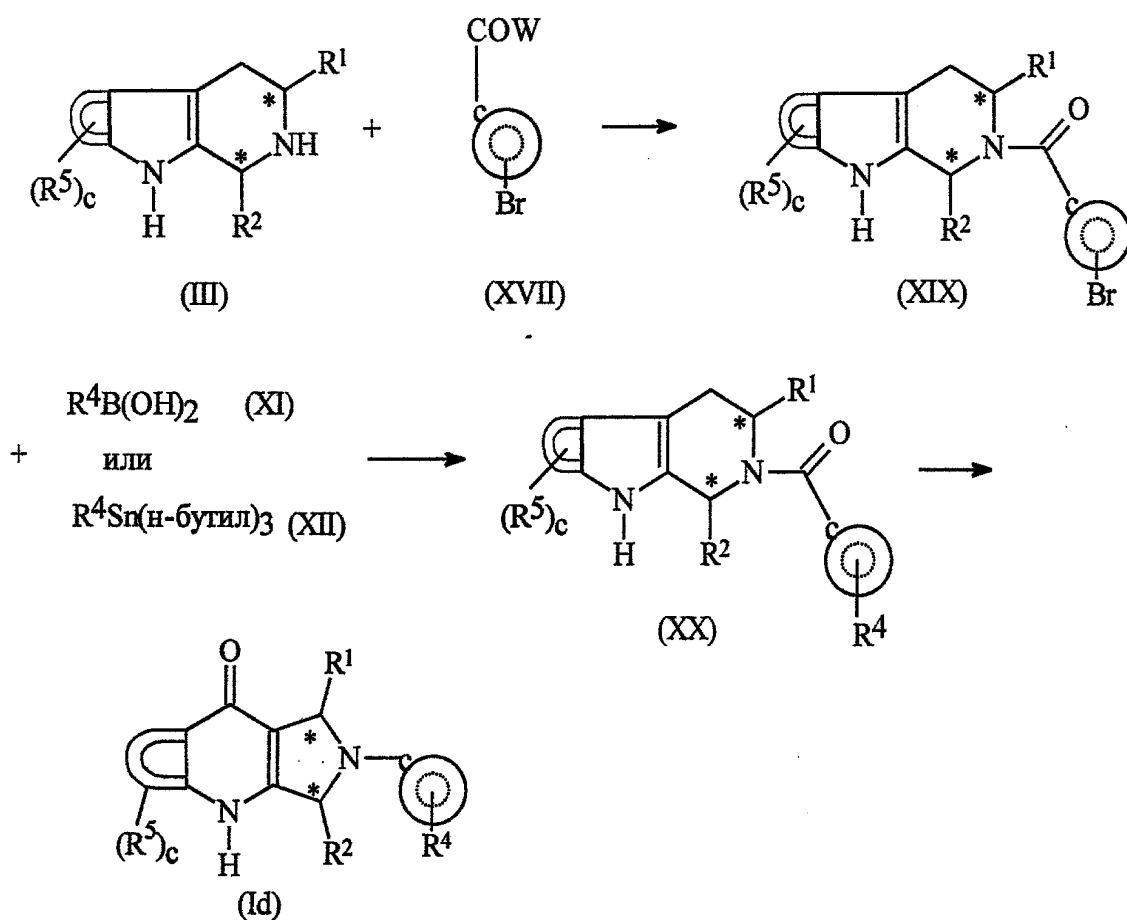


Схема 7

По-конкретно, подходящо заместено съединение с формула (III) реагира с подходящо заместена карбоксилна киселина с формула (XVII), където W е халоген или хидрокси, в органичен разтворител като триетиламин, диизопропилетиламин и подобни, за предпочитане при температура от около 80 до около 130°C, като се получава съответното съединение с формула (XIX).

Съединение с формула (XIX) реагира с подходящо заместена борна киселина с формула (XI) или подходящо заместен трибутил-станан с формула (XII), като се получава съответното съединение с формула (XX). Когато избраният реагент е борна киселина с формула (XI), съединението с формула (XIX) реагира в органичен разтворител като диметилформид, диоксан, вода и подобни, в присъствие на катализатор като $Pd(Ph_3P)_4$, $Pd(dppf)(OAc)_2$ и подобни, за предпочитане при температура от около 80 до около 120°C. Когато избраният реагент е трибутил-станан с формула (XII), съединението с формула (XIX) реагира в разтворител като N,N' -

диметилформаид, диоксан и подобни, в присъствие на катализатор като $Pd(dppf)(OAc)_2$

Съединение с формула (XX) реагира с окислител като $NaJO_4$, KO_2 , синглетен кислород, кислород газ, озон и подобни, за предпочитане KO_2 , като се получава съответното съединение с формула (Id).

Съединения с формула (I), където R^3 не е водород, и съединения с формула (II) могат да се получат по метода, показан на Схема 8.

По-конкретно, съединение с формула (Ia) реагира с подходящо заместено съединение с формула (XXI), където X е халоген, хидрокси, тозилат, мезилат и подобни, за предпочитане X е халоген, в органичен разтворител като тетраhydroфуран, N,N' -диметилформаид, дихлорометан, толуен и подобни, за предпочитане тетраhydroфуран или N,N' -диметилформаид, като се получава смес на съответно заместено съединение с формула (Ie) и съответно заместено съединение с формула (II). Когато в съединението с формула (XXI), X е халоген, реакцията за пред-

почитане се провежда в присъствие на органич-
на или неорганична основа като триетиламин,

диизопропилетиламин, калиев карбонат, натри-
ев хидрид, натриева основа и подобни.

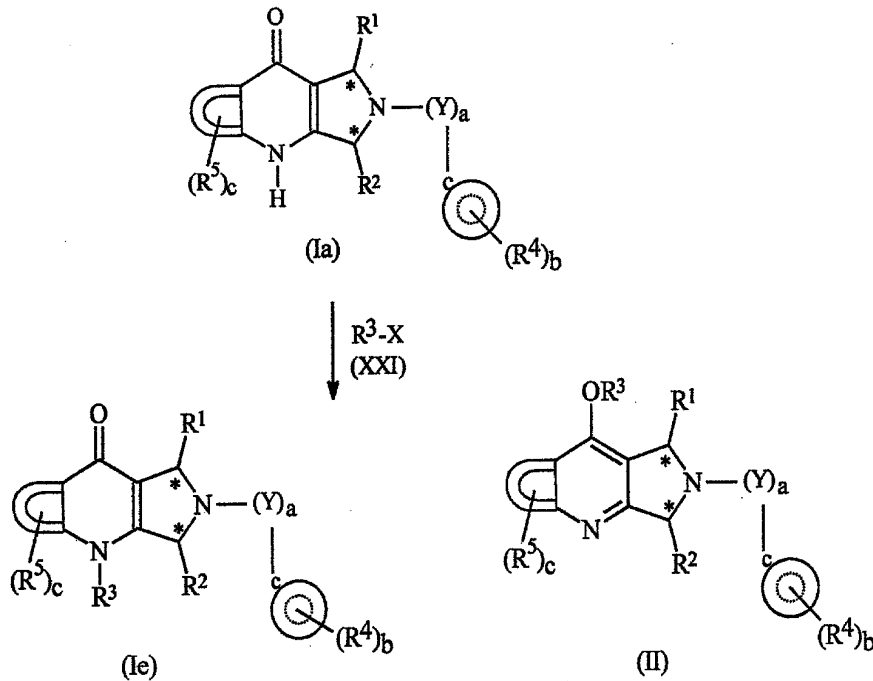



Схема 8

Съединенията с формула (Ie) и (II) за предпочитане се разделят чрез методи като прекристализация, колонна хроматография, ВЕТХ и подобни.

Съединения с формула (VII), където Y_a е

25 Y_0 (т.е., където Y отсъства) и  е 2-(4-заместен)тиазолил, могат да се получат по метод, показан на Схема 9.

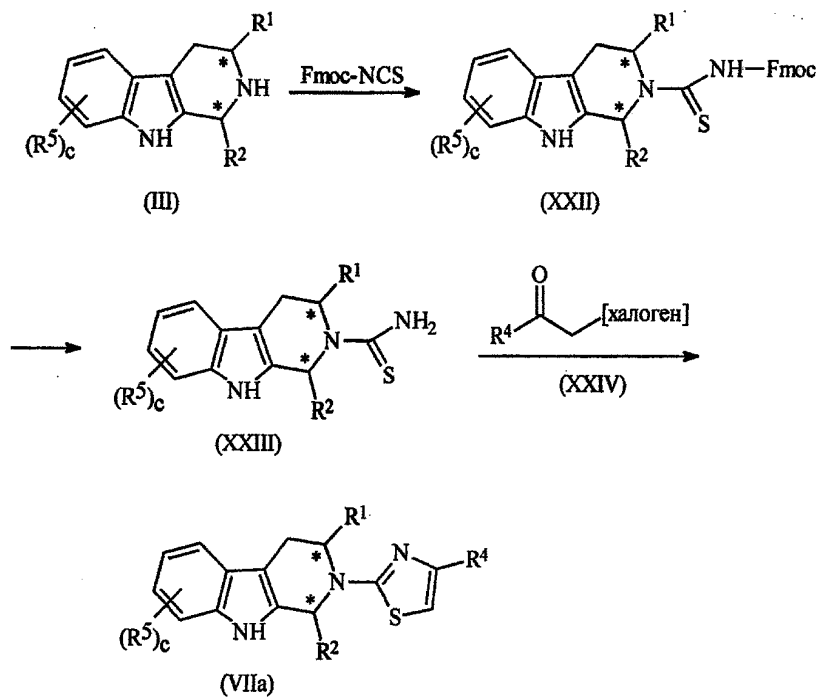


Схема 9

Следователно, подходящо заместено съединение с формула (III) реагира с Fmoc-NCS в органичен разтворител като дихлорометан, N,N'-диметилформамид, тетраhydroфуран и подобни, за предпочитане при стайна температура, като се получава съответното съединение с формула (XXII).

Съединение (XXII) реагира с 20% пиперидин в алкохол като метанол, етанол и подобни, като се получава съответният амин с формула (XXII).

Аминът с формула (XXIII) реагира с подходящо заместен алфа-халометилкетон с формула (XXIV) в присъствие на органичен разтворител или смес като N,N'-диметилформамид, етанол:диоксан и подобни, в присъствие на основа като триетиламин, диизопропилетиламин и подобни, за предпочитане при температура около 70°C, като се получава съответното съединение с формула (VIIa).

Конкретно диастереомери на съединения с формула (I), по-конкретно съединения с формула (I), където R¹ е водород и се желае R-конфигурация при хиралния център на R² връзката с пиролопиридинона, могат да се получат по метода, показан на Схема 10.

Следователно, подходящо заместено съ-

единение с формула (XXV), познато съединение или съединение, получено по познати методи, където R¹ е водород и Ar е арилова група, за предпочитане нафтил, по-предпочитано 1-нафтил, реагира с подходящо заместен алдехид, съединение с формула (XXVI) в органичен разтворител като p-ксилен, o-ксилен, толуен, дихлорометан и подобни, при температура около 25-270°C, при апротонни или протонни условия, като се получава смес на съответни диастереомери, съединения с формула (XXVII) и (XXVIII).

R-диастереомерът, съединение с формула (XXVII) се отделя от съединението с формула (XXVIII) чрез прекристализация или колонна хроматография върху силикагел.

Съединението с формула (XXVII) (S-диастереомер) се превръща в желания R-диастереомер, съединение с формула (XXVIII), чрез разбъркване на съединението с формула (XXVII) в киселина като трифлуороцетна киселина, солна киселина, p-толуолсулфонова киселина и подобни в присъствие на органични разтворители като дихлорометан, 1,4-диоксан и подобни, като се получава желаният R-диастереомер, съединение с формула (XXVIII).

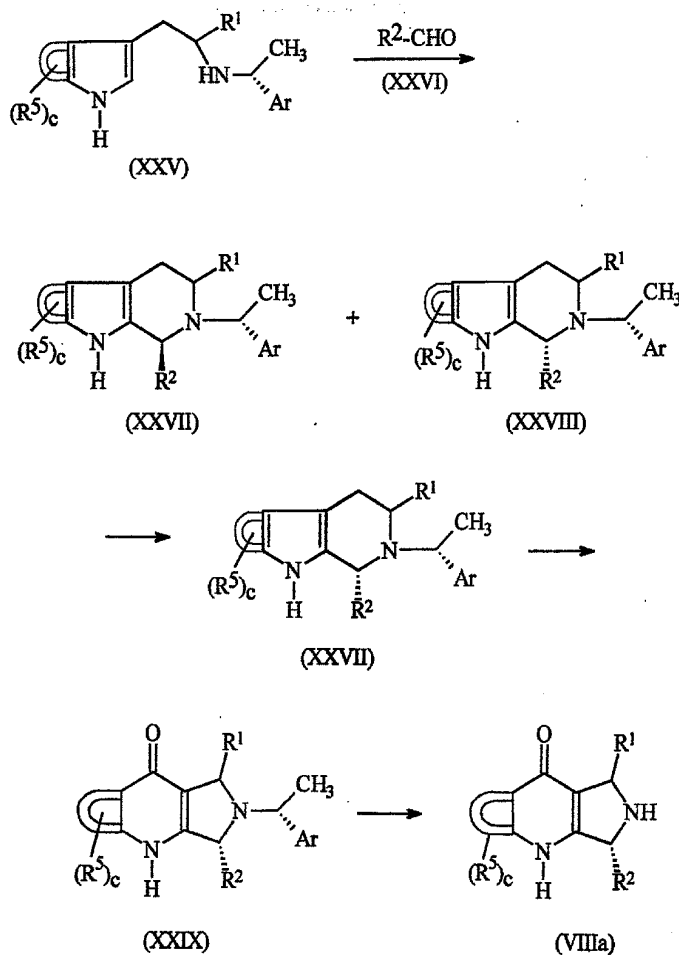


Схема 10

Съединение с формула (XXVIII) реагира с окислител като кислород газ, синглетен кислород, KO_2 , NaO_4 , озон и подобни, за предпочитане кислород газ при близко до атмосферното налягане, като се получава съответното съединение с формула (XXIX). Когато окислителят е кислород газ, реакцията протича в присъствие на основа като натриев хидрид, калиев трет-бутоксид, и подобни, в органичен разтворител като $\text{N,N}'$ -диметилформамид, диметилсулфоксид, N -метил-2-метилпиридион и подобни.

Съединение с формула (XXIX) реагира с редуктор като водород газ в присъствие на катализатор като паладий/С в полярен разтворител като метанол, етанол и подобни и се получава съответното съединение с формула (VIIIa).

Съединението с формула (VIIIa) може след това да реагира като се получава съответното съединение с формула (I) по метода, показан на Схема 3 по-горе.

Съединения с формула (I), където R^1 не е водород, имат втори хирален център при връзка на R^1 групата с пиролопиридинона. При конкретна ориентация на R^1 групата в изходния реагент, съединението с формула (XXV) в Схема 10 по-горе, ориентацията му се отразява върху превръщането на диастереомерите.

Когато методите за получаване на съединенията съгласно изобретението водят до смес стереоизомери, тези изомери могат да се разделят чрез конвенционални техники като например, препаративна хроматография. Съединенията могат да се получат в рацемична форма или индивидуалните енантиомери могат да се получат чрез енантioseлективна синтеза, чрез разделяне или от енантиомерно обогатени реагенти. Съединенията могат, например, да се разделят до техните енантиомери по стандартни техники, като се образуват диастереомерни двойки, които образуват соли с оптично активна киселина, като (-)-ди-р-толуоил-d-винена киселина и/или (+)-ди-р-толуоил-l-винена киселина, последвано от фракционно прекристализиране и регенериране на свободната основа. Съединенията могат да се разделят и чрез образуване на диастереомерни естери, амиди или амини, последвано от хроматографско разделяне и отстраняване на хиралния реагент. Алтернативно, съединенията могат да се разделят като се използва хирална ВЕТХ колона.

По време на който и да е метод за получаване на съединенията на настоящото изобретение, може да е необходимо и/или желателно да се защитят чувствителните или реактивоспособни групи в съответните молекули. Това може да се осъществи чрез конвенционални защитни групи, като тези, описани в „Защитни групи в органичната химия”, издател J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T. W. Greene & P. G. M. Wuts, “Защитни групи в органичния синтез”, John Wiley & Sons, 1991. Защитните групи могат да се отстранят по добре познати в областта методи в следващ стадий.

Полезността на съединенията за лечение на сексуална дисфункция може да се определи съгласно процедурите, описани в Примери 95, 96 и 97.

Настоящото изобретение предоставя метод за лечение на сексуална дисфункция, по-конкретно дисфункция на ерекцията при мъже при необходимост, състоящ се в прилагане на съединенията както е определено в изобретението, в количество ефективно за лечение на ED. Съединението може да се приложи към пациент по универсален начин, включително, но без ограничение, интравенозно, перорално, подкожно, мускулно, интрадермално и парентерално. Количеството съединение, което е ефективно за лечение на ED е между 0.01 mg на kg и 20 mg на kg телесно тегло на пациента.

Настоящото изобретение предоставя и фармацевтични състави, съдържащи едно или повече съединения на изобретението и фармацевтично приемлив носител. Предпочита се тези състави да са единични дозирани форми като таблетки, хапчета, капсули, прахове, гранули, стерилни парентерални разтвори или суспензии, дозирани аерозоли или течни спрейове, капки, ампули, автоинжекционни приспособления или супозитории; за перорално, парентерално, интраназално, подезично или ректално приложение, или за приложение чрез инхалация или инсуфлация. Алтернативно, съставът може да е във форма, подходяща за едноседмично или едномесечно приложение; например, неразтворима сол на активното съединение, като деканатна сол, адаптирана за получаване на депо състав за мускулно инжектиране. За получаване на твърди състави като таблетки, основният активен ингредиент се смесва с фармацевтичен

носител, например, конвенционални ингредиенти за таблетирани като пшенично нишесте, лактоза, захароза, сорбитол, талк, стеаринова киселина, магнезиев стеарат, дикалциев фосфат или смоли, и други фармацевтични разредители, например, вода. Образува се твърд състав за формулиране, съдържащ хомогенна смес на съединението на настоящото изобретение или фармацевтично приемлива сол. Когато се говори, че съставите за формулиране са хомогенни, се има пред вид активният ингредиент да е диспергиран равномерно в състава, така че съставът да може лесно да се разделя на еднакви ефективни дозирани форми като таблетки, хапчета и капсули. Този твърд състав за формулиране след това се разделя на единичните дозирани форми, описани по-горе, съдържащи от 1 до около 1000 mg активен ингредиент на настоящото изобретение. Таблетките или хапчетата на новия състав може да имат покритие или да са получени по друг начин, така че да се получи дозирана форма, която да има преимущество да има удължено действие. Например, таблетката или хапчето може да съдържа вътрешен или външен компонент на дозата, последният под форма на плик върху предния. Двата компонента може да са разделени с ентросолвентен слой, който не позволява дезинтегриране в стомаха и позволява незасегнато преминаване на вътрешния компонент до дванадесетопръстника или забавя освобождаването му. Различни продукти могат да се използват за такива ентросолвентни слоеве или покрития, такива продукти включват различни полимерни киселини и такива като шеллак, цетилов алкохол и целулозен ацетат.

Течните форми на новите състави на настоящото изобретение могат да са предназначени за перорално приложение или инжектиране, като включват водни разтвори, подходящи ароматизирани сиропи, водни или маслени суспензии и ароматизирани емулсии с ядливи масла, като памучно, сусамено, кокосово или фъстъчено масло, както и еликсири и подобни фармацевтични разредители. Подходящите диспергиращи и суспендиращи средства за водни суспензии, включва синтетични и природни смоли като тракакант, акация, алгинат, декстран, натриева карбоксиметилцелулоза, метилцелулоза, поливинилпиролонидон или желатин.

Методът за лечение на сексуална

дисфункция, по-конкретно дисфункция на ерекцията при мъже, описан в настоящото изобретение, включва фармацевтичен състав, съдържащ което и да е от дефинираните тук съединения и фармацевтично приемлив носител. Фармацевтичният състав може да съдържа от 1 до 1000 mg, за предпочитане от 1 до 200 mg от съединението и да бъде в каквато и да е форма, подходяща за избран начин на приложение. Носителите включват необходимите и инертни фармацевтични ексципиенти, включително, но без ограничение, свързващи и суспендиращи средства, лубриканти, ароматизатори, подсладители, консерванти, пигменти и покрития. Състави, подходящи за перорално приложение включват твърди форми, като хапчета, таблетки, овални таблетки, капсули (всички включват състави за незабавно освобождаване, освобождаване във времето и забавено освобождаване), гранули, и прахове; и течни форми, като разтвори, сиропи, еликсири, емулсии и суспензии. Формите, подходящи за парентерално приложение включват стерилни разтвори, емулсии и суспензии.

С преимущество съединенията на настоящото изобретение се прилагат като единични дневни дози или тоталната дневна доза се разделя на две, три или четири дози дневно. При това, съединенията на настоящото изобретение могат да се прилагат като интраназална форма с локално използване на подходящи интраназални разредители или като дермални пластири добре познати на специалистите в областта. При прилагане на форма със система за дермално освобождаване, дозирането по-скоро е непрекъснато отколкото периодично по време на режима на дозиране.

Например, за перорално приложение под форма на таблетка или капсула, активният лекарствен компонент може да се комбинира с перорален, нетоксичен фармацевтично приемлив инертен носител като етанол, глицерол, вода и подобни. Нещо повече, при желание и необходимост, в сместа могат да се включат и подходящи свързващи средства, лубриканти, дезинтегриращи средства и оцветители. Подходящите свързващи средства включват, но без ограничение, нишесте, желатин, природни захари като глюкоза или бета-лактоза, пшенични подсладители, природни и синтетични смоли като

акация, трагакант или натриев олеат, натриев стеарат, магнезиев стеарат, натриев бензоат, натриев ацетат, натриев хлорид и подобни. Дезинтеграторите включват, без ограничение, нишесте, метилцелулоза, агар, бентонит, ксантогенатна смола и подобни.

Течните форми могат да включват подходящо ароматизирани суспендиращи и диспергиращи средства като синтетични и природни смоли, например, трагакант, акация, метилцелулоза и подобни. За парентерално приложение са желани стерилни суспензии и разтвори. Изотонични състави, които обикновено съдържат подходящи консерванти, се използват, когато се изисква интравенозно приложение.

Съединения на настоящото изобретение може да се прилагат и под форма на липозомна система за освобождаване като малки еднослоести мехурчета, големи еднослоести мехурчета и мултислоести мехурчета. Липозоми могат да се образуват от различни фосфолипиди, като холестерол, стеариламин или фосфатидилхолини.

Съединения на настоящото изобретение могат също да се освобождават като се използват моноклонални антитела за индивидуални носители, свързани с молекулите на съединението. Съединенията на настоящото изобретение могат също да се свързват с разтворими полимери като таргет носители на лекарството. Такива полимери могат да включват поливинилпиролон, пиранови съполимери, полихидроксипропилметакриламидфенол, полихидроксиетил аспартамамидфенол или полиетиленоксидполилизин заместен с палмитоилов остатък. Освен това, съединенията на настоящото изобретение могат да се свързват с биоразграждащи се полимери полезни за постигане на контролирано освобождаване на лекарството, например, полимлечна киселина, поли-епсилон-капролактон, полихидроксимаслена киселина, полиортоестери, полиацетали, полидихидропириани, полицианоакрилати и омрежени или двойки блок съполимери на хидрогели.

Съединения на изобретението може да се прилагат във всеки от предишните състави съгласно установен режим на дозиране при необходимост от лечение на сексуална дисфункция, по-конкретно дисфункция на ерекцията при мъже.

Дневната доза на продуктите може да варира в широк интервал от 1 до 1000 mg за въз-

растни дневно. За перорално приложение, предпочетените съставите се предоставят под форма на таблетки, съдържащи 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 и 500 mg активен ингредиент, като симптоматично се определя дозата съобразно лекувания пациент. Ефективното количество лекарство обикновено се прилага при концентрация от около 0.01 mg/kg до около 20 mg/kg телесно тегло дневно. За предпочитане, интервалът е от около 0.1 mg/kg до около 10 mg/kg телесно тегло дневно и главно от около 0.1 mg/kg до около 3 mg/kg телесно тегло дневно.

Оптималното дозиране се определя от специалистите в областта и варира в зависимост от конкретно използваното съединение, начинът на приложение, ефективността на състава и напредналост на заболяването. Освен това факторите, свързани с конкретно лекуван пациент, включващи възраст на пациента, тегло, начин на хранене и време за приложение, оказват влияние върху определянето на дозата.

Следващите примери поясняват изобретението и по никакъв начин не целят ограничаване на изобретението и претенциите. Освен където е означено друго, протонните ЯМР спектри са снети с помощта на Bruker спектрометър.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

1-(3,4-Метилендиоксифенил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Към разтвор на 1-(3,4-метилендиоксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (получен по метода, описан във WO 1997/043287, интермедиат 7, стр. 24) (7.37 g, 25 mmol) в сух N,N'-диметилформамид (25 ml) се прибавя триетиламин (3.52 ml, 25 mmol) и бензил бромид (3.00 ml, 25 mmol). Сместа се бърка при стайна температура една нощ и се прибавя на капки към разтвор на натриева основа (25 mmol) във вода (200 ml). Образува се утайка, която се отделя чрез филтруване под вакуум, промива се с вода (2 x 50 ml) и се суши под вакуум една нощ като се получава светложълт прах.

МС (m/z) 383 (M⁺)

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

Пример 1А

(R)-1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин

По процедурата, описана в Пример 1, от (R)-1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин се получава основното съединение.

МС (m/z) 383 (MH⁺)

Пример 2

1-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин

Основният продукт се получава по метода, описан в Пример 1, като за изходен реагент се използва 1-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин.

МС (m/z) 381 (MH⁺).

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.59-2.90 (серия m, 3H), 3.13-3.24 (m, 3H), 3.33 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J=13.5 Hz, 1H), 4.56 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05-7.35 (серия m, 10H), 7.49-7.52 (m, 1H).

Пример 2А

(R)-1-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин

По процедурата, описана в Пример 2, от (R)-1-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин се получава основното съединение.

МС (m/z) 381 (MH⁺).

[алфа] = -56.9° (c=0.62, CH₃OH)

Пример 3

1,2,3,4-Тетрахидро-2-бензил-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 54)

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (0.79 g, 2.0 mmol) (получен както в Пример 1) се разтваря в сух N,N'-диметилформамид (15 ml). Прибавя се калиев трет-бутоксид (0.56 g, 5.0 mmol), последвано от барбутиране на кислород през игла на спринцовка. Сместа се поддържа при стайна температура 1 h, след което се изсипва в смес 1N HCl (5 ml), вода (35 ml) и етилацетат (35 ml). Пухкавата жълта утайка се отделя, органичният слой се отстранява и водният разтвор се екстрахира с етилацетат (15 ml). Етилацетатният слой се бърка и се оставя едно денонощие. На следващия ден се събира допълнително количество продукт (като утайка). При сушене на обединените твърди продукти се получава жълт прах от

продукта.

МС (m/z): 397 (MH⁺)

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

Пример 3А

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-2-бензил-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 67)

По процедурата, описана в Пример 3, основното съединение се получава от (R)-1-(3,4-метилendioксифенил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин.

МС (m/z) 397 (MH⁺)

Пример 4

1,2,3,4-Тетрахидро-2-бензил-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 60)

1-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (получен както в Пример 2) (3.10 g, 8.15 mmol) се разтваря в сух N,N'-диметилформамид (20 ml). Прибавя се калиев трет-бутоксид (2.29 g, 20.38 mmol), след което се барбутира кислород през игла на спринцовка. Разтворът се бърка 1.5 h. Към реакционната смес се прибавя разтвор на солна киселина в диетилов етер (10 ml, 2M) и разтворът се изсипва при енергично разбъркване в вода. Получената суспензия се бърка една нощ. Кафявият твърд продукт се филтрува и промива с вода. Филтратът се неутрализира с 1N NaOH. Получава се жълта утайка. Твърдият продукт се филтрува, промива с вода, суши за кратко време и частично се разтваря в тетраhydroфуран/метанол. Утайката се филтрува и промива с диетилов етер. Получава се светложълт твърд продукт.

МС (m/z) 395 (MH⁺).

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

Пример 4А

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-2-бензил-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-b]хи-

нолин-9-он (№ 77)

По процедурата, описана в Пример 4, основното съединение се получава от (R)-1-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин.

МС (m/z) 395 (MH⁺).

[алфа] = -110.0° (с=0.43, CH₃OH); BETX Chiralpak OD 0.46 x 25 cm, 0.1% DEA/метанол, Tr=5.36 0 min.

Пример 5

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (№ 4)

Метод А: HCl сол

Към суспензия на 1,2,3,4-тетрахидро-2-бензил-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (получен както в Пример 3) (1.12 g, 2.82 mmol) в метанол (50 ml) и 10% Pd/C (500 mg) се прибавя HCl в диетилов етер (1.41 ml, 2N). Реакционната смес се бърка 6 h във водородна атмосфера (45 psi) в Parr апарат. Полученият разтвор се филтрува през целит и се концентрира под вакуум. Получава се зелен твърд продукт.

МС (m/z) 307 (MH⁺).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 4.39-4.48 (m, 2H), 6.09 (разширен s, 3H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.60-7.71 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

Метод В: Свободна основа

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин, познато съединение, (получено по метода, описан в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) (15.35 g, 52.5 mmol) се разтваря в сух N,N'-диметилформамид (90 ml). Прибавя се калиев трет-бутоксид, (10.02 g, 89.3 mmol) на една порция и суспензията се бърка до получаване на бистър разтвор. Кислород (газ) се барбутира 50 min в разтвора през игла на спринцовка. Реакцията се прекратява чрез прибавяне на ледена оцетна киселина (5.11 ml, 89.3 mmol) и се изсипва в диетилов етер (1 l). Получената утайка се отделя чрез филтруване. Продуктът се пречиства чрез флаш хроматография (0-50% етанол/тетрахидрофуран), като се получава жълт прах.

МС (m/z): 307 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CD₃OD) делта 4.18 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.92 (разширен s, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.81

(s, 1H) 7.36-7.70 (серия m, 4H), 8-31 (d, J=8.6 Hz, 1H).

Пример 5А

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (№ 48)

По процедурата, описана в Пример 5, Метод А, основното съединение се получава от (R)-1,2,3,4-тетрахидро-2-бензил-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он.

МС (m/z) 307 (MH⁺).

Пример 6

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол

Метод А: HCl сол

Основният продукт се получава по метода, описан в Пример 4 чрез заместване на подходящи реагенти.

МС (m/z) 305 (MH⁺).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 3.17-3.20 (m, 2H), 4.38-4.60 (m, 4H), 6.10 (s, 1H) 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.9 Hz, 1H), 9.71 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

Метод В: свободна основа

1-(2,3-Дихидро-5-бензофуранил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (1.06 g, 3.64 mmol), познато съединение, (получено по метода, описан в WO 1997/043287, Интермедиат 10, стр. 25) се разтваря в сух N,N'-диметилформамид (8 ml). Калиев трет-бутоксид (829 mg, 7.38 mmol) се прибавя на една порция и суспензията се бърка до получаване на бистър разтвор. Кислород (газ) се барбутира 50 min в разтвора през игла на спринцовка. Реакцията се прекратява чрез прибавяне на ледена оцетна киселина (0.42 ml, 7.34 mmol) и реакционната смес се изсипва в диетилов етер (50 ml). Получената утайка се отделя чрез филтруване. Продуктът се пречиства чрез флаш хроматография (0-50% метанол/тетрахидрофуран) и се получава продукт под форма на жълт прах.

МС (m/z): 305 (MH⁺).

¹H ЯМР (CD₃OD) делта 3.17 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 4.18 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2

Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H).

Пример 6А

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-3-(2,3-дихидро-бензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол

По процедурата, описана в Пример 6, Метод А, от (R)-1,2,3,4-тетрахидро-2-бензил-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он се получава основното съединение.

МС (m/z) 305 (MH⁺).

[алфа] = +39.0° (C=0.605, 1% трифлуороцетна киселина в метанол).

Пример 7

(4-Пиридинил)метил-4-нитрофенилвъглена киселина естер

Към разтвор на 4-пиридинилкарбинол (50 mmol) и триетиламин (50 mmol) в сух дихлорометан (100 ml) се прибавя разтвор на 4-нитрофенилхлороформат (50 mmol). Реакционната смес се бърка една нощ при стайна температура, получава се жълта утайка, която се отстранява чрез филтруване и се концентрира. Към полувърдия остатък се добавя тетраhydroфуран (50 ml) и се образува бяла утайка. Утайката се отделя чрез филтруване, концентрира и пречиства чрез флаш хроматография (20% тетраhydroфуран/трихлорометан) и се получава оранжев твърд продукт.

МС (m/z) 275 (MH⁺).

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

Пример 8

6-[2-(1-Морфолино)етокси]-2-бензофуранкарбоксилна киселина

Разтвор на метилов естер на 6-метокси-2-бензофуранкарбоксилат (868 mg, 4.52 mmol) в сух бензен реагира с трифенилфосфин (1.18 g, 4.52 mmol) и 1-(2-хидроксиетил)-морфолин (0.72 ml, 4.57 mmol) в атмосфера на аргон. Диетилдiazендикарбоксилат (0.55 ml, 4.5 mmol) се прибавя на капки към реакционната смес при стайна температура. Разтворът се бърка една нощ, концентрира се под вакуум и остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография (0-10% метанол/трихлорометан).

Пречистеният продукт се осажда в про-

дължение на 3 h в смес метанол и водна 1N NaOH (80 ml) (1:1) на обратен хладник. Реакционната смес се неутрализира с HCl и се концентрира. Към получения остатък се добавя метанол (20 ml). Получената сол се отделя чрез филтруване и се концентрира като се получава втори остатък, към който аналогично се прибавя тетраhydroфуран. Третият остатък се суши под вакуум и се получава продукт под форма на жълт прах.

МС (m/z) 292 (MH⁺).

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

Пример 9

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Към суспензия на 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (27.7 g, 94.8 mmol) (получен по метода, описан в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) в сух метанол (300 ml) се прибавя трет-бутилпирокарбонат (25.0 g, 114 mmol). Кратко време след прибавяне на пирокарбоната се получава бистър разтвор. Разтворът се бърка при стайна температура 1 h и се образува бяла утайка. Твърдият продукт се отделя чрез филтруване, промива се със смес диетилов етер:пентан (1:1) и се суши под вакуум, като се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 415 (MNa⁺).

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 1.53 (s, 9H), 2.75-3.17 (серия m, 3H), 4.22 (разширен, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.31 (разширен, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.12-7.33 (серия m, 3H), 7.54 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.93 (разширен, 1H).

Пример 10

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-(бензилоксикарбонил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Към разтвор на 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (9.11 g, 31.1 mmol) (получен по метода, описан в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) в сух дихлорометан (100 ml) се прибавя триетиламин (8.80 ml, 63.1 mmol) и диметиламинопиридин (5 mg), след което на капки се прибавя

бензилхлороформат (4.60 ml, 30.6 mmol) в продължение на 30 минути. Реакционната смес се бърка 16 h, прехвърля се в делителна фуния, промива се с 2N HCl, солен разтвор, суши се над безводен магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум. Чрез флаш хроматография се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 425 (M-1)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.78-2.95 (разширен m, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 4.40 (разширен, 1H), 5.14 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.22 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.35 (разширен, 1H), 6.80 (разширен, 3H), 7.09-7.35 (серия m, 8H), 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70 (разширен, 1H).

Пример 11

1-(3,4-Диметоксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Към разтвор на триптамин (5.0 g, 0.0312 mol) и 3,4-диметокси бензалдеhid (5.7 g, 0.0312 mol) в дихлорометан (220 ml) се прибавя трифлуорооцетна киселина (4.5 ml, 0.0584 mol). Тъмносиният разтвор се бърка при стайна температура 20 h. Реакционната смес се неутрализира с NaHCO₃ (4.9 g, 0.0584 mol) във вода (50 ml) и органичният слой се промива със солен разтвор (2 x 100 ml). Реакционната смес се суши с магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява. Продуктът се изолира чрез колонна хроматография върху (силикагел; метанол: етилацетат, 1:9) като жълто масло, което се втвърдява бавно при стайна температура.

Т.т. 146-148°C;

МС (m/z) 307 (M-1), 309 (MH⁺).

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.70-2.92 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.01 (s, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.52 (m, 1H) 8.18 (s, 1H).

Пример 12

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[5-(4-метоксифенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (2.72 g, 9.6 mmol) (получен по метод, описан в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и 2-хлоро-5-(4-метоксифенил)пиримидин (1.04 g, 4.78 mmol) се разбърква 16 h в N,N'-диметилформаид (20 ml, безводен) при 120°C. Към получената смес се добавя наситен амониев хлорид, екстрахира се с етилацетат и се суши с магнезиев сулфат.

Разтворителят се изпарява от реакционната смес и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел; етилацетат:хексан, 1:2) като се получава бял твърд продукт.

Т.т. 200-202°C; МС (m/z): 477 (MH⁺)

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

Пример 13

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

По същата процедура, както е показано в Пример 12, от 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (3.73 g, 12.8 mmol) (получен по метода, изложен в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и 2-хлоро-5-(3,4-диметоксифенил)пиримидин (1.60 g, 6.4 mmol) в N,N'-диметилформаид (50 ml, безводен) се получава бял твърд продукт

Т.т. 173-175°C; МС (m/z): 507 (MH⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.89 (d, J=15 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.92, 3.94 (2s, 6H), 5.03 (d, J=12 Hz, 1H), 5.92 (d, J=4 Hz, 2H), 6.71 (d, J=7 Hz, 1H), 6.87-7.32 (m, 6H), 7.56 (d, J=7 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.5 (s, 2H).

Пример 14

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[5-(4-метилфенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

По същата процедура, както е показано в Пример 12, 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (2.19 g, 7.5 mmol) (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и 2-хлоро-5-(4-метилфенил)пиримидин (1.03 g, 5 mmol) в толуен (50 ml, безводен) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октаhydro-пиримидо[1,2-a]азепин (0.9 ml) реагират като се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 459 (MH⁺)

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

Пример 15

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-(пиридин-4-ил)метил-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин

Разтвор на 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин (2.92 g, 10 mmol) (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24), 4-пиколилхлорид хидрогенхлорид (1.64 g, 10 mmol) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октаhydro-пиримидо[1,2-a]азепин (3.1 g, 20 mmol) в N,N'-диметилформамид (50 ml) се бърка 16 h при стайна температура. Към реакционната смес се прибавя вода (100 ml) и етилацетат (100 ml). Разтвореното в органичната фаза вещество се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, етилацетат) и се получава безцветен твърд продукт.

МС (m/z) 382 (M-1)

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

Пример 16

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин (2.3 g, 8.0 mmol) (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и 2-хлоропиридин (0.914 g, 8.0 mmol) се разбърква 24 h в безводен N,N'-диметилформамид (15 ml) при 140°C. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (100 ml) и се промива с наситен воден разтвор на амониев хлорид (100 ml). Водният слой се екстрахира с етилацетат (2 x 50 ml). Обединените органични слоеве се промиват със солен разтвор (2 x 80 ml) и се суши с магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват и продуктът се изолира чрез колонна хроматография (силикагел, етилацетат:хексан, 1:9) като жълтеникав твърд продукт.

Т.т. 176-177°C;

МС (m/z): 371 (MH⁺), 369 (M-1); Изчислено за C₂₂H₁₈N₄O₂, С 71.34, Н 4.90, N 15.13; Намерено С, 70.57, Н, 4.92, N 15.38

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.71 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 4.92 (dd, 1H, J=14.7 Hz), 5.91 (d, 2H, J=6 Hz), 6.43 (t, 1H, J=6 Hz), 6.63 (d, 1H, J=10 Hz), 6.81 (d, 1H, J=10 Hz), 6.95 (s, 1H),

7.08 (m, 3H), 7.21 (d, 1H, J=8 Hz), 7.54 (d, 1H, J=10 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.30 (d, 2H, J=6 Hz).

Пример 17

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[5-(4-хлорофенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин

По същата процедура, както е показано в пример 12 по-горе, 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин (295 mg, 1 mmol) (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и 2-хлоро-5-(4-хлорофенил)пиримидин (113 mg, 0.5 mmol) в N,N'-диметилформамид (5 ml, безводен) реагират и се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 479 (MH⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.87 (dd, J=4, 14 Hz, 1H), 3.01 (dt, J=5, 12 Hz, 1H), 3.38 (dt, J=4, 14 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5, 14 Hz, 1H), 5.91 (d, J=4 Hz, 2H), 6.73 (d, J=7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (d, J=7 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.56 (d, J=7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.54 (s, 2H).

Пример 18

[5-(3,4-Диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-1-(3,4-диметоксифенил)-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин

По същата процедура, както е показано в пример 16, 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и 2-хлоро-5-(3,5-диметоксифенил)-пиримидин реагират и се получава бял твърд продукт.

Т.т. 184-186°C;

МС (m/z) 523 (MH⁺), 521 (M-1).

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.81-3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.01 (dd, 1H, J=14 Hz, 5 Hz), 6.68 (d, 1H, J=8 Hz), 6.70-7.19 (m, 7H), 7.28 (t, 1H, J=8 Hz), 7.52 (t, 1H, J=8 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.52 (s, 2H).

Пример 19

1,2,3,4-Тетраhydro-3-(3,4-диметокси(фенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9 (№ 12)

1-(3,4-Диметоксифенил)-2,3,4,9-тетраhydro-1H-бета-карболин (1.854 g, 6.04 mmol) (получен както в пример 11) и калиев трет-бутоксид (1.14 g, 10.15 mmol) се разбърква 10 min в N,N'-диметилформамид (60 ml) при стайна

температура. Кислород се барбутира 1 h в разтвора. Реакционната смес се неутрализира с 1N HCl разтвор (10.15 ml, 10.15 mmol) и водата се отстранява под вакуум като ацеотропна смес с толуен. Силикагел (около 5 g) се прибавя към остатъка на N,N'-диметилформаид в разтвора, последвано от диетиловия етер (600 ml), при което продуктът се утаява върху силикагела. Диетиловият етер се отдекантира и силикагелът се промива с диетилов етер (2 x 100 ml). След отдекантиране на разтворителя, остатъкът се изпарява, концентратът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел; етанол:етилацетат, 1:9) и се получава ярко жълт твърд продукт. Продуктът се прекристализира из метанол.

Т.т. 223-225°C;

МС (m/z): 323 (MH⁺), 321 (M-1)

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

Пример 20

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(4-метоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 2)

Натриев хидрид (60% в минерално масло, 36 mg, 0.9 mmol) и 1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-[5-(4-метоксифенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-β-карболин (186 mg, 0.39 mmol) (получен както в пример 12) в N,N'-диметилформаид (10 ml, безводен) се бърка 30 min при стайна температура. Сух въздух се барбутира 16 h през разтвора. Прибавя се етилацетат (100 ml) и наситен NaHCO₃, органичната фаза се промива с вода, солен разтвор и се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява и към остатъка се прибавя етилацетат. Получава се бял твърд продукт.

Т.т. 325-327°C;

МС (m/z) 491 (MH⁺); 489 (M-1)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 3.77 (s, 3H), 4.86 (d, J=12 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=15Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.29 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, J=4 Hz, 3H), 7.34 (t, J=7 Hz, 1H), 7.57 (d, J=9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J=8 Hz, 3H), 8.16 (d, J=8 Hz 1H), 8.69 (разширен, s, 2H); 11.85 (s, 1H).

Пример 21

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(3,4-диметок-

сифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 1)

Натриев хидрид (60% в минерално масло, 40 mg, 1.0 mmol) и 1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-β-карболин (218 mg, 0.43 mmol) (получен както в пример 13) в N,N'-диметилформаид (10 ml, безводен) се разбърква 30 min при стайна температура. След това се барбутира 16 h сух въздух през разтвора. Прибавя се етилацетат (100 ml) и наситен NaHCO₃, органичната фаза се промива с вода, солен разтвор и се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматография (силикагел, етилацетат) и се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 521 (MH⁺); 519 (M-1)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.86 (d, J=12 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=15 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.31 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.17 (d, J=7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (t, J=7 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.17 (d, J=8 Hz, 1H), 8.74 (разширен, s, 2H); 11.85 (s, 1H).

Пример 21A

(S)-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 35)

По процедурата, описана в пример 21, основното съединение се получава от (S)-1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-β-карболин.

Пример 21B

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 36)

По процедурата, описана в пример 21, основното съединение се получава от (R)-1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-β-карболин.

Пример 22

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(4-метилфенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 7)

По същата процедура, както е показано в

пример 21, от натриев хидрид (60% в минерално масло, 43 mg, 1.09 mmol) и 1-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-метилфенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (278 mg, 0.60 mmol) (получен както в пример 12) в N,N'-диметилформаид (15 ml, безводен) се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 475 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO_d₆) делта 2.32 (s, 3H), 4.86 (d, J=12 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=15Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.30 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9 Hz, 2H), 7.02 (d, J=4 Hz, 3H), 7.24 (d, J=7 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7 Hz, 1H), 7.40-7.65 (m, 3H), 8.16 (d, J=8 Hz, 1H), 8.69 (разширен, s, 2H); 11.85 (s, 1H).

Пример 23

1,2,3,4-Тетрахидро-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-диметоксифенил)-9Н-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 15)

По същата процедура, както е показано в пример 19, от [5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-1-(3,4-диметоксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (получен както в пример 18) се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 535 (M⁺), 537 (M⁺)

¹H ЯМР (CD₃OD) делта 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.0 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.75-7.15 (m, 5H), 7.36 (t, 1H, J=8 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8 Hz), 7.61 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, J=8 Hz), 8.58 (s, 2H).

Пример 24

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-(пиридин-4-ил)метил-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 5)

По същата процедура, както е показано в пример 21, от натриев хидрид (60% в минерално масло, 40 mg, 1.0 mmol) и 1-(3,4-метилendioксифенил)-2-(пиридин-4-ил)метил-2,3,4,9-тетрахидро-бета-карболин (192 mg, 0.50 mmol) (получен както в пример 15) в N,N'-диметилформаид (10 ml, безводен) се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 398 (M⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 3.58 (d, J=14 Hz, 1H), 3.76 (d, J=15 Hz, 1H), 3.88 (d, J=15 Hz, 1H), 4.01 (d, J=14 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.97 (s, 3H), 7.7.35 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 7.34 (t, J=7 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8 Hz, 1H), 8.53 (d, J=6 Hz, 2H); 11.45 (s, 1H).

Пример 25

1, 2, 3, 4 - Тетрахидро - 2 - (трет - бутоксикарбонил) - 3 - (3,4-метилendioксифенил) - 9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 3)

2-трет-Бутоксикарбонил-1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (4.09 g, 10.4 mmol) (получен както в пример 9) се разтваря в сух N,N'-диметилформаид (100 ml). Калиев трет-бутоксид (2.55 g, 22.7 mmol) се добавя на една порция и суспензията се бърка до получаване на бистър разтвор. Кислород (газ) се продухва 16 h през разтвора посредством игла на спринцовка. Към реакционната смес се добавя ледена оцетна киселина (25 mmol) и се изсипва в смес диетилов етер и вода, при което получената утайка се отделят чрез филтруване. Продуктът се пречиства чрез флаш хроматография (0-10 % метанол/трихлорометан) и се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 405 (M-1)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 1.38-1.65 (серия s, 9H), 4.79-4.88 (m, 2H), 5.86-6.27 (серия m, 3H), 6.71-7.50 (серия m, 7H), 11.57 и 11.64 (s, 1H).

Пример 26

1,2,3,4-Тетрахидро-2-(бензилоксикарбонил)-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 27)

2-Бензилоксикарбонил-1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (3.63 g, 8.51 mmol) (получен както в пример 10) се разтваря в сух N,N'-диметилформаид (25 ml). Калиев трет-бутоксид (2.40 g, 21.4 mmol) се прибавя на една порция и суспензията се бърка до получаване на бистър разтвор. Кислород (газ) се продухва 16 h в разтвора през игла на спринцовката. Към реакционната смес се добавя ледена оцетна киселина (1.23 ml, 21.0 mmol) и се изсипва във вода (250 ml). Получената утайка се отделя чрез филтруване и продуктът се пречиства чрез флаш хроматография (2-10% метанол/трихлорометан). Продуктът се получава като червен прах.

МС (m/z): 439 (M-1)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 4.63-5.18 (серия m, 4H), 5.71-5.85 (серия m, 3H), 6.54-6.72 (серия m, 3H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.25-7.57 (серия m, 7H), 8.27-8.32 (m, 1H), 10.04 и 10.33 (s, 1H).

Пример 27

Метил естер на (Е)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он-2-ил]-1-пропе-

нил]бензоена киселина, (№ 20)

А. Разтвор на (Е)-4-карбометоксиканелена киселина (5.09 g, 24.7 mmol) се разтваря в сух тетраhydroфуран (25 ml) и реагира в атмосфера на аргон с оксалил хлорид (3.00 ml, 34.4 mmol) с капка сух N,N'-диметилформамид. След 2 h нагряване при 50°C, реакционната смес се концентрира под вакуум и се получава киселинният хлорид на (Е)-карбоксиметилканелената киселина като червеникавокафяв твърд продукт.

В. Продуктът от част А (78 mg, 0.35 mmol) се прибавя към разтвор на 1,2,3,4-тетраhydro-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-*b*]хинолин-9-он (93.5 mg, 0.31 mmol) (получен както в пример 6), тетраhydroфуран (3 ml), триетиламин (0.20 ml, 1.43 mmol) и N,N'-диметил-4-пиридинамин (5 mg). Сместа се бърка 16 h при стайна температура, разрежда се с 1N HCl (10 ml) и получената бяла утайка се отделя чрез филтруване. Твърдият продукт се промива с вода (3x), диетилов етер (3x) и се суши под вакуум като се получава светлорозов твърд продукт.

МС (m/z): 493 (MH⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 3.10-3. (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.43-4.52 (m, 2H), 4.70-5.14 (серия m, 2H), 6.23 и 6.61 (s, 1H), 6.72-6.79 (m, 1H), 7.07-8.19 (серия m, 12H), 10.69 и 10.77 (s, 1H).

Пример 28

2,3,4-Тетраhydro-3-(3,4-метилendioкси-фенил)-2-[5-(3-трифлуорометилфенил)фууроил]-9Н-пироло-[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 13)

Към разтвор на 5-(3-трифлуорометил-фенил)-2-фуранкарбонова киселина (80.44 mg, 0.314 mmol) в дихлорометан:тетраhydroфуран (1:1) (5 ml, безводен) се прибавя оксалилхлорид (43.85 mg, 0.345 mmol), след което и две капки N,N'-диметилформамид. Сместа се бърка при стайна температура 1 h. Прибавя се суспензия на 1,2,3,4-тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-*b*]хинолин-9-он (96.2 mg, 0.314 mmol) (получен както в пример 5), триетиламин (0.13 ml) и N,N'-диметил-4-пиридинамин (следи) в дихлорометан:тетраhydroфуран (1:1) (5 ml). Получената смес се бърка при стайна температура 16 h. Прибавя се етилацетат (50 ml) и разтворът се промива с воден NaHCO₃ солени разтвор, 1N HCl и солени разтвор, след което се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява и към остатъка се прибавя етилацетат. Получава се бял твърд продукт.

Т.т. 219-221°C.

МС (m/z): 545 (MH⁺), 567 (M+23), 543 (MH⁻)

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

Пример 29

1,2,3,4-Тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-(6-хидрокси-2-бензофууроил)-9Н-пироло-[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 9)

Към разтвор на 6-хидрокси-2-бензофуранокарбонова киселина (0.054 g, 0.3 mmol) в тетраhydroфуран (5 ml) при 0°C се прибавя на капки оксалилхлорид (0.046 g, 0.36 mmol), след което и N,N'-диметилформамид (2 капки). Разтворът се нагрява до 25°C, бърка се 30 min и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в тетраhydroфуран (5 ml) и се прибавя към разтвор на 1,2,3,4-тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-*b*]хинолин-9-он (0.092 g, 0.3 mmol) (получен както в пример 5) в тетраhydroфуран (5 ml), триетиламин (0.045 g, 0.45 mmol) и 4-диметиламинопиридин (0.01 g, кат.). Разтворът се бърка 20 h при 25°C и се концентрира под вакуум. Полученият суров остатък се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, като се елуира с 3% метанол в дихлорометан. Получава се прозрачно масло.

¹H ЯМР (CD₃OD): делта 5.25 (d, J=15 Hz, 1H), 5.48 (d, J=15 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.45 (разширен s, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.25-7.89 (застъпващи се мултиплети, 5H), 8.32 (d, 1H).

Пример 30

Метилов естер на (Е)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-*b*]хинолин-9-он-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина, (№ 6)

По процедурата, показана в пример 20, 1,2,3,4-тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-*b*]хинолин-9-он (398 mg, 1.30 mmol) (получен както в пример 5) реагира с киселинния хлорид на (Е)-карбоксиметилканелена киселина (301 mg, 1.34 mmol) в присъствие на триетиламин (0.54 ml, 3.87 mmol) в смес

дихлорометан:тетраhydroфуран, 1:1 (40 ml) и се получава червено-кафяв твърд продукт.

МС (m/z): 493 (M-1)

¹H ЯМР (CD₃OD) делта 3.86 (s, 3H), 4.69-5.29 (серия m, 2H), 5.93-6.02 (m, 2H), 6.27 и 6.62 (s, 1H), 6.89-8.21 (серия m, 13H), 9.50 и 1.96 (разширен s, 1H).

Пример 31

1,2,3,4-Тетрахидро-2-(имидазол-1-ил)тиокарбонил-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 18)

Към суспензия на 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (0.192 g, 1.08 mmol) в N,N'-диметилформамид (5 ml, безводен) при 0°C се прибавя 1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (0.30 g, 0.98 mmol) (получен както в пример 5). Сместа се затопля до стайна температура и се бърка 20 h. Разтворът се разрежда с вода и се екстрахира с етилацетат. Органичните слоеве се обединяват и промиват с воден NaHCO₃ и солен разтвор, суши се с магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум. Получава се светлочервено-кафяв твърд продукт.

Т.т. 211-215°C (разлагане)

МС (m/z): 415 (M-1)

¹H ЯМР (CD₃OD) делта 4.71-5.16 (m, 1H), 5.46 (d, J=15Hz, 1H), 6.36-7.17 (застъпващи се мултиплети, 5H), 7.42 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.28 (m, 1H).

Пример 32

(E)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина (№ 8)

Метиллов естер на (E)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина, (149 mg, 0.30 mmol), (получен както в пример 30) се суспендира в смес 1N водна натриева основа:метанол, 1:1 (10 ml) и се нагрива на обратен хладник 8 h. Реакционната смес реагира с водна HCl при pH 1 и се получава бяла утайка. Утайката се отделя чрез филтруване и се промива с вода (30 ml) и диетиллов етер (160 ml), като се получава бял твърд продукт.

МС (m/z):481 (MH⁺)

¹H ЯМР (DMSO) делта 4.71-5.13 (серия d, 2H.), 5.95-5.98 (m, 2H), 6.23 и 6.61 (s, 1H),

6.84-7.78 (серия m, 10H), 7.89-7.92 (m, 3H), 8.13-8.17 (m, 1H), 11.94 (разширен s, 1H).

Пример 33

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-нитрофенил)-фууроил]-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 16)

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (70.3 mg, 0.229 mmol) (получен както в пример 5), 5-(4-нитрофенил)-2-фууркарбонова киселина (58.9 mg, 0.25 mmol) и бромотриспиримидинофосфониев хексафлуорофосфат (0.118 g, 0.25 mmol) се разбърква в N,N'-диметилформамид (3 ml) и диизопропилетиламин (0.088 ml, 0.50 mmol) 16 h. Реакционната смес се изсипва в етилацетат (80 ml) и полученият органичен слой се промива с 1N водна HCl (3 x 50 ml), наситен воден разтвор на натриев карбонат (1 x 50 ml) и солен разтвор (1 x 50 ml). Органичният слой се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, 5% CH₃OH/CH₂Cl). Получава се продуктът като жълт прах.

МС (m/z): 522 (MH⁺), 520 (M-1)

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

Пример 34

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-аминофенил)-фууроил]-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 26)

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-нитрофенил)-фууроил]-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (25 mg, 0.0479 mmol) (получен както в пример 33) се бърка с 10% Pd/C (5.1 mg, 0.00479 mmol) във водородна атмосфера (1 ат) при стайна температура 14 h. Разтворителят се изпарява и продуктът се изолира чрез препаративна ТСХ като жълт прах.

МС (m/z): 492 (MH⁺); 490 (M-1)

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

Пример 35

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[2-хидроксиникотиноил]-9H-пироло[3,4-b]-хинолин-9-он (№ 25)

По процедурата в пример 33 и заместване със съответни реагенти се получава светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 428 (MН⁺); 426 (M-1)

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

Пример 36

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-метоксифенил)-фуроил]-9H-пироло[3,4-b]-хинолин-9-он (№ 21)

По процедурата, показана в пример 33, и подходящо заместване с реагенти, се получава светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 507 (MН⁺); 505 (M-1)

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

Пример 37

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-хидроксифенил)-фуроил]-9H-пироло[3,4-b]-хинолин-9-он (№ 22)

По процедурата, дадена в пример 33, и съответно заместване на реагентите се получава светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 493 (MН⁺); 491 (M-1)

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

Пример 38

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-метоксикарбонилфенил)-фуроил]-9H-пироло[3,4-b]-хинолин-9-он (№ 24)

По процедурата, показана в пример 33, и съответно заместване на реагентите се получава светложълт твърд продукт.

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

Пример 39

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(4-формилфенил)-фуроил]-9H-пироло[3,4-b]-хинолин-9-он (№ 23)

По процедурата, дадена в пример 33, и съответно заместване на реагентите се получава светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 503 (M-1)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 5.10 (d, 1H, J=14 Hz), 5.55 (d, 1H, J=14 Hz), 6.02 (s, 2H), 6.45 (s,

1H), 6.80-8.35 (m, 13H).

Пример 40

Метиллов естер на (E)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-4-метил-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина (№ 63) и

Метиллов естер на (E)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9-метокси-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина (№ 64)

Разтвор на метиллов естер на (E)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина (349 mg, 0.62 mmol) (получен както в пример 30) и йодометан (0.060 ml, 0.96 mmol) в сух ацетон (10 ml) реагира с безводен калиев карбонат (241 mg, 1.74 mmol) при нагряване на обратен хладник 3 h в атмосфера на аргон. Реакционната смес се концентрира под вакуум и остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография (0-10% метанол в дихлорометан). Получава се смес N- и O-метилирани продукти.

Сместа N- и O-метилирани продукти се разделя чрез колонна хроматография (0-10% метанол/дихлорометан) като се получава N-метилиран продукт метиллов естер на (E)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-4-метил-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина, като червеникаво-кафяв твърд продукт.

МС (m/z): 509 (M-1)

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

и O-метилиран продукт метиллов естер на (E)-4-[3-оксо-3-[1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9-метокси-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-2-ил]-1-пропенил]бензоена киселина, като розов твърд продукт.

МС (m/z): 509 (M-1)

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

Пример 41

1,2,3,4-Тетрахидро-2-(пиримидин-2-ил)-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-

b]хинолин-9-он (№ 11)

Към разтвор на 1-(3,4-метилendioксифенил)-2-(пиримидин-2-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (0.153 g, 0.415 mmol) (получен както в пример 16) в безводен N,N'-диметилформамид (4.1 ml) се прибавя калиев третбужксид (0.079 g, 0.70 mmol, 1.7 eq). След 5 min кислород (газ) се барбутира през разтвора в продължение на 1 h. Прибавя се диетилов етер (45 ml) към реакционната смес и супернатантът се декантира. Солен разтвор (2 ml) се прибавя към остатъка и рН се коригира до около 7 като се прибавят няколко капки 1N HCl. Водата се отстранява под вакуум като ацеотропна смес с толуен. Полученият тъмночервен остатък се разтваря в минимално количество тетраhydroфуран и се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел; етанол:дихлорометан, 1:9), като се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 383 (M-1); 385 (MH⁺)

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

Пример 42

1,2,3,4-Тетрахидро-2-(пиримидин-2-ил)-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 11)

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (100 mg, 0.3265 mmol) (получен както в пример 5) и 2-хлоропиримидин (38 mg, 0.3265 mmol) се бъркат 16 h в N,N'-диметилформамид (2.5 ml) при 100°C. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел, 5% CH₃OH/CH₂Cl) като се получава жълто масло. Към маслото се прибавя метанол и се получава светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 383 (M-1); 385 (MH⁺)

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

Пример 43

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[(4-пиридинил)мети-

локсикарбонил]-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (№ 37)

Смес 1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (101 mg, 0.33 mmol) (получен както в пример 5), естер на (4-пиридинил)метил-4-нитрофенилвълглена киселина (106 mg, 0.38 mmol) (получен както в пример 7) и триетиламин (2 eq) се нагрива на обратен хладник 1 h. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез флаш хроматография (0-10% метанол/трихлорометан). Съответната сол се образува чрез утаяване на метаноловия разтвор на свободната основа с разтвор на HCl-диетилов етер.

МС (m/z) 442 (MH⁺)

¹H ЯМР (CD₃OD) делта 5.02-5.62 (серия m, 4H), 5.93-6.00 (m, 2H), 6.23 и 6.44 (s, 1H), 6.82-7.04 (m, 3H), 7.71-7.90 (m, 4H), 8.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

Пример 44

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[(4-пиридинил)метилоксикарбонил]-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 53)

По процедурата, дадена в пример 36, от 1,2,3,4-тетрахидро-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (получен както в пример 6) и естер на (4-пиридинил)метил-4-нитрофенилвълглената киселина (получен както в пример 7) реагират като се получава светлорозов твърд продукт.

МС (m/z) 440 (MH⁺)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 2.82-2.94 (m, 2H), 4.35-5.26 (серия m, 6H), 5.91 (s, 1H), 6.45-7.58 (серия m, 9H), 8.30-8.46 (m, 2H), 12.26 (разширен, 1H).

Пример 45

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[[5-[2-(4-морфолинил)етокси]-2-бензофурил]карбонил]-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (№ 49)

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (222 mg, 0.65 mmol) (получен както в пример 5) и 6-[2-(1-морфолино)етокси]-2-бензофуранкарбоксилна киселина (209 mg, 0.72 mmol) (получена както в пример 8) се суспендират в сух тетраhydroфуран (10 ml). Към

тази смес се прибавя бром-трис-пирролидино-фосфониев хексафлуорофосфат (PyBrOP) (358 mg, 0.77 mmol) и триетиламин (0.40 ml, 2.87 mmol). Сместа се бърка една нощ в атмосфера на аргон и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография (0-10% метанол/трихлорометан) и се получава свободната база. Съответната сол се образува чрез утаяване на метанолния разтвор на свободната основа с разтвор на HCl-диетилов етер.

МС (m/z) 580 (MH⁺).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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 (разширен s, 1H), 5.10 (d, J=13.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J=13.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.90-7.08 (серия m, 4H), 7.32-7.66 (серия 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).

Пример 46

1-(2,3-Дихидробензофуранил)-2-[5-(4-метоксифенил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

1-(2,3-Дихидробензо-5-фуранил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 10, стр. 25) (3.35 g, 11.54 mmol), 5-(4-метоксифенил)-2-хлоропиримидин (2.55 g, 11.54 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (3.5 ml) се разбърква 16 h в N,N'-диметилформамид (10 ml, безводен) при 120°C. Към получената смес се добавя 10% NaCl и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с 10% NaCl, солен разтвор и след това се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява от реакционната смес, към получения остатък се добавя дихлорометан и се филтрува. Филтрагът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел; етилацетат:хексан, 4:6) и се получава бял твърд продукт.

Т.т. 242-243°C.

МС (m/z): 475 (MH⁺), 483 (M-1)

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

Пример 47

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(4-метокси-

фенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 39)

Натриев хидрид (60% в минерално масло, 87 mg, 2.18 mmol) и 1-(2,3-дихидро-5-бензфуранил)-2,3,4,9-тетрахидро-2-[5-(4-метоксифенил)-2-пиримидинил]-1H-бета-карболин (450 mg, 0.95 mmol) (получен както в пример 46) в N,N'-диметилформамид (30 ml, безводен) се бърка 30 min при стайна температура. След това се барбутира сух въздух през разтвора в продължение на 16 h. Етилацетат (200 ml) се прибавя към разтвора. Получената смес се промива с 10% NaCl разтвор, солен разтвор и след това се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява и към остатъка се добавя етилацетат. Получава се бял твърд продукт.

Т.т. 301-302°C;

МС (m/z) 489 (MH⁺); 487 (M-1)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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).

Пример 47A

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(4-метоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 66)

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (0.23 g, 0.678 mmol) (получен както в пример 6A) и 5-(4-метоксифенил)-2-хлоропиримидин (0.167 g, 0.758 mmol) се бъркат 36 h с диизопропилетиламин (0.33 ml) и KF (44.8 mg, 0.758 mmol) в N,N'-диметилформамид (5 ml) при 60°C. Реакционната смес се разрежда с дихлорометан (75 ml) и етилацетат (75 ml). Промива се с 1N водна HCl (3 x 100 ml), след което със солен разтвор (2 x 100 ml). Суши се с магнезиев сулфат и се концентрира до жълто масло. Суровият продукт се пречиства чрез колона със силикагел и се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 499 (MH⁺), 497 (M-1).

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 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).

$R_f = 0.47$ (10% метанол/трихлорометан).

Елементен анализ: за $C_{30}H_{24}N_4O_3$, изчислено % C 73.76, % H 4.95, % N 11.47, % O 9.82; намерено % C 73.73, % H 4.87, % N 11.40, % O 9.65.

Пример 48

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-[5-(3-трифлуорометилфенил)фуоро-2-ил]-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 50)

Към разтвор на 5-(3-трифлуорометилфенил)-2-фуранкарбоксилна киселина (504.4 mg, 1.97 mmol) в дихлорометан:тетрахидрофуран, 1:1 (10 ml, безводен) се прибавя оксалил хлорид (275 mg, 2.17 mmol), след което и две капки N,N'-диметилформаид. Реакционната смес се бърка при стайна температура 2 h. Към реакционната смес се прибавя триетиламин (1.1 ml), N,N'-диметил-4-пиридинамин (DMAP) (следи) и суспензия чист енантиомер на 1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (603 mg, 1.97 mmol) (получен както в пример 5A) в дихлорометан:тетрахидрофуран, 1:1 (10 ml). Получената смес се бърка при стайна температура 16 h. Прибавя се етилацетат (100 ml) и разтворът се промива с воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат, солен разтвор, 1N HCl, солен разтвор и се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява от реакционната смес и към остатъка се прибавя етилацетат. Получава се бял твърд продукт.

Т.т. 219-221°C.

МС (m/z): 545 (MH⁺), 543 (M-1).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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).

Пример 49

1-(2,3-Дихидробензофуранил)-2-[5-(2-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

1-(2,3-Дихидробензофуранил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 10, стр. 25) (1.35 g, 4.66 mmol), 2-хлоро-5-(2-пиридинил)-пиримидин (893 mg, 4.66 mmol) и N,N'-диизопропилетиламин (1.4 ml) се бъркат 16 h в N,N'-диметилформаид (10 ml, безводен) при 120°C. Към получената смес се добавя 10%

NaCl и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с 10% NaCl, солен разтвор и сесуши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява от реакционната смес и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (силикагел; етилацетат:хексан, 4:6). Получава се бял твърд продукт.

Т.т. 170-171°C.

МС (m/z): 446 (MH⁺), 444 (M-1)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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).

Пример 50

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 61)

Натриев хидрид (60% в минерално масло, 182 mg, 4.55 mmol) и 1-(2,3-дихидро-5-бензофуранил)-2,3,4,9-тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-2-пиримидинил]-1H-бета-карболин (16176-23) (882 mg, 1.98 mmol) (получен както в пример 49) в N,N'-диметилформаид (30 ml, безводен) се разбърква 30 min при стайна температура. Сух въздух се продухва 16 h през реакционната смес. Прибавя се етилацетат (200 ml) и получената смес се промива с 10% NaCl разтвор, солен разтвор и след това се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява от реакционната смес и към остатъка се прибавя етилацетат. Получава се бял твърд продукт.

Т.т. 201-203°C.

МС (m/z) 460 (MH⁺); 458 (M-1).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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, 1H), 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).

Пример 50A

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 65)

A. 1-метил-5-(2-пиридинил)-2(1H)пиримидон

Смес 2-(2-пиридинил)малондиалдехид (5 g, 0.0335 mol), метил карбамид (4.72 g, 0.0637 mol) и р-толуолсулфонова киселина (450 mg) се нагрива 4 h на обратен хладник в толуен (100 ml) в апарат на Dean-Stark за отделяне на водата. Сместа се охлажда и утайката се филтрува. Към твърдия продукт се прибавя вода, прекристализира се из етанол, при което се получава продуктът.

МС m/z (M+H) 188

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

В. 2-хлоро-5-(2-пиридинил)пиримидин

Смес 1-метил-5-(2-пиридинил)-2(1H)пиримидон (8.994 g, 0.048 mol), фосфорен пентахлорид (2.156 g, 0.0104 mol) и фосфорен оксихлорид (24 ml) се нагрива 8 h на обратен хладник при 120°C. POCl₃ се дестилира при намалено налягане. Остатъкът се охлажда до стайна температура и се прибавя ледена вода. Сместа се екстрахира с етилацетат, органичният слой се промива с 15% NaCl разтвор, солен разтвор и се суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се дестилира при намалено налягане и се получава твърд продукт. pH на водния слой се коригира до 6-7 с наситен разтвор на натриев карбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се промива с 15% NaCl, солен разтвор и суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се дестилира при намалено налягане и се получава твърд продукт. При добавяне на метанол се получава допълнителен продукт.

МС m/z (M+H) 192

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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).

В. (R)-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он

Смес (R)-1,2,3,4-тетрахидро-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (1.273 g, 0.00373 mol) (получена в пример 6A), 2-хлоро-5-(2-пиридинил)пиримидин (0.714 g, 0.00373 mol), калиев флуорид (0.216 g, 0.00373 mol) и диизопропилетиламин (2.27 ml) в N,N'-диметилформамид (45 ml) се нагрива 4 h при 55°C. Прибавя се етилацетат и сместа се промива с 0.5N лимонена киселина, 15% NaCl, солен разтвор и се

суши над магнезиев сулфат. Разтворителят се дестилира при намалено налягане и се получава твърд продукт. Твърдият продукт се разтваря в 10% метанол в дихлорометан и се пречиства чрез колонна хроматография (етилацетат до 10% метанол в етилацетат), като се получава основното съединение.

Т.т. 231-233°C.

МС m/z (M+H) 460

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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).

Основното съединение се разтваря в метанол и се прибавя 1 eq 0.02M метансулфонова киселина (в метанол). Разтворителят се дестилира при намалено налягане и се получава метансулфонова сол.

[алфа] = -236.2° (c=1.0333 g/dl, CH₃OH).

Пример 51

2-Хлоро-5-бромопиримидин

2-Хлоро-5-бромопиримидин се получава

от 2-хидроксипиримидин (Frontier Scientific Inc.) по процедура, разкрита в US 5,693,611, Получаване 6, Колона 17.

Пример 52

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-(5-бромопиримидин-2-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бетакарболин

Към разтвор на 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бетакарболин (4.38 g, 15.0 mmol) (получен по метод, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиа 7, стр. 24) и 2-хлоро-5-бромопиримидин (2.90 g, 15.0 mmol) (получен както в пример 51) в сух дегазиран N,N'-диметилформамид (30 ml) се прибавя N,N'-диизопропилетиламин (4.2 ml, 30 mmol). Сместа се нагрива една нощ при 120-130°C. След това сместа се охлажда и разрежда с етилацетат. Разтворът се промива с 0.5 N лимонена киселина, вода и солен разтвор, след което се суши над натриев сулфат и концентрира под вакуум. Пречиства се чрез флаш хроматография (силикагел, последователно елуиране с хексан:етилацетат, 6:1, об/об и хексан:етилацетат, 4:1, об/об) и се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 451 и

449 (MH⁺), 447 и 449 (M-1).

^1H ЯМР (CDCl_3) делта 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).

Пример 53

1,2,3,4-Тетрахидро-2-(5-бромопиримидин-2-ил)-3-(3,4-метилендиокси фенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 55)

Метод А:

Разтвор на 1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-(5-бромопиримидин-2-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (1.0 g, 2.2 mmol) (получен както в пример 52) в сух $\text{N,N}'$ -диметилформамид (40 ml) се охлажда в ледена баня. Прибавя се NaN (60% в минерално масло, 0.18 g, 4.4 mmol) и сместа се бърка при 0°C 45 min. Сух въздух се продухва през разтвора, сместа се затопля до стайна температура една нощ. Към реакционната смес се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива със солен разтвор и вода, след което се суши над натриев сулфат, концентрира и пречиства чрез флаш колона (силикагел, хексан:етилацетат, 1:1, об/об, последвано от чист етилацетат). Получава се бял твърд продукт.

МС (m/z) 465 и 463 (MH^+), 463 и 461 ($\text{M}-1$).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) делта 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).

Метод В:

Към разтвор на 1,2,3,4-тетрахидро-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (31 mg, 0.1 mmol) (получен както в пример 5, свободна основа) и 2-хлоро-5-бромопиримидин (19 mg, 0.1 mmol) (получен както в пример 51) в сух дегазиран $\text{N,N}'$ -диметилформамид (2 ml) се прибавя N,N -диизопропилетиламин (28 μmol , 0.2 mmol). Сместа се нагрява една нощ при $120-130^\circ\text{C}$. Разтворът се охлажда, разрежда с етилацетат и промива с 0.5N лимонена киселина, вода и солен разтвор, след което се суши над натриев сулфат и концентрира под вакуум. Пречистването се осъществява с помощта на флаш колона (силикагел, хексан:етилацетат, 1:1, об/об, последвано от чист етилацетат). Получава се бял твърд продукт.

МС (m/z) 465 и 463 (MH^+), 463 и 461 ($\text{M}-1$).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) делта 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).

Пример 54

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(3-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 56)

Метод А:

Смес палладиев (II) ацетат (0.8 mg, 3.6 μmol) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен (dppf) (2.4 mg, 4.3 μmol) в сух $\text{N,N}'$ -диметилформамид (1.0 ml) се нагрява при 50°C 15 min, след което се охлажда. 1,2,3,4-Тетрахидро-2-(5-бромопиримидин-2-ил)-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9Н-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (20 mg, 43 μmol) (получен както в пример 53), пиридин-3-борна киселина (6.0 mg, 43 μmol) и триетиламин (8 μmol , 60 μmol) се прибавят към разтвора и сместа се нагрява 16 h при 90°C . Разтворът се разрежда с етилацетат и филтрува през филтърна хартия. Органичната фаза се промива със солен разтвор и вода, след което се суши над натриев сулфат. Прибавя се малко силикагел към разтвора и разтворът се суши под вакуум. След пречистване с флаш колона (силикагел, 10% амониев хидроксид във вода:ацетонитрил, 1:10, об/об) се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 460 ($\text{M}-1$).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) делта 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 (разширен, 1H), 8.89 (s, 2H), 11.87 (s, 1H).

Метод В:

Разтвор на 1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-[5-(3-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (100 mg, 0.22 mmol) (получен както в пример 55), в сух $\text{N,N}'$ -диметилформамид (4.0 ml) се охлажда в ледена баня. Прибавя се NaN (60% в минерално масло, 31 mg, 0.78 mmol) и сместа се бърка при 0°C 45 min. Сух въздух барбутира през разтвора, сместа се затопля до стайна температура и престоява

една нощ. Към реакционната смес се добавя вода и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива със солен разтвор и вода, след което се суши над натриев сулфат, концентрира и пречиства с помощта на флаш колона (силикагел, 10% амониев хидроксид във вода:ацетонитрил, 1:10, об/об) и се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 460 (M-1).

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

Пример 55

1-(3,4-Метилендиоксифенил)-2-[5-(3-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Смес на палладиев (II) ацетат (27 mg, 0.12 mmol) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен (dppf) (83 mg, 0.15 mmol) в сух N,N'-диметилформамид (20 ml) се нагрява при 50°C 15 min, след което се охлажда. 1-(3,4-Метилендиоксифенил)-2-(5-бромопиримидин-2-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (674 mg, 1.5 mmol) (получен както в пример 52), пиридин-3-борна киселина (203 mg, 1.7 mmol) и триетиламин (0.3 ml, 2.1 mmol) се прибавят към разтвора и сместа се нагрява при 90°C 16 h. Разтворът се разрежда с етилацетат и се филтрува през филтърна хартия. Органичната фаза се промива със солен разтвор и вода, след което се суши над натриев сулфат. Малко количество силикагел се прибавя към разтвора и се суши под вакуум. След пречистване върху флаш колона (силикагел, хексан:етилацетат, 1:1, об/об, последвано от хексан:етилацетат, 1:2, об/об) се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 448 (MH⁺) и 446 (M-1).

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 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).

Пример 56

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(4-пиридинил)-

пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (№ 57)

Смес на 1,2,3,4-тетрахидро-2-(5-бромопиримидин-2-ил)-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он (46 mg, 0.1 mmol) (получен както в пример 53), (PPh₃)₄Pd (3.5 mg, 3.0 micromol) и 4-три-н-бутилстанилпиридин (37 mg, 0.1 mmol) в сух N,N'-диметилформамид (2.0 ml) се нагрява при разбъркване 12 h при 140°C. Прибавя се още катализатор (3.5 mg) и сместа се нагрява на обратен хладник 4 h, след което се охлажда. Разтворът се разрежда с етилацетат и се филтрува през филтърна хартия. Органичната фаза се промива със солен разтвор и вода, след което се суши над натриев сулфат. Малко количество силикагел се прибавя към разтвора и се суши под вакуум. След пречистване върху флаш колона (силикагел, чист ацетонитрил, последвано от 10% амониев хидроксид във вода:ацетонитрил, 1:10, об/об) се получава бял твърд продукт.

МС (m/z) 460 (M-1).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) делта 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 (разширен, 1H), 7.62 (разширен, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.61 (разширен, 2H), 8.78 (разширен, 1H), 9.00 (разширен, 1H).

Пример 57

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилендиоксифенил)-2-(5-(2-бromo)-фурил)-9H-пироло[3,4-бета]хинолин-9-он (№ 30)

5-Бromo-2-фуранкарбонова киселина (1.44 g, 7.54 mmol) в тетраhydroфуран (20 ml) се бърка с оксалил хлорид (1.06 ml, 7.54 mmol) при стайна температура. Към сместа се прибавят 2 капки N,N'-диметилформамид, при което протича бурна реакция с отделяне на газ. След спиране на отделянето на газ се добавя допълнително количество оксалил хлорид (0.1 ml, 0.71 mmol) чрез спринцовка и сместа се бърка при стайна температура 10 min и след това при 90°C 10 min. Разтворителят и излишъкът оксалил хлорид се отстраняват под вакуум, получава се светложълт кристален твърд продукт. Към твърдия продукт се прибавя тетраhydroфуран (20 ml) и разтвор на 3-(2,3-дихидро-5-бензофуран)-1,2,3,4-тетрахидро-9H-пироло [3,4-b]хинолин-9-он (2.1 g) (получен както в пример 6), в тетра-

хидрофуран (20 ml). Триетиламин (4.55 ml, 32.6 mmol) и каталитично количество N,N' -диметил-4-пиридинамин (DMAP) (40 mg) се прибавят към реакционната смес. Прибавят се няколко капки N,N' -диметилформамид, след което реакционната смес се избистря. Реакционната смес се бърка при стайна температура 4 h. Разтворителят се изпарява от реакционната смес и се получава твърд остатък. Остатъкът се разтваря отново в трихлорометан (200 ml), промива се с вода (3 x 200 ml) и органичният слой се суши над магнезиев сулфат. Органичният разтворител се изпарява и се получава безцветен твърд продукт.

МС (m/z): 480, (MH^+), 478 (M-1)

1H ЯМР ($CDCl_3$) делта 5.03 (d, 1H, J=15.5 Hz), 5.23 (d, 1H, J=15.5 Hz), 5.85 (d, 2H, J=8.0 Hz), 6.40 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.00 (d, 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).

Пример 58

4-(4-Метил)-пиперазинилкарбонилбензенборна киселина

4-Карбоксибензенборна киселина (0.332 g, 2 mmol), 1-метилпиперазин (0.22 ml, 2 mmol) и бромотрис-пиридино-фосфониев хексафлуорофосфат ($PuBrOP$) (0.9334 g, 2 mmol) се бъркат с диизопропилетиламин (0.696 ml, 4 mmol) в N,N' -диметилформамид (7 ml) при стайна температура 16 h. С помощта на препаративна ТСХ (10% метанол/трихлорометан) се получава бял твърд продукт.

МС (m/z): 251 (MH^+), 249 (M-1)

1H ЯМР (CD_3OD) делта 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).

Пример 59

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилендиоксифенил)-2-(5-(4-(1-(4-метил)-пиперазинилкарбонил)-фенил)-фуроил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 44)

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилендиоксифенил)-2-(5-(2-бromo-фуроил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (59.6 mg, 0.12 mmol) (получен както в пример 57) се бърка с $Pd(PPh_3)_4$ (7.37 mg, 0.0062 mmol) в диоксан (5.5 ml) като се барбутира азот 10 min. Прибавя се разтвор на 4-(4-метил)-пиперазинилкарбонилбензенборна киселина (37.0 mg, 0.15 mmol) и калиев карбонат (51.5 mg, 0.37 mmol) във вода (1.1 ml).

Реакционната смес се бърка 1 h при 100°C. Разтворителят се изпарява, остатъкът се пречиства чрез препаративна ТСХ (10% метанол/трихлорометан), прибавя се диетилов етер/метанол (15 ml/1 ml) и се получава светложълт прах.

МС (m/z): 603 (MH^+), 601 (M-1)

1H ЯМР (CD_3OD) делта 2.32 (s, 3H), 2.53-2.62 (m, 4H), 3.53 (разширен s, 2H), 3.83 (разширен s, 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).

Пример 59A

(R)-1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилендиоксифенил)-2-(5-(4-(1-(4-метил)-пиперазинилкарбонил)-фенил)-фуроил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 69)

А. Метиллов естер на 5-(4-(4-метил)-пиперазинилкарбонилфенил) фуранкарбоксилна киселина

Смес на 4-(4-метил)-пиперазинилкарбонилбензенборна киселина (получен както в пример 58) (1.31 g, 5.28 mmol), метилбромофуранкарбоксилен естер (1.08 g, 5.28 mmol) (получен от 5-бромофуранкарбоксилна киселина в HCl /метанол в продължение на 5 h при стайна температура) се дегазира, като се барбутира 10 min азот в диоксан (45 ml) и вода (9 ml). Прибавя се $Pd(PPh_3)_4$ (0.627 g, 0.528 mmol) и калиев карбонат (2.185 g, 15.84 mmol). Разтворът се бърка при 100°C 3 h. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в дихлорометан (100 ml). Промива се със солен разтвор (3 x 100 ml), суши се над магнезиев сулфат, концентрира се под вакуум и суровият продукт се пречиства върху силикагелна колона (5% метанол/трихлорометан) като се получава жълт твърд продукт.

МС (m/z): 315 (MH^+), 313 (M-1)

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

R_f = 0.51 (10% метанол/трихлорометан).

В. 5-(4-(4-Метил)-пиперазинилкарбонилфенил)фуранкарбоксилна киселина

Към продукта от горния стадий А метилов естер на 5-(4-(4-метил)-пиперазинилкарбонилфенил)фуранкарбоксилна киселина (1.08 g,

3.29 mmol), разтворен в тетраhydroфуран (98.7 ml) се прибавя LiOH (16.45 ml, 0.2 N във вода). Разтворът се бърка при стайна температура 3.5 h и се неутрализира с HCl (3.29 ml, 1.0 M в диетилов етер). След концентриране суровият продукт се използва без следващо пречистване.

МС (m/z): 329 (MH⁺), 327 (M-1)

¹H ЯМР (CD₃OD) делта 2.35 (s, 3H), 2.36-2.58 (br s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.90 (d, J=2.0 Hz), 7.02 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.46 (d, 2H, J=7.9 Hz) 7.95 (d, 2H, J=7.9 Hz)

C. (R)-1,2,3,4-Тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-(5-[4-(1-(4-метил)-пиперазинилкарбонил)-фенил]фуроил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 69)

Смес на R-1,2,3,4-тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он, хидрогенхлоридна сол (1.12 g, 3.29 mmol) (получен както в пример 5A) и продуктът от стадий B (1.034 g, 3.29 mmol) се бърка с бромотрис-пиролдино-фосфониев хексафлуорофосфат (PyBrop) (1.535 g, 3.29 mmol) и диизопропилетиламин (1.716 ml, 9.87 mmol) в N,N'-диметилформамид (30 ml) при стайна температура 12 h. Реакционната смес се разрежда с дихлорометан (75 ml) и етилацетат (75 ml) и се пречиства върху колона със силикагел (чист дихлорометан до 2.5% метанол/дихлорометан). Получава се безцветен твърд продукт.

МС (m/z): 603 (MH⁺), 601 (M-1)

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

BETX Chiralpak OD 4.6 x 250 mm, 1% DEA/CH₃OH, Tr=4.846 min)

Пример 60

Натриева сол на 1,2,3,4-тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-(5-(2-(4-хидрокси)фенил)-фуроил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он, (Na сол на № 22)

По процедурата, дадена в пример 59, при съответно заместване на реагентите се получава безцветен твърд продукт.

МС (m/z): 493 (MH⁺), 491 (M-1)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 5.21 (d, 1H, J=15.6 Hz), 5.57 (d, 1H, J=15.6 Hz), 6.12 (s, 2H), 6.51

(s, 2H) 6.68 (d, 1H, J=4.1 Hz), 6.98-7.14 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.62-7.79 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J=8.6 Hz).

Пример 61

(4-(2-(1-Пиролдинил)етокси)фенил)борна киселина

(Получен по процедура, описана от Hoуе, T. R. и Chen, M. в J. Org. Chem. 1996, 61, 7940.)

Към разтвор на 1-[2-(4-бромофеноксид)етил]-пиролдин (2.70 g, 10 mmol) в тетраhydroфуран (40 ml) се прибавя н-бутиллитий (6.9 ml 1.6 M в хексан, 11 mmol) при -78°C. Реакционната смес се бърка при -78°C 15 min и след това при 0°C 15 min. Към реакционната смес се прибавя триметилборат (2.5 ml, 22 mmol) при 0°C. Сместа постепенно се затопля до стайна температура и престоива една нощ. Метилборатът в реакционната смес се хидролизира с наситен воден разтвор на амониев хлорид (100 ml) при стайна температура в продължение на 30 min. Горният органичен слой се отделя. Водният слой се екстрахира с трихлорометан (2 x 100 ml). Органичните слоеве се обединяват, промиват със солен разтвор (2 x 100 ml) и сушат с магнезиев сулфат. Разтворителят се изпарява, като се получава гъсто масло, което се пречиства чрез колонна хроматография (10% метанол/трихлорометан и 1% триетиламин). Получава се бял твърд продукт.

МС (m/z): 236, (MH⁺), 234 (M-1)

¹H ЯМР CD₃OD делта 1.81 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.08 (t, 2H, J=6.0 Hz), 6.74 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.6 Hz).

Пример 62

1,2,3,4-Тетраhydro-3-(3,4-метилendioксифенил)-2-(5-(4-(2-(1-пиролдинил)етокси)фенил)-фуроил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 45)

По процедурата в пример 59 и съответно заместване на реагентите се получава безцветен твърд продукт.

МС (m/z): 590, (MH⁺), 588 (M-1)

¹H ЯМР CDCl₃ делта 2.18 (s, 4H), 2.55 (s, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.67 (d, 1H, J=15.6 Hz), 4.82 (d, 1H, J=15.6 Hz), 5.18 (s, 2H), 5.81 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.62 (d, 1H, J=8.6 Hz).

Пример 63

3-(2,3-Дихидро-5-бензофуранил)-1,2,3,4-тетрахидро-2-(бензил)-9Н-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 60)

1-(2,3-Дихидро-5-бензофуранил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-карболин (получен както в пример 2) (5.25 g, 13.81 mmol), калиев диксид (3.92 g, 55.24 mmol) и 18-краун-6 (3.65 g, 13.81 mmol) се смесват с *N,N'*-диметилформамид (100 ml) в 200 ml колба. Реакционната смес престоива при стайна температура една нощ. Реакционната смес се прибавя бавно в друга 500 ml колба, съдържаща смес етилацетат (172 ml), вода (172 ml) и 1N водна HCl (50 ml). В сместа се наблюдава отделяне на газове мехурчета. Реакционната смес се бърка при 0°C 30 min, при което се образува утайка между двата течни слоя. Утайката се отделя чрез филтруване, промива се с вода (20 ml) и суши под вакуум. Получава се безцветен твърд продукт.

МС (m/z): 395, (MH⁺), 393 (M-1).

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

Пример 64

3-(3,4-Метилendioксифенил)-1,2,3,4-тетрахидро-2-[5-(3-трифлуорометил)фенил-2-фурил]-9Н-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 13)

По процедурата, изложена в пример 63, при съответно заместване на реагентите, от 1-(3,4-метилendioксифенил)-2-бензил-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (0.381 g, 0.719 mmol) се получава безцветен твърд продукт. Трябва да се отбележи, че за да се осигури максимално образуване на утайка, двете течни реакционни смеси се оставят при стайна температура 48 h вместо една нощ.

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

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) делта 5.09 (d, J=14 Hz, 1H), 5.46 (d, J=14 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.33 (d, J=8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=4 Hz, 1H), 7.60 (m, J=8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=5 Hz, 2H), 8.16 (d, J=4 Hz, 3H), 11.55 (s, 1H).

Пример 65

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[4-(4-ме-

токсифенил)тиазол-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин

А. 1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[3-(флуоренилметилоксикарбонил)тиокарбамоил]-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин

Смес 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (2.66 g, 9.08 mmol) (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и Fmoc-изотиоцианат (2.82 g, 10.14 mmol) се разтваря в сух дихлорометан (50 ml). Сместа се бърка 16 h при стайна температура и след това се концентрира под вакуум. Пречиства се чрез флаш хроматография (0-10% метанол в дихлорометан) и се получава защитен тиокарбамид като светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 574 (MH⁺)

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

В. 1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-(тиокарбамоил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин

Разтвор на защитен тиокарбамид от част А (4.78 g, 8.33 mmol) и 20% (об/об) пиперидин в метанол се нагрява на обратен хладник 5 h. Сместа се концентрира под вакуум, получава се суров остатък, който се пречиства чрез флаш хроматография (силикагел, 0-10% метанол в дихлорометан) и се получава жълт твърд продукт.

МС (m/z): 352 (MH⁺)

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

С. 1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин

Към разтвор на тиокарбамид от част В (223 mg, 0.63 mmol) в смес диоксан:етанол, 1:1 (5 ml) се прибавя 4-метоксифенил-2'-бромоацетофенон (175 mg, 0.76 mmol) и триетиламин (0.40 ml). Сместа се нагрява 3 h при 70°C, охлажда се до стайна температура и се концентрира в ро-

тационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография (силикагел, 0-10% метанол в дихлорометан) и се получава безцветен твърд продукт.

МС (m/z): 482 (MН⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.86-2.3.07 (серия m, 2H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.91-4.02 (m, 1H), 5.99 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.80-7.11 (серия m, 8H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 10.93 (s, 1H).

Пример 66

1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[4-фенилтиазол-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1-бета-карболин

А. 1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[3-(флуоренилметилоксикарбонил)тиокарбамоил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Смес 1-(3,4-метилendioксифенил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (2.66 g, 9.08 mmol) (получен по метода, разкрит в WO 1997/043287, Интермедиат 7, стр. 24) и Fmoc-изотиоцианат (2.82 g, 10.14 mmol) се разтваря в сух дихлорометан (50 ml). Сместа се бърка 16 h при стайна температура и се концентрира под вакуум. Пречиства се чрез флаш хроматография (0-10% метанол в дихлорометан) и се получава защитен тиокарбамид като светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 574 (MН⁺)

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

В. 1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-(тиокарбамоил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Разтвор на защитен тиокарбамид от част А (4.78 g, 8.33 mmol) в 20% (об/об) пиперидин в метанол се нагрива на обратен хладник 5 h. Сместа се концентрира под вакуум като се получава суров остатък, който се пречиства чрез флаш хроматография (силикагел, 0-10% метанол в дихлорометан) и се получава жълт твърд продукт.

МС (m/z): 352 (MН⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.69-2.87 (серия m, 2H), 3.10-3.19 (m, 1H), 4.24 (br s, 1H), 6.00 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.87 (d,

J=8.0 Hz, 1H), 7.00-7.11 (серия m, 3H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.74 (brs, 3H), 11.06 (s, 1H)

С. 1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-[4-фенилтиазол-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

Към разтвор на тиокарбамид от част В (227 mg, 0.65 mmol) се прибавя бета-бромоацетофенон (159 mg, 0.80 mmol) и триетиламин (0.40 ml). Сместа се нагрива при 70°C 3 h, охлажда се до стайна температура и се концентрира в ротационен изпарител. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография (силикагел, 0-10 % метанол в дихлорометан) и се получава светложълт твърд продукт.

МС (m/z): 452 (MН⁺)

¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.87-2.3.06 (серия m, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 5.99 (d, J=3.3 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.81-7.11 (серия m, 5H), 7.25-7.69 (серия m, 6H), 7.89 (d, J=7.4 Hz, 2H), 10.95 (s, 1H).

Пример 67

3-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-3R-9H-пироло[3,4-b]хинолинон

А: [2-(1H-Индол-3-ил)-етил]-(1-нафтален-1-ил-етил)-амин, получен по метода, описан от Kawate, T.; Yamapaka, M.; Nakagawa, M. в Heterocycles, 1999, 50, 1033

В: R- и S-Диастереомери на 1-(2,3-дихидро-бензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтален-1-ил-етил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

[2-(1H-Индол-3-ил)-етил]-(1-нафтален-1-ил-етил)-амин (1.0 g, 3.18 mmol) и 2,3-дихидробензофуран-5-карбалдехид (2.356 g, 15.92 mmol) се разбърква в р-ксилен (20 ml) при 165°C 7 h. Към реакционната смес се прибавя силикагел (10 g) и хексан (200 ml). Реакционната смес се филтрува и безцветният филтрат се отстранява. Силикагелът се промива с етилацетат (100 ml).

Етилацетатът се изпарява, суровият концентрат се разтваря в малко количество дихлорометан и се нанася върху силикагелна колона. Елуира се с 5% етилацетат/хексан и се получават два диастереомера.

1-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтален-1-ил-етил)-2,3,4,9-тетрахидро-1S-1H-бета-карболин (нежелан диастереомер А) (R_f = 0.59 in 30% етилацетат/хексан) се получава като жълт твърд продукт.

¹H ЯМР 300 MHz (CDCl₃) делта 1.58-1.62

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

МС (m/z) MH^+ (445), MH^- (443).

1-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтаден-1-ил-етил)-2,3,4,9-тетрахидро-1R-1H-бета-карболин (желан диастереомер В) (R_f = 0.51 в 30% етилацетат/хексан) се получава като жълт твърд продукт.

1H ЯМР 300 MHz ($CDCl_3$) делта 1.58 (d, 3H, J=6.5 Hz), 2.65 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.05 (t, 2H, J=8.8 Hz), 3.15 (m, 1H), 4.51 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.65 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.20-7.50 (m, 5H), 7.68 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.21 (m, 1H)

МС (m/z) MH^+ (445), MH^- (443).

С: Превръщане на S-диастереомер в R-диастереомер

1-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтаден-1-ил-етил)-2,3,4,9-тетрахидро-1S-1H-бета-карболин (нежелан диастереомер А) (190 g, 0.428 mmol) се бърка една нощ в 1000 ml дихлорометан и трифлуорооцетна киселина (52 ml, 701 mol) при стайна температура. Към реакционната смес се добавя NaOH (35 g, 0.875 mol) във вода (100 ml). Реакционната смес се смесва добре и остава да стои 0,5 h. Образува се утайка, която се филтрува, твърдият продукт се промива с вода и се суши под вакуум и се получава твърд продукт.

1H ЯМР е идентичен с този на 1-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтаден-1-ил-етил)-2,3,4,9-тетрахидро-1R-1H-бета-карболин (желан диастереомер).

D: 3-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтаден-1-ил-етил)-1,2,3,4-тетрахидро-3R-9H-пироло[3,4-b]хинолинон

1-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтаден-1-ил-етил)-2,3,4,9-тетрахидро-1R-1H-бета-карболин (0.6469 g, 1.46 mmol) и калиев трет-бутоксид (0.279 g, 2.48 mmol) се разбърква в N,N' -диметилформамид (14 ml) при стайна температура. Кислород (газ) се барбутира в реакционната смес една нощ. Към реакционната смес се добавя HCl (2.48 ml, 1N във вода), след което етилацетат (50 ml) и вода (50 ml). Органичният слой се отделя и водният слой се екстрахира с етилацетат (50 ml) и дихлорометан (50 ml). Органичният слой се промива със со-

лен разтвор (3 x 50 ml) и суши над магнезиев сулфат. Полученият продукт се концентрира, пречиства със силикагел (2% метанол/дихлорометан) и се получава жълт твърд продукт.

1H ЯМР 300 MHz ($CDCl_3$) делта 1.65 (d, 3H, J=6.5 Hz), 3.05 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.01 (m, 2H), 4.51 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.68 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.88-7.89 (m, 12H), 8.25 (d, 10 1H)

МС (m/z) MH^+ (459), MH^- (457).

E: 3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-3R-9H-пироло[3,4-b]хинолинон

3-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-(1R-1-нафтаден-1-ил-етил)-1,2,3,4-тетрахидро-3R-9H-пироло[3,4-b]хинолинон (24 mg, 0.0524 mmol) се разтваря в 5 ml етанол. Към реакционната смес се прибавя 10% Pd/C (50 mg) и HCl (1.0 M в диетилов етер (0.05 ml, 0.05 ml)). Реакционната смес се бърка 3 h в атмосфера на водород при 35 psi и стайна температура. Катализаторът се филтрува през слой целит. Реакционната смес се концентрира, получава се суров продукт, който се пречиства чрез препаративна ТСХ (5% метанол/дихлорометан) и се получава основният продукт като жълтеникав твърд продукт.

1H ЯМР 300 MHz ($CDCl_3$) делта 13.23 (d, 2H, J=8.8 Hz), 4.59 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.78 (m, 2H), 0.32 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 8.32 (m, 1H).

МС (m/z) MH^+ (305), MH^- (303)

Пример 68

3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-(5-бромо-фуран-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-b]хинолин-9-он

Към разтвор на 5-бромо-2-фуранкарбонова киселина (2,1 g, 6.856 mmol) в тетраhydroфуран (20 ml) се прибавя оксалил хлорид (0.66 ml, 7.541 mmol). Прибавят се 2 капки N,N' -диметилформамид към реакционната смес и започва енергично отделяне на мехурчета CO. Прибавя се оксалил хлорид ($(COCl)_2$) (0.1 ml) и реакционната смес се бърка при стайна температура 10 min и при 90°C 10 min. Разтворителят и излишъкът $(COCl)_2$ се отстраняват под вакуум и се получава 5-бромо-фуран-2-карбонил хлорид като светложълт кристален твърд продукт.

Твърдият продукт 5-бромо-фуран-2-карбонил хлорид се разтваря в тетраhydroфуран (20

- ml). Прибавя се разтвор на 3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-9Н-пироло[3,4-*b*]хинолинон (2.1 g, 6.856 mmol) в тетра-хидрофуран (20 ml). Последователно се прибавят триетиламин (4.55 ml, 32.64 mmol) и *N,N'*-диметил-4-пиридинамин (DMAP) (40 mg, 0.327 mmol). Няколко капки *N,N'*-диметилформамид се прибавят към реакционната смес, за да се поддържа бистър разтвор. Реакционната смес се бърка при стайна температура 4 h, след което се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в трихлорометан (200 ml) и се промива с вода (3 x 200 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и се получава основният продукт като безцветен твърд продукт. Следващо пречистване не е необходимо.
- ¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 4.87 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.19 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.78 (m, 2H), 6.24-7.60 (m, 8H), 8.39 (d, 1H, J=8.3 Hz)
 MS (m/z): 479, 481 (MH⁺), 479, 477 (MH⁻)
 Примери 69 до 79
 Основна процедура
- 3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-(5-бромо-фуран-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (0.100 g, 0.2086 mmol) се бърка със смес на подходящо заместена борна киселина (0.2296 mmol, 1.1 esq), Pd(PPh₃)₄ (12.4 mg, 0.01043 mmol), K₂CO₃ (86.4 mg, 0.6258 mmol) в 1,4-диоксан (8 ml) и вода (2 ml) се дегазира под азот, след което се разбърква 1.5 h при 100°C. Суровата реакционна смес се нанася на препаративна ТСХ плака със силикагел, елуира се с 5% метанол/дихлорометан и се получава твърд продукт.
- Съединение № 110 (реагира с фенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.19 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.93 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.74-8.31 (m, 14H)
 MS (m/z): 477 (MH⁺), 475 (MH⁻)
- Съединение № 111 (реагира с 4-метилтиофенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.44 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.91 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.98 (s, 2H), 7.21-7.81 (m, 11H), 8.31 (d, 1H, J=9.0 Hz)
 MS (m/z): 523 (MH⁺), 521 (MH⁻)
- Съединение № 112 (реагира с 3-тиенилборна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.22 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.43 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.88 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.72-8.38 (m, 12H)
 MS (m/z): 483 (MH⁺), 481 (MH⁻)
- Съединение № 116 (реагира с 4-метилфенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 2.25 (s, 3H), 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.80 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.74-8.31 (m, 13H)
 MS (m/z): 491 (MH⁺), 489 (MH⁻)
- Съединение № 113 (реагира с 2-нитрофенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.25 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.42 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.88 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.68-8.66 (m, 13H)
 MS (m/z): 522 (MH⁺), 520 (MH⁻)
- Съединение № 117 (реагира с 2-тиенилборна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.19-5.42 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.74-8.35 (m, 11H)
 MS (m/z): 467 (MH⁺), 465 (MH⁻)
- Съединение № 118 (реагира с 3,4-метилендиоксифенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.19-5.42 (m, 2H), 5.93 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 6.74-8.31 (m, 12H)
 MS (m/z): 521 (MH⁺), 519 (MH⁻)
- Съединение № 119 (реагира с 4-цианофенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.21-5.42 (m, 2H), 5.70 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.60-8.51 (m, 13H)
 MS (m/z): 502 (MH⁺), 500 (MH⁻)
- Съединение № 120 (реагира с 4-хидроксиметилфенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 4.79 (s, 2H), 5.25 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.52 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.89 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.70-8.31 (m, 13H)
 MS (m/z): 507 (MH⁺), 505 (MH⁻)
- Съединение № 121 (реагира с 3-хидроксиметилфенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 4.79 (s, 2H), 5.21 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.48 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.89 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.62-8.31 (m, 13H)
 MS (m/z): 507 (MH⁺), 505 (MH⁻)
- Съединение № 122 (реагира с 4-диметиламинофенил борна киселина)
¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.21-5.50 (d, 1H, J=11.5 Hz), 5.90 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.64-8.31 (m, 13H)

МС (m/z): 520 (MН⁺), 518 (MН⁻)

Пример 80

3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-2-пиримидин-2-ил-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 123)

3-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-b]хинолин-9-он. HCl сол (0.15 g, 0.440 mmol) се разбърква с хлоропиримидин (60.5 mg, 0.528 mmol), KF (31 mg, 0.528 mmol) и DIEA (0.19 ml, 1.1 mmol) при 60°C 16 h. Реакционната смес се разрежда с вода (20 ml). Твърдият продукт се филтрува и суши под вакуум. С помощта на препаративна ТСХ върху силикагел се изолира основният продукт като жълт твърд продукт.

¹H ЯМР 300 MHz (CDCl₃) делта 3.10 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.52 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.92 (m, 2H), 6.15-8.45 (m, 10H), 9.81 (br, s, 1H)

МС (m/z) 383 (MН⁺), 381 (MН⁻).

Пример 81

3-Бензофуран-5-ил-2-(5-пиридин-2-ил-пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 126)

А: Бензофуран-5-карбалдехид се получава по метода, описан от Hiroya, K.; Hashimura, K.; Ogasawara, K. в *Heterocycles*, 1994, Vol. 38, No. 11, 2463-72

В: 1-Бензофуран-5-ил-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин се получава по метода, изложен в пример 12.

¹H ЯМР 300 MHz (CDCl₃) делта 2.68-2.95 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)

МС (m/z) MН⁺ (289), MН⁻ (287).

С: 1-Бензофуран-5-ил-2-(5-пиридин-2-ил-пиримидин-2-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин се получава по метода, изложен в пример 12.

¹H ЯМР 300 MHz (CDCl₃) делта 3.00 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.15-8.00 (m, 12H), 8.61 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.22 (s, 2H)

МС (m/z) MН⁺(444), MН⁻ (442).

Д: 1-(5-Бензофурил)-2,3,4,9-тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-2-пиримидинил]-1H-бета-карболин (30 mg, 0.06764 mmol) и калиев трет-бутоксид (12.9 mg, 0.115 mmol) се разбърква в N,N'-диметилформамаид (1 ml) в атмосфера на кислород (газ) 10 h при стайна температура. Чрез

препаративна ТСХ (5% метанол в дихлорометан) се получава основният продукт като жълт твърд продукт.

¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 5.15 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.82-8.98 (m, 15H)

МС (m/z) 458, (MН⁺), 456 (MН⁻).

Пример 82

3-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-[5-(1-окси-пиридин-2-ил)-пиримидин-2-ил]-1,2,3,4-тетрахидропироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 125)

2,3-Дихидро-5-бензофуранил)-1,2,3,4-тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-2-пиримидинил]-3R)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (4.5 mg, 0.010 mmol) и 3-хлоропероксибензоена киселина (mCPBA) (1.73 mg, 0.010 mmol) се разбърква в тетраhydroфуран (2 ml). Няколко капки N,N'-диметилформамаид се прибавят, за да остане разтворът бистър. Реакционната смес се бърка при стайна температура 80 h и след това при 60°C 8 h. Чрез препаративна ТСХ (10% метанол в дихлорометан) се получава основният продукт като безцветен твърд продукт, част от изходния продукт се регенерира.

¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 3.12 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.45 (t, 2H, J=8.8 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.21-8.99 (m, 11H)

МС (m/z) 458, (MН⁺), 456 (MН⁻).

Примери 83 до 86

1-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-[5-(2,3-Диметил-3H-имидазол-4-ил)-пиримидин-2-ил]-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин

2-(5-Бromo-2-пиримидинил)-1-(2,3-дихидро-5-бензофуранил)-2,3,4,9-тетрахидро-1H-бета-карболин (0.45 g, 1.00 mmol), 1,2-диметил-1H-имидазол (0.18 g, 1.87 mmol), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.05 mmol), PPh₃ (26 mg, 0.1 mmol) и калиев карбонат (0.28 g, 2 mmol) се разбърква 14 h в 3.5 ml N,N'-диметилформамаид при 140°C. Сместа се изсипва в 10% воден разтвор на NaOH (50 ml). Полученият разтвор се екстрахира с дихлорометан (3 x 50 ml) и суши над натриев сулфат. Чрез пречистване с препаративна ТСХ се получава основният продукт като жълт прах.

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

МС (m/z) 463 (MН⁺), 461 (MН⁻).

Следващите съединения са получени аналогично по процедурата, описана по-горе, и съ-

- ответен избор и заместване на подходящо заместени реагенти.
- 2-[5-(3-Бензил-2-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиримидин-2-ил]-1-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин
 МС (m/z) 539, (MН⁺), 537 (MН⁻).
- 3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-2-[5-(2,3-диметил-3Н-имидазол-4-ил)-пиримидинил-2-ил]-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 128)
- ¹Н ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 3.08 (t, 2H, J=9.5 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.42 (t, 2H, J=9.5 Hz), 5.02 (br, s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 8.35 (m, 3H)
- МС (m/z) 477, (MН⁺), 475 (MН⁻).
- 2-[5-(3-Бензил-2-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиримидин-2-ил]-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидропироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 127)
- ¹Н ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 1.90 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 3.12 (t, 2H, J=8.8 Hz), 4.48 (t, 2H, J=8.8 Hz), 5.12 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.61-8.85 (m, 15H)
- МС (m/z) MН⁺ (553), MН⁻ (551).
- Пример 87
- 3-(2,3-Дихидробензофуран-5-ил)-2-пиридин-2-ил-1,2,3,4-тетрахидропироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 129)
- 3-(2,3-Дихидро-5-бензофуранил)-1,2,3,4-тетрахидро-9Н-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он HCl (0.30 g, 0.88 mmol) и 2-бромо-пиридин (2 ml), Pd₂dba₃ (0.23 g, 0.25 mmol), (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) (0.47 g, 0.75 mmol) и натриев трет-бутоксид (0.66 g, 6.87 mmol) се разбърква в 1,4-диоксан (4 ml) при 90°C 1 h. Получената смес се концентрира и филтрува върху слой целит с дихлорометан. След пречистване с препаративна ТСХ (5% метанол/дихлорометан) се получава основният продукт като жълт твърд продукт.
- ¹Н ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 2.92 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.40 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.54 (d, 1H, J=22 Hz), 4.85 (d, 1H, J=22 Hz), 6.55 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=9.3 Hz)
- МС (m/z) 382, (MН⁺), 380 (MН⁻)
- Пример 88
- 3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-2-(4-имидазол-1-ил-фенил)-1,2,3,4-тетрахидропироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 133)
- 3-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-9Н-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (30.6 mg, 0.1 mmol), 1-(4-бромофенил)-1Н-имидазол (22.3 mg, 0.1 mmol), Pd₂dba₃ (4.6 mg, 0.005 mmol), бифенил-2-ил-ди-трет-бутил-фосфан (3.0 mg, 0.01 mmol) и натриев трет-бутоксид (14 mg, 0.14 mmol) се бъркат в 1,4-диоксан (0.6 ml) при 89°C 17 h. След пречистване чрез препаративна ТСХ (5% метанол/дихлорометан) се получава основният продукт като жълт прах.
- ¹Н ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 4.70 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.75-8.32 (m, 14H)
- МС (m/z) MН⁺(449), MН⁻ (447)
- Пример 89
- 2-[2,3']Бипиридинил-6'-ил-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидропироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (№ 134)
- А: 2-(5-Бромопиридин-2-ил)-1-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин
- 1-(2,3-Дихидро-5-бензофуранил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин (11.6 g, 40 mmol), 2,5-дибромопиридин (10.42 g, 44 mmol), Pd₂dba₃ (1.465 g, 1.6 mmol), dppp (1.32 g, 3.2 mmol) и натриев трет-бутоксид (5.38 g, 56 mmol) се бъркат 3 дни в 60 ml N,N'-диметилформаид при 80°C. Реакционната смес се филтрува през слой целит с дихлорометан. Реакционната смес се концентрира, суровата смес се нанася върху Фоу колона (110 g силикагел) и се елуира с етилацетат/хексан (3:7). Продуктът изкрystalизира. Концентрира се и след това се прекрystalизира из тетраhydroфуран, като се получават жълти кристали.
- ¹Н ЯМР 400 MHz (THF-d₄) делта 0.91 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.25 (t, 2H, J=9.5 Hz), 1.60 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.60 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.75 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5.02 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5.10-5.28 (m, 4H), 5.380 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)
- МС (m/z) 446, 448 (MН⁺), 444, 446 (MН⁻).
- В: 2-[2,3']Бипиридинил-6'-ил-1-(2,3-дихидро-бензофуран-5-ил)-2,3,4,9-тетрахидро-1Н-бета-карболин
- Продуктът от по-горния стадий А (0.4 g, 0.896 mmol), 2-трибутилстананил-пиридин (0.8 g, 2.17 mmol) и Pd(PPh₃)₄ (0.12 g, 0.104 mmol) се разбърква в 1,4-диоксан (5 ml) при 88°C 24

- h. Реакционната смес се филтрува през слой целит с дихлорометан и след това се концентрира до малък обем. Чрез препаративна ТСХ (етилацетат/хексан, 3:7 и след това с 5% метанол/дихлорометан) се получава жълт твърд продукт.
- ¹H ЯМР (CDCl₃) делта 2.82 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.53 (t, 2H, J=9.5 Hz), 6.71 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.85 (d, 1H, J=7.6 Hz)
- МС (m/z) 445, (MH⁺), 443 (MH⁻)
- С: 2-[2,3']Бипиридинил-6'-ил-3-(2,3-дихидро-бензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетраhydro-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 134)
- По процедурата, изложена в пример 19, при съответен избор и заместване на реагентите се получава основният твърд продукт.
- ¹H ЯМР 300 MHz (CDCl₃) делта 3.16 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.43 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.98-5.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.60-8.70 (15 H)
- МС (m/z) 459 (MH⁺), 457 (MH⁻)
- Пример 90
- 3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-2-[5-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин-2-ил]-1,2,3,4-тетраhydro-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 137)
- А: 2-Хлоро-5-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин
- 2-Хлоро-4-йодо-пиридин (0.239 g, 1 mmol), 1-метил-1Н-имидазол (0.41 g, 5 mmol), Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), PPh₃ (53 mg, 0.2 mmol) и CS₂CO₃ (0.326 g, 1 mmol) се бъркат в N,N'-диметилформаид (3 ml) при 120°C 6 h. След пречистване чрез препаративна ТСХ се получава продуктът като масло, съдържащо 1-метил-1Н-имидазол. Продуктът се използва в следващия стадий без допълнително пречистване.
- ¹H ЯМР (CDCl₃) делта 3.68 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H)
- МС (m/z) MH⁺ (194).
- В: 3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-2-[5-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин-2-ил]-1,2,3,4-тетраhydro-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 137)
- 3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетраhydro-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (0.127 g, 0.372 mmol), 2-хлоро-5-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин (0.06 g, 0.31 mmol), Pd(OAc)₂ (3.5 mg, 0.0155 mmol), бифенил-2-илдициклохексил-фосфан (5.43 mg, 0.0155 mmol)
- и натриев трет-бутоксид (0.104 g, 1.085 mmol) се разбърква в 1,4-диоксан (0.6 ml) при 90°C. След пречистване чрез препаративна ТСХ (5% метанол в дихлорометан) се получава жълт твърд продукт.
- ¹H ЯМР 300 MHz (CDCl₃) делта 3.12 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.20-8.55 (m, 10H)
- МС (m/z) MH⁺ (462), MH⁻ (460)
- Пример 91
- 2-[5-(3-Бензил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин-2-ил]-3-(2,3-дихидробензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетраhydro-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 138)
- А: 5-(3-Бензил-3Н-имидазол-4-ил)-2-хлоро-пиридин
- По процедурата, изложена в пример 90, Стадий А, при съответен избор и заместване на реагентите се получава твърдият продукт.
- ¹H ЯМР (CDCl₃) делта 5.15 (s, 2H), 6.86-8.30 (m, 10H)
- МС (m/z) MH⁺ (270).
- В: По процедурата, описана в пример 90, Стадий В, при съответен избор и заместване на реагентите се получава твърд продукт.
- ¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 3.12 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.10 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.45-8.54 (m, 12H)
- МС (m/z) MH⁺ (538), MH⁻ (536).
- Пример 92
- 3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-2-пиридин-2-ил-1,2,3,4-тетраhydro-пироло[3,4-b]хинолин-9-он (№ 136)
- 3-(2,3-Дихидро-5-бензофуранил)-1,2,3,4-тетраhydro-(3R)-9Н-пироло[3,4-b]хинолин-9-он HCl (0.0341 g, 0.1 mmol), 2-йодо-пиридин (0.0341 g, 0.2 mmol), Pd₂dba₃ (22.9 mg, 0.025 mmol), (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) (46.7 mg, 0.075 mmol) и натриев трет-бутоксид (58 mg, 0.6 mmol) се разбъркват 3 h в 1,4-диоксан (0.8 ml) при 50°C. След пречистване чрез препаративна ТСХ (5% метанол/дихлорометан) се получава жълт твърд продукт.
- ¹H ЯМР 300 MHz (CD₃OD) делта 2.92 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.40 (t, 2H, J=9.5 Hz), 4.54 (d, 1H, J=22 Hz), 4.85 (d, 1H, J=22 Hz), 6.55 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=9.3 Hz)
- МС (m/z) MH⁺ (382), MH⁻ (380)
- BETX: Chiral OD, метанол, 25°C, τ=5.201 min.

Пример 93

3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-2-[5-(3Н-имидазол-4-ил)-пиридин-2-ил]-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он

Разтвор на 2-[5-(3-бензил-3Н-имидазол-4-ил)-пиридин-2-ил]-3-(2,3-дихидро-бензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он (0.005 mmol, 1 eq), получен както в пример 91 и *p*-толуолсулфонил хидразид (0.25 mmol, 50 eq) в метанол (3 ml) при около 80°C се прибавя при разбъркване към разтвор на натриев ацетат (0.5 mmol, 100 eq) във вода (2 ml) в продължение на около 2 h. Сместа се бърка още около 3 h при около 80°C, след което се охлажда до около 25°C и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в дихлорометан (20 ml), промива с наситен воден разтвор на NaCl (10 ml), суши (натриев сулфат) и концентрира, като се получава основният продукт.

Пример 94

3-(2,3-Дихидро-бензофуран-5-ил)-2-[5-(2-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиримидин-2-ил]-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он

По процедурата, описана в пример 93, от 2-[5-(3-бензил-2-метил-3Н-имидазол-4-ил)-пиримидин-2-ил]-3-(2,3-дихидро-бензофуран-5-ил)-1,2,3,4-тетрахидро-пироло[3,4-*b*]хинолин-9-он, получен както в пример 86, се получава основното съединение.

Пример 95

Ин витро тест

Определяне на циклена нуклеотидна фосфодиестераза (PDE)

Изолране на PDEV

PDEV се изолира от заешки и човешки тъкани съгласно протокол, описан от Boolell и сътр. с малки модификации (Boolell, M., Allen, M. J., Ballard, S. A., Ge[o]-Attee, S., Muirhead, G. J., Naylor, A. M., Osterloh, I. H., Gingell, C, International Journal of Impotence Research 1996 8, 47-52).

Накратко, заешки и човешки тъкани се хомогенизират в ледено студен буферен разтвор, съдържащ 20 mM HEPES (pH 7.2), 0.25M захароза, 1 mM EDTA и 1 mM фенолметилсулфонил флуорид (PMSF). Хомогенатите се центрофугират 60 min при 100,000 g при 4°C. Супернатантът се филтрува през 0.2 microM филтър и се нанася върху колона с анионнообменна смола Pharmacia Mono Q (1 ml обем на пълнежа),

еквилибрирана с 20 mM HEPES, 1 mM EDTA и 0.5 mM PMSF. След промиване на несвързаните протеини, ензимите се елуират при линеен градиент на 100-600 mM NaCl в същия буфер (общо 35 до 50 ml в зависимост от тъканта). Ензимите на скелетния мускул, кавернозното тяло, ретината, сърцето и тромбоцитите се елуират съответно с 35, 40, 45 и 50 ml, при скорост на потока в колоната 1 ml/min, като се събират фракции по 1 ml. Фракциите с различни PDE активности се събират поотделно и се използват в следващите стадии.

Определяне на инхибирането на PDEV

Анализът на PDE се провежда, както е описано от Thompson и Appleman в Biochemistry 1971 10, 311-316, с малки модификации, които са отбелязани по-долу.

Тестът е адаптиран за плака с 96 кладенчета. Ензимът се определя в 5 mM MgCl₂, 15 mM Трис HCl (pH 7.4), 0.5 mg/ml волски сыврумен албумин, 1 microM cGMP или cAMP, 0.1 microCi [³H]-cGMP 4 или [³H]-cAMP и 2-10 microI елуиране на колоната. Тотален обем на анализа - 100 microI. Реакционната смес се инкубира 30 min при 30°C. Реакцията се прекъсва чрез варене в продължение на 1 min, след което сместа се охлажда върху лед. Получените [³H] 5'-мононуклеотиди по-нататък се превръщат в незаредени [³H]-нуклеозиди като се прибавя 25 microI 1 mg/ml змийска отрова (Ophiophagus hannah) и се инкубира 10 min при 30°C. Реакцията се прекъсва с 1 ml Bio-Rad AG1-X2 суспензия на смолата (1:3). Всички заредени нуклеотиди се свързват със смолата, а незаредените [³H]-нуклеозиди остават в супернатанта след центрофугиране. Аликвотна част (200 microI) се измерва с течен сцинтилационен брояч. PDE активността се изразява като pmol хидролизат на циклен нуклеотид / min/ml ензимен препарат.

Изследванията на инхибиторите се провеждат в буфер с крайна концентрация 10% DMSO. При тези условия хидролизата на продукта нараства линейно с времето и ензимната концентрация.

Пример 96

Ин витро определяне на K_i за инхибитори на фосфодиестераза

Анализът е адаптиран за плака с 96 кладенчета. Фосфодиестеразата се определя в 5 mM

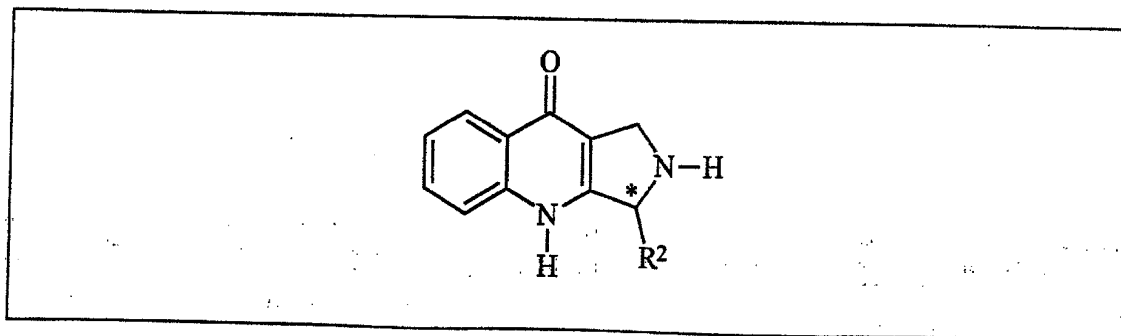
MgCl₂, 15 mM Трис HCl (pH 7.4), 0.5 mg/ml волски серумен албумин, 30 nM ³H-сGMP и изпитваното съединение при различни концентрации. Използваното количество ензим за всяка реакция е съобразено за по-малко от 15% превръщане на началния субстрат по време на анализа. При всички измервания, изпитваното съединение се разтваря и разрежда в 100% DMSO (в анализа се използва 2% DMSO). Тотален обем за анализ: 100 µl. Реакционната смес се инкубира 90 min при 30°C. Реакцията се спира чрез варене в продължение на 1 min, след което веднага се охлажда на ледена баня. Във всяко кладенче се прибавят по 25 µl 1 mg/ml змийска отрова (*Ophiophagus hannah*) и реакционната смес се инкубира 10 min при 30°C. Реакцията се спира чрез прибавяне на 1 ml Bio-Rad AG1-X2 суспензия на смолата (1:3). Аликвотна част от 200 µl се измерва чрез течен сцинтилационен брояч.

% Инхибиране за максимално превръщане на субстрата (спрямо ензима в отсъствие на

инхибитор) се изчислява за всяка концентрация на изпитваното съединение. С помощта на GraphPad Prism's нелинеен регресионен анализ (сигмоиден отговор на дозата) се определя IC₅₀ като графично се нанася % инхибиране към log на концентрацията на изпитваното съединение. При концентрация на субстрата << K_m на ензима (K_m = концентрация на субстрата, при която се постига половината от максималната активност на ензима), K_i е еквивалент на IC₅₀ стойността.

По описаните в изобретението процедури са получени съединенията, дадени в Таблицы 1-6. PDEV инхибиторната активност на съединенията в долните таблици е представена или като IC₅₀ (µM), % инхибиране при дадена концентрация на изпитваното съединение или като K_i стойност. Освен където има друго обозначение, активността на PDEV инхибиторите е определена, като е използвана човешка тъкан. Съкращението "стерео" се отнася за стереоконфигурация, съкращението "Rac" означава рацемична смес.

ТАБЛИЦА 1



С-е №	R ²	Сtereo	IC ₅₀ (nM)
4	3,4-метилendioксифенил	Rac	664
12	3,4-диметоксифенил	Rac	549 ^a
17	5-(2,3-дихидробензофурил)	Rac	65% инх. акт. 10 μM
48	3,4-метилendioксифенил	R	

ТАБЛИЦА 2

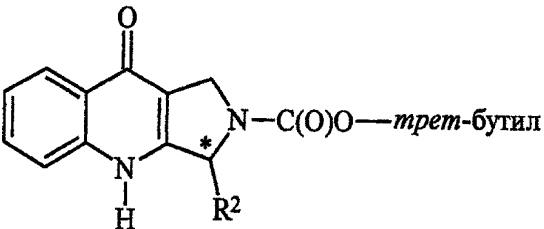
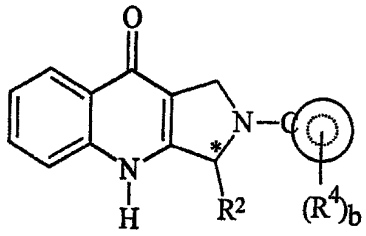

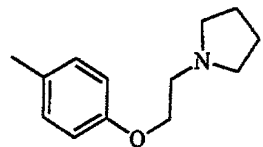
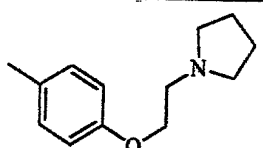
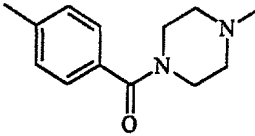
			
С-е №	R ²	Сtereo	IC ₅₀ (nM)
3	3,4-метилendioксифенил	Rac	340 ^a

ТАБЛИЦА 3


					
С-е №	R ²	Сtereo		R ⁴	IC ₅₀ (nM)
1	3,4-метилendioксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-(3,4-диметоксифенил)	0.165
2	3,4-метилendioксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-(4-метоксифенил)	0.191
7	3,4-метилendioксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-(4-метилфенил)	0.325

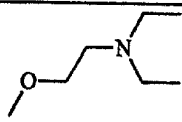
	диоксифенил				
11	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиримидинил	отсъства	3.73
35	3,4-метилен-диоксифенил	S	2-пиримидинил	5-(3,4-диметокси-фенил)	1.42 ^a
36	3,4-метилен-диоксифенил	R	2-пиримидинил	5-(3,4-диметокси-фенил)	0.075
55	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-бромо	4.48
56	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-(3-пиридинил)	1.24
57	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-(4-пиридинил)	0.84
15	3,4-метокси-фенил	Rac	2-пиримидинил	5-(3,4-диметокси-фенил)	1156
39	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-(4-диметокси-фенил)	0.47
66	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	R	2-пиримидинил	5-(4-метокси-фенил)	0.19
42	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-(4-хидрокси-фенил)	1.06
51	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил		1.70 ^a
52	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил		0.40 ^a
61	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-(2-пиридинил)	1.03
65	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	R	2-пиримидинил	5-(2-пиридинил)	0.23
70	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-(3-пиридинил)	2.10
73	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	R	2-пиримидинил	5-(4-метокси-фенил)	0.170
74	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-бромо	1.90
76	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	R	2-пиримидинил	5-(2-пиридинил)	0.230
81	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	R	2-пиримидинил	5-(3,4-диметокси-фенил)	0.230

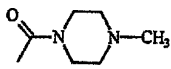
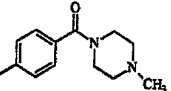
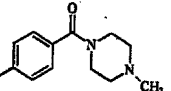
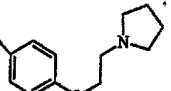
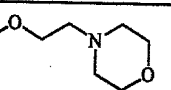
84	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	S	2-пиримидинил	5-(4-метокси-фенил)	2.42
85	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиримидинил		0.90
91	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-тиазолил	3-(4-метокси-фенил)	0.410
96	3,4-дихидро-бензо-[1,4]-диоксин-6-ил	Rac	2-пиримидинил	5-(4-метокси-фенил)	0.520
99	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-(4-пиридинил)	0.840
100	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиримидинил	5-(3-пиридинил)	0.520
114	5-гнданил	Rac	2-пиримидинил	5-(3,4-метилен-диоксифенил)	1.14
123	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	отсъства	12.8
124	3-тиенил	Rac	2-пиримидинил	5-(3,4-диметокси-фенил)	4.132
125	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	N-оксо-2-пиридинил	$K_i = 0.144$
126	5-бензофурил	Rac	2-пиримидинил	5-(2-пиридинил)	$K_i = 0.138$
127	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-(1-бензил-2-метил-имидазолил)	$K_i = 0.140$
128	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-(1,2-диметилимидазолил)	$K_i = 0.300$
129	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиридинил	отсъства	$K_i = 0.650$
130	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиримидинил	5-бромо	1.9
131	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиридинил	5-бромо	$K_i = 1.55$
132	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	2-пиридинил	отсъства	
133	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	фенил	4-(1-имидазолил)	$K_i = 1.75$
134	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	2-пиридинил	5-(2-пиридинил)	$K_i = 1.10$
136	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	R	2-пиридинил	отсъства	$K_i = 0.18$
137	5-(2,3-дихидро	Rac	2-пиридинил	5-(5-(1-метил)-	

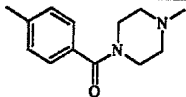
	бензофурил)			имидазолил)	
138	5-(2,3-дихидро бензофурил)	Rac	2-пиридинил	5-(5-(1-бензил)- имидазолил)	

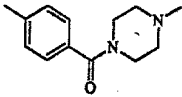
ТАБЛИЦА 4

С-е №	R ²	Стеро	Y		R ⁴	IC ₅₀ (нМ)
5	3,4-метилен диоксифенил	Rac	CH ₂	4-пири- динил	отсъства	688
6	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O) CH=CH	фенил	4-метокси карбонил	0.507
8	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O) CH=CH	фенил	4-карбокси	0.828
9	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-бензо(b) фурил	6-хидрокси	0.460
13	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(3-три- флуоро- метилфенил)	0.227
16	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-нитро- фенил)	0.390
18	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(S)	1-имида- золил	отсъства	54% инх. акт.

						10 μ M
19	3,4-метилен диоксифенил	Rac	CH ₂	фенил	отсъства	234
21	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-метокси- фенил)	1.93
22	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4- хидрокси- фенил)	0.86
23	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-формил- фенил)	1.76
24	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-метокси- карбонил- фенил)	1.21
25	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	3-пириди- нил	2-хидрокси	1.57
26	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-амино- фенил)	1.92
27	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)-O- CH ₂	фенил	отсъства	3.40 ^a
28	3,4-метилен диоксифенил	S	CH ₂	фенил	отсъства	6881 ^a
29	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-карбок- сифенил)	1.05
30	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-бромо	5.20 ^a
31	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)- CH ₂ -CH ₂	фенил	4-метокси карбонил	11.20
32	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-бензо(b) фурил		3.40
33	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)- CH ₂ -CH ₂	фенил	4-карбокси	3.40

34	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)- CH ₂ -CH ₂	фенил		59.50 ^a
37	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)O- CH ₂	4-пириди- нил	отсъства	5.72
44	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил		1.58
69	3,4-метилен диоксифенил	R	C(O)	2-фурил		0.32
45	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил		1.33
47	3,4-метилен диоксифенил	R	CH ₂	фенил	отсъства	
49	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-бензо(b) фурил		1.127 ^a
50	3,4-метилен диоксифенил	R	C(O)	2-фурил	5-(3- трифлуоро метилфенил)	0.61 ^a
54	3,4-метилен диоксифенил	Rac	CH ₂	фенил	отсъства	234
58	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4- хидрокси- фенил)	0.86
59	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(3- трифлуороме тилфенил)	0.66
20	5-(2,3- дихидро- бензофурил)	Rac	C(O)- CH=CH	фенил	4-метокси карбонил	0.530
53	5-(2,3- дихидро- бензофурил)	Rac	C(O)O- CH ₂	4-пириди- нил	отсъства	5.340 ^a

60	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	CH ₂	фенил	отсъства	
75	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	фенил	отсъства	51.51
77	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	R	CH ₂	фенил	отсъства	62.67
79	3,4-метилен диоксифенил	R	C(O)O-CH ₂	4-пиридинил	отсъства	34.78
80	3,4-метилен диоксифенил	S	C(O)O-CH ₂	4-пиридинил	отсъства	2.710
82	3,4-метилен диоксифенил	R	C(O)	2-фурил		0.320
86	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	C(O)O-CH ₂	фенил	4-карбокси	3.310
87	3,4-метилен дихидро-диоксифенил	Rac	C(O)O-CH ₂	фенил	4-карбокси	1.560
88	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-бензофурил	6-бензилокси	1.430
92	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	C(O)O-CH ₂	фенил	4-метокси-карбонил	2.880
97	3,4-метилен-диоксифенил	Rac	C(O)O-CH ₂	фенил	отсъства	2.120
98	5-(2,3-дихидро-бензофурил)	Rac	C(O)	2-бензофурил	отсъства	1.020
101	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)-циклопропил	фенил	отсъства	2.90

102	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)CH ₂	3-пириди- нил	отсъства	95.10
103	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)- CH=CH	фенил	отсъства	0.540
104	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)O- CH ₂	4-пириди- нил	отсъства	87.050
106	5-(2,3- дихидро- бензофурил)	Rac	C(O)	2-фурил		1.30
107	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)- NH-CH ₂	4- пиридинил	отсъства	40.550
110	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-фенил	0.755
111	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-метил тиофенил)	0.952
112	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(3-тиенил)	0.699
113	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(3-нитро- фенил)	0.812
115	5-(2,3- дихидро- бензофурил)	Rac	C(O)	2-имид- азолил	отсъства	14.3
116	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-метил фенил)	4.01
117	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(2-фурил)	4.75
118	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(3,4- метилен- диоксифенил)	1.97
119	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4-циано- фенил)	1.19
120	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4- хидрокси	1.22

					метилфенил)	
121	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(3- гидрокси- метил- фенил)	0.56
122	3,4-метилен диоксифенил	Rac	C(O)	2-фурил	5-(4- диметил- аминофенил)	2.05
135	5-(2,3- дихидро- бензофурил)	R	C(O)	S-2-окси- бицикло [2.2.1] хептанил	3-оксо-4,7,7- триметил	K _i = 13.9
139	5-(2,3- дихидро- бензофурил)	R	C(O)	R-2-окси- бицикло [2.2.1] хептанил	3-оксо-4,7,7- триметил	

ТАБЛИЦА 5

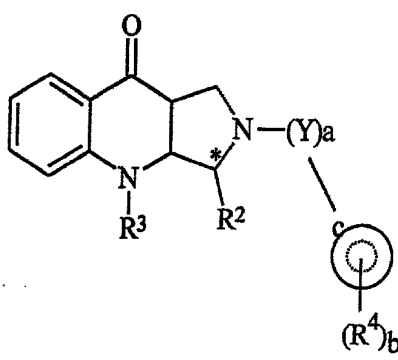

 <p style="text-align: center;">(като рацемат)</p>						
С-е №	R ²	Y	R ³		R ⁴	IC ₅₀ (nM)
63	3,4-метилен диоксифенил	C(O)- CH=CH	метил	фенил	4-метокси карбонил	511 ^a

ТАБЛИЦА 6

(като рацемат)						
С-е №	R ²	Y	R ³		R ⁴	IC ₅₀ (nM)
64	3,4-метилен диоксифенил	C(O)-CH=CH	метил	фенил	4-метокси карбонил	113 ^a

^a При теста на съединенията е използвана заешка тъкан

^a При теста на съединенията е използвана заешка тъкан

Пример 97

Ин виво тест

По процедурата, описана от Carter и сътр.

(Carter, A. J., Ballard, S. A., Naylor, A. M.) в Journal of Urology 1998, 160, 242-246, съединенията в Таблица 7 са изпитани за ин виво активност. Получените резултати са дадени в същата таблица.

ТАБЛИЦА 7

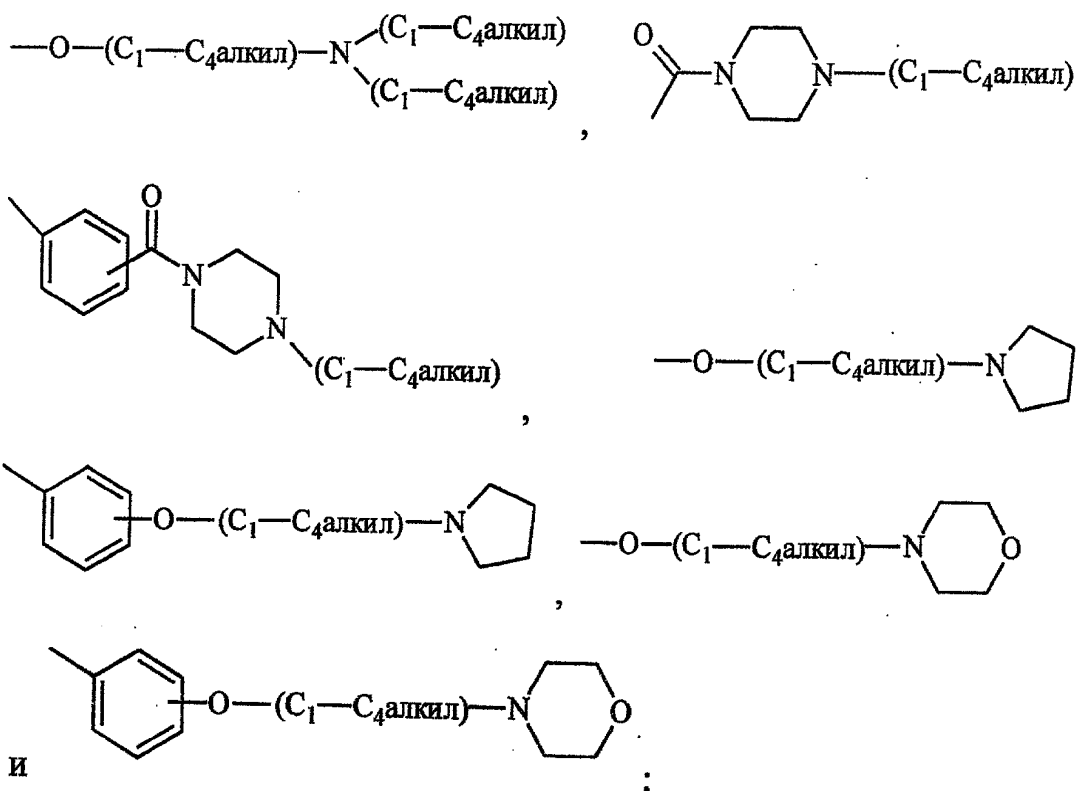
С-е №	Ефективност
36	активно
37	активно
65	активно
66	активно

Пример 98

В конкретно изпълнение за перорален състав, 100 mg от съединението в пример 21 се формулира с достатъчно фини частички лактоза, за да се получи тотално количество 580 до 590 mg, за изпълване на твърда капсула с размер 0.

45

Докато в предишните спецификации са изложени принципите на настоящето изобретение, то примерите илюстрират практическото използване на изобретението и съответните вариации, адаптации и/или модификации, включени в обсега на следващите претенции и техни еквиваленти.



И

където всеки R^D е независимо избран от халоген, хидрокси, карбокси, оксо, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкилтио, хидроксиC₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкилоксикарбонил, C₁-C₄ алкилкарбонил, трифлуорометил, трифлуорометокси, NH₂, NHR^A, N(R^A)₂, C(O)N(R^A)₂, SO₂N(R^A)₂, ацетиламино, нитро, циано, формил, C₁-C₆ алкилсулфонил, карбокси C₁-C₆ алкил и аракил; с е цяло число от 0 до 4;

R^E е независимо избран от групата, съдържаща халоген, нитро, хидрокси, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, -NH₂, -NHR^A, -N(R^A)₂, -OR^A, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^A, -C(O)N(R^A)₂, -NHC(O)R^A, -SO₂NHR^A, -SO₂N(R^A)₂, където R^A е както е дефинирано по-горе, фенил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^B), хетероарил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^B) и хетероциклоалкил (евентуално заместен с един до три заместители независимо избрани от R^B);

а е цяло число от 0 до 1;

Y се избира от групата, съдържаща C₁-C₆ алкил, -C(O)-, -C₁-C₆ алкилкарбонил-, -(C₂-C₆ алкенил)карбонил-, -(C₂-C₆ алкинил)карбонил-, -карбонил(C₂-C₆ алкил)-, -карбонил(C₂-C₆ алкенил)-, -C(O)O-(C₁-C₆ алкил)-, -C(S)-, -SO₂-, -(C₁-C₆ алкил)сулфонил-, -сулфонил(C₁-C₆ алкил)-, -C(O)NH-, -C(O)NH-(C₁-C₆ алкил)-,

C(O)(C₃-C₇ циклоалкил)- и -(C₃-C₇ циклоалкил)-C(O)-;



е избран от групата, съдържаща фенил,



се избира от групата, включваща арил,

хетероарил, циклоалкил и хетероциклоалкил;

при условие, че където R¹ е водород, R³ е

водород, b е 0, с е 0, а е 1, Y е -CH₂-,



е фенил и е фенил, където R² не е

триметоксифенил;

и техни фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение съгласно претенция 1, където

R¹ е водород;

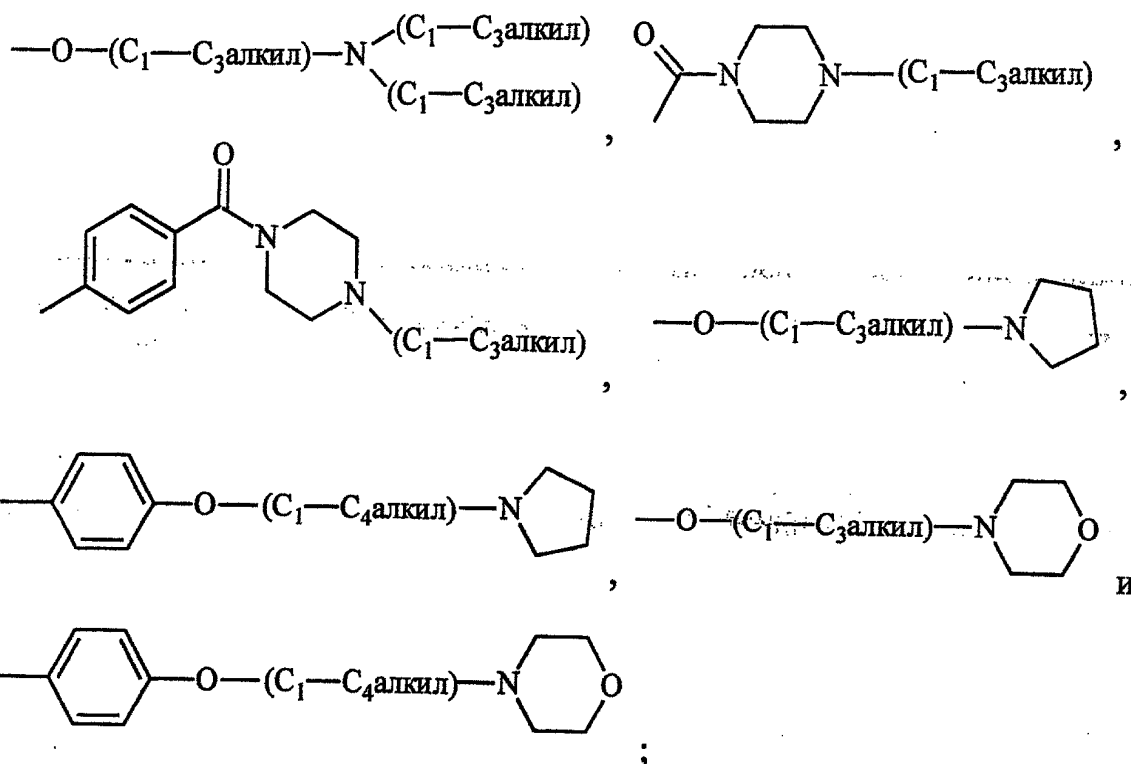
R² се избира от групата, включваща фенил (евентуално заместен с един до два заместители, избрани от халоген, нитро, циано, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ алкокси, трифлуорометил, трифлуорометокси, NH₂, NH(C₁-C₃ алкил) или N(C₁-C₃ алкил)₂), хетероарил и хетероциклоалкил;

R³ се избира от групата, включваща H и C₁-C₄ алкил;

b е цяло число от 0 до 4;

R⁴ се избира от групата, включваща халоген, хидрокси, карбокси, оксо, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкоксикарбонил, фенил (където фенилът може да е евентуално заместен с един до два заместители, избрани от хидрокси, карбокси, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкилтио, хидроксиC₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкоксиоксикарбонил, C(O)N(R^A)₂, трифлуоро-

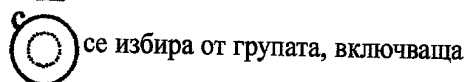
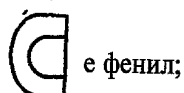
метил, трифлуорометокси, amino, (C₁-C₄ алкил) amino, ди(C₁-C₄ алкил) amino, нитро, циано или формил), O-аралкил, хетероарил (където хетероарилът може евентуално да е заместен с един до два заместители, избрани от хидрокси, карбокси, оксо, C₁-C₃ алкил, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкоксикарбонил, C(O)N(R^A)₂, трифлуорометил, трифлуорометокси, amino, нитро, C₁-C₃ алкилкарбонил или C₁-C₄ аралкил), хетероциклоалкил,



c е 0;

a е цяло число от 0 до 1;

Y се избира от групата, включваща -C₁-C₄ алкил-, -C(S)-, -C(O)-, -C(O)O-(C₁-C₄ алкил)-, -C(O)-(C₁-C₄ алкил)-, -C(O)-(C₂-C₄ алкенил)-, C(O)-(C₃-C₇ циклоалкил)- и -C(O)NH-(C₁-C₃ алкил)-;



фенил, хетероарил и хетероциклоалкил;

и техни фармацевтично приемливи соли.

3. Съединение съгласно претенция 2, където

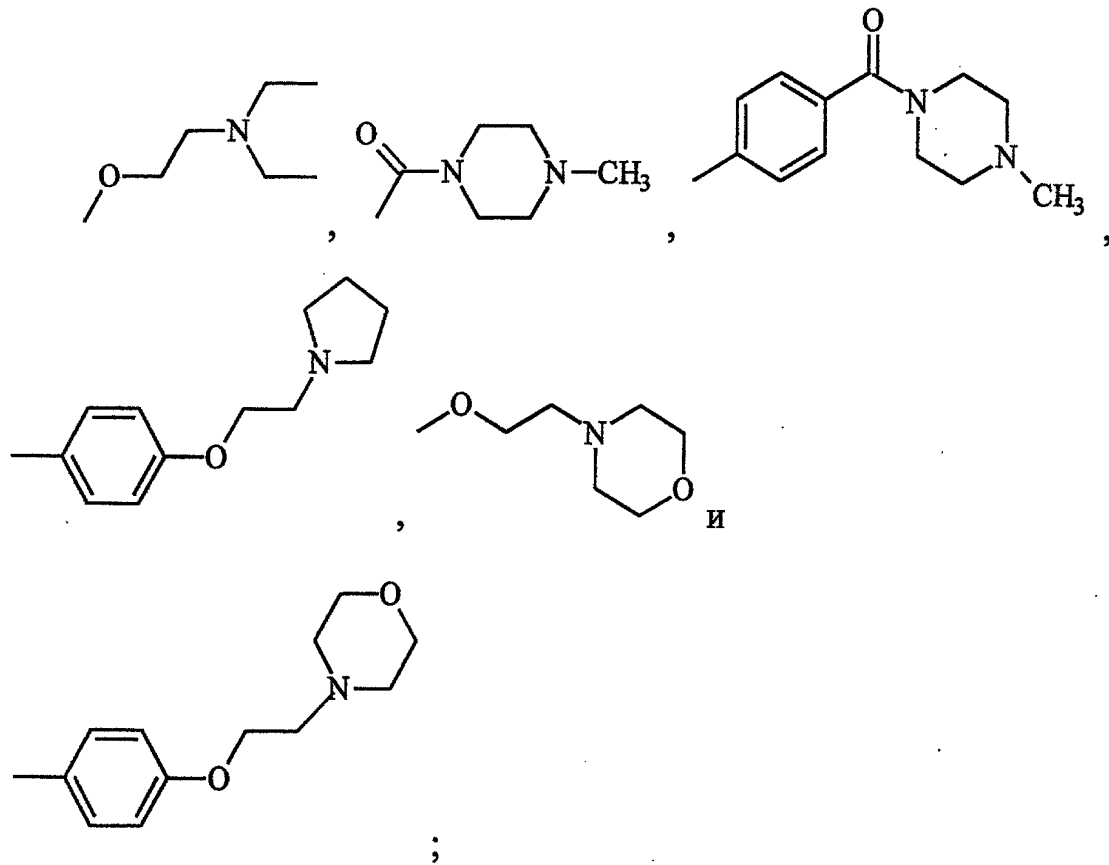
R² се избира от групата, включваща 3,4-метилendioксифенил, 3,4-диметоксифенил, 5-

(2,3-дихидробензофурил), 3,4-дихидробензо-
5 [1,4]-диоксин-6-ил, 5-бензофурил, 5-инданил и 3-тиенил;


R³ се избира от групата, включваща H и метил;

R⁴ се избира от групата, включваща бром, хидрокси, карбокси, оксо, метил, фенил, 4-хидроксифенил, 3-хидроксиметилфенил, 4-хидроксиметилфенил, 4-карбоксифенил, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-метоксикарбонил, 4-метоксикарбонилфенил, 3-трифлуорометилфенил, 4-цианофенил, 4-аминофенил, 4-диметиламинофенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 4-формилфенил, 4-метилтиофенил, бензилокси, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, N-окси-2-пиридинил, 3-тиенил, 2-фурил, 1-имидазолил, 5-(1-бензил-

2-метилимидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил), 5-(1-метилимидазолил), 5-(1-бензилимидазолил), 3,4-метилendioксифенил,



Y се избира от групата, включваща $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$ (107), $-\text{C}(\text{O})$ -циклопропил и $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$;

 се избира от групата, включваща фенил, 2-фурил, 2-бензо(b)фурил, 2-пиримидинил, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 2-тиазолил и 2-окса-бисцикло[2.2.1]хептанил;

и техни фармацевтично приемливи соли.

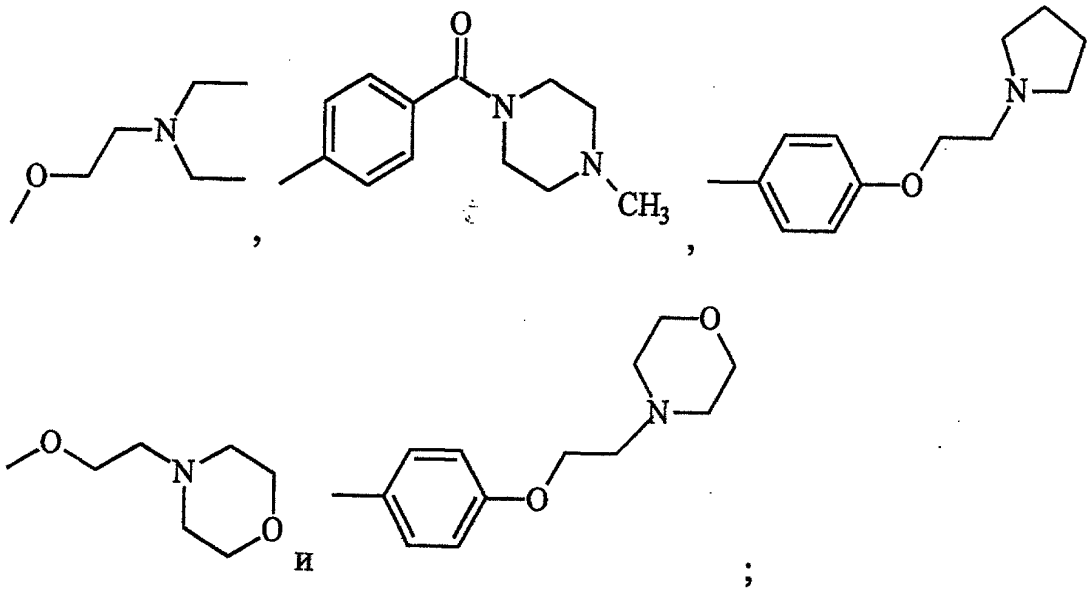
4. Съединение съгласно претенция 3, където

R^2 се избира от групата, включваща 3,4-метилendioксифенил, 5-(2,3-дихидробензофурил), 3,4-дихидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил, 3-тиенил, 5-инданил и 5-бензофурил;


R^3 е H;

b е цяло число от 0 до 1;

R^4 се избира от групата, включваща 5-бromo, 2-хидрокси, 6-хидрокси, 4-карбокси, фенил, 4-хидроксифенил, 3-хидроксиметилфенил, 4-хидроксиметилфенил, 4-карбоксифенил, 4-метилфенил, 4-метилтиофенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-метоксикарбонил, 4-метоксикарбонил фенил, 3-трифлуорометилфенил, 4-аминофенил, 4-диметиламинофенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 4-цианофенил, 4-формилфенил, бензилокси, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, 2-фурил, 3-тиенил, N-оксо-2-пиридинил, 1-имидазолил, 5-(1-бензил-2-метилимидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил), 3,4-метилendioксифенил,



Y се избира от групата, включваща -C(O)-, -C(O)O-CH₂-, -C(O)-CH₂CH₂-, -C(O)-CH=CH- и -C(O)-циклопропил;

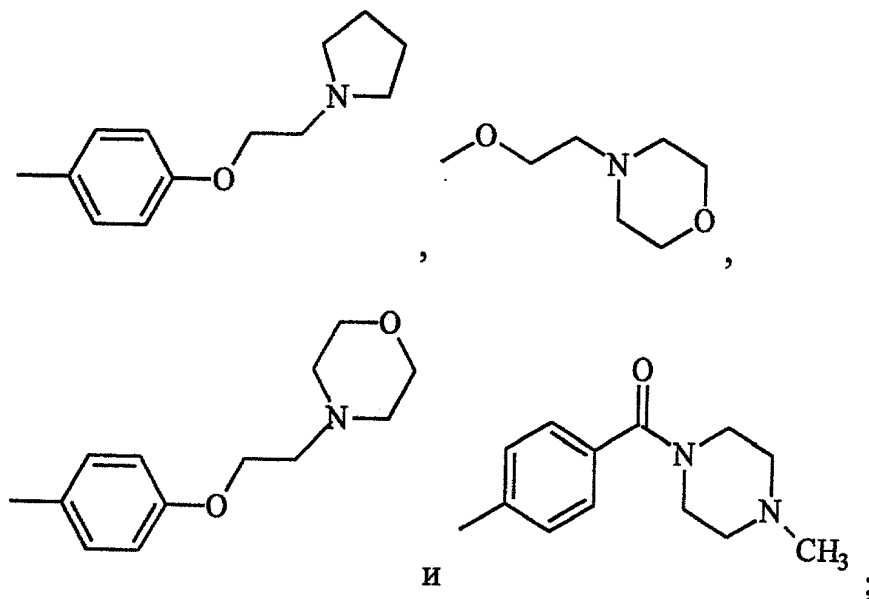
 се избира от групата, включваща фенил, 2-фурил, 2-бензо(b)фурил, 2-пиримидинил, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил и 2-тиазолил;

и техни фармацевтично приемливи соли.

5. Съединение съгласно претенция 4, където

R² се избира от групата, включваща 3,4-метилendioксифенил, 5-(2,3-дихидробензофурил), 3,4-дихидробензо-[1,4]-диоксин-6-ил, 3-тиенил, 5-инданил и 5-бензофурил;

R⁴ се избира от групата, включваща 5-бромо, 2-хидрокси, 6-хидрокси, 4-карбокси, фенил, 4-хидроксифенил, 3-хидрокси-метилфенил, 4-хидрокси-метилфенил, 4-карбокси-фенил, 4-метилфенил, 4-метилтиофенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-метоксикарбонил, 4-метоксикарбонилфенил, 3-трифлуорометилфенил, 4-аминофенил, 4-диметиламинофенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 4-цианофенил, 4-формилфенил, бензилокси, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, N-оксо-2-пиридинил, 3-тиенил, 2-фурил, 1-имидазолил, 5-(1-бензил-2-метил-имидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил), 3,4-метилendioксифенил,



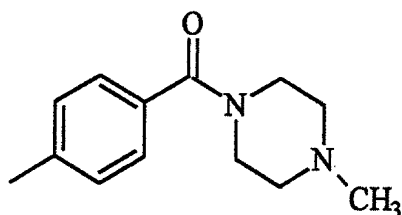
Y се избира от групата, включваща -C(O)-, -C(O)O-CH₂- и -C(O)-CH=CH-;

и техни фармацевтично приемливи соли.

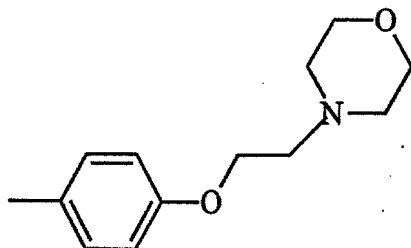
6. Съединение съгласно претенция 5, където

R⁴ се избира от групата, включваща 6-хидрокси, 4-карбокси, фенил, 4-хидроксифенил,

3-хидроксиметилфенил, 4-метилфенил, 4-метилтиофенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-метоксикарбонил, 3-трифлуорометилфенил, 3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 2-пиридинил, 3-пиридинил, 4-пиридинил, N-оксо-2-пиридинил, 3-тиенил, 5-(1-бензил-2-метилимидазолил), 5-(1,2-диметилимидазолил),



и



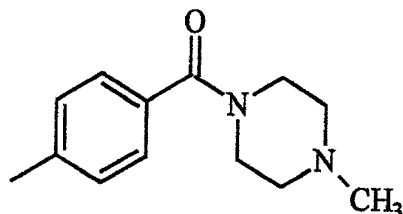
;

и техни фармацевтично приемливи соли.

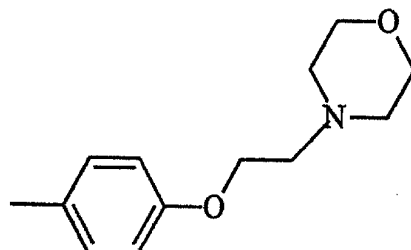
7. Съединение съгласно претенция 6, където

R² се избира от групата, включваща 3,4-метиленидиоксифенил и 5-(2,3-дихидробензофурил);

R⁴ се избира от групата, включваща хидрокси, 4-метилфенил, 4-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 4-метоксикарбонил, 3-трифлуорометилфенил, 4-нитрофенил, 2-пиридинил, 3-пиридинил,




и



;

Y се избира от групата, включваща -C(O)- и -C(O)O-CH₂-;

 се избира от групата, включваща 2-фурил, 2-бензо(б)фурил, 4-пиридинил, 2-пиримидинил и 2-тиазолил;

и техни фармацевтично приемливи соли.

8. Съединение съгласно претенция 7, избрано от групата, включваща:

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метиленидиоксифенил)-9Н-пироло-[3,4-б]хинолин-9-он;

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[(4-пиридинил)метилоксикарбонил]-3-(3,4-метиленидиоксифенил)-9Н-пироло-[3,4-б]хинолин-9-он;

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9Н-пироло-[3,4-б]хинолин-9-он;

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(4-метоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9Н-пироло-[3,4-б]хинолин-9-он;

1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метиленидиоксифенил)-2-(5-(4-(1-(4-метил)-пиперазинилкарбонил)-фенил)-фуроил)-9Н-пироло[3,4-б]хинолин-9-он;

1,2,3,4-Тетрахидро-2-[2,3'-бипиридин]-6'-ил-3-(2,3-дихидро-5-бензофуранил)-9Н-пироло[3,4-б]хинолин-9-он;

1,2,3,4-Тетрахидро-2-(2-пиридинил)-3-(2,3-дихидро-5-бензофуранил)-9Н-пироло[3,4-б]хинолин-9-он;

и техни фармацевтично приемливи соли.

9. Съединение съгласно претенция 8, избрано от групата, съдържаща:

R-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(3,4-диметоксифенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-метилени-

диоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он;

R-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[(4-пиридинил)-метилоксикарбонил]-3-(3,4-метилендиоксифенил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он;

R-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(2-пиридинил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9H-пироло-[3,4-b]-хинолин-9-он;

R-1,2,3,4-Тетрахидро-2-[5-(4-метокси-фенил)-пиримидин-2-ил]-3-(3,4-дихидробензофуранил)-9H-пироло-[3,4-b]хинолин-9-он;

R-1,2,3,4-Тетрахидро-3-(3,4-метилендиоксифенил)-2-(5-(4-(1-(4-метил)-пиперазинил-карбонил)-фенил)-фурил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он;

R-1,2,3,4-Тетрахидро-2-(2-пиридинил)-3-(2,3-дихидро-5-бензофуранил)-9H-пироло[3,4-b]хинолин-9-он;

и техни фармацевтично приемливи соли.

10. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтично приемлив носител и съединение съгласно претенция 1.

11. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че се получава чрез смесване на съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

12. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на сексуална дисфункция на пациент при необходимост.

13. Използване на съединение съгласно претенция 12, в което сексуалната дисфункция е сексуална дисфункция при мъже, дисфункция на ерекцията при мъже, импотентност, сексуална дисфункция при жени, дисфункция на сексуалната възбуда при жени, и сексуална дисфункция при жени, свързана с менструация и образуване на азотен оксид в тъканта на вагината и клитора.

14. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за увеличаване на концентрацията на cGMP в тъканта на пениса на пациенти мъже при необходимост.

15. Използване на съединение съгласно претенция 1 за получаване на лекарствено средство за лечение на състояние, избрано от групата, включваща дисфункция на ерекцията (ED) при мъже, импотентност, дисфункция на сексуалната възбуда при жени, сексуална дисфункция при жени, свързана с менструация и образуване на азотен оксид в тъканта на вагината и клитора, преждевременно раждане, дисменорея, кардиоваскуларни смущения, атеросклероза, артериални оклузивни смущения, тромбоза, коронарна остатъчна стеноза, ангина пекторис, инфаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, исхемични сърдечни смущения, хипертензия, белодробна хипертензия, астма, интермитиращо накуцване и диабетни усложнения при пациенти, при необходимост.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Пор. № 65962

Тираж: 40 ВК