(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 599 054**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	***A61P 15/10***	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01)	***A61P 25/00***	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	***A61P 25/28***	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		
A61P 11/16	(2006.01)		
A61P 13/02	(2006.01)		
A61P 13/08	(2006.01)		
A61P 13/10	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007** **E 14184461 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2848620**

(54) Título: **Derivados de quinoxalina**

(30) Prioridad:

13.12.2006 JP 2006336215

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2017

(73) Titular/es:

ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, Shibaura 2-chome
Minato-ku, Tokyo 108-8532, JP

(72) Inventor/es:

OKADA, MAKOTO;
SATO, SHUICHIRO;
KAWADE, KENJI;
GOTANDA, KOTARO;
SHINBO, ATSUSHI;
NAKANO, YOUICHI y
KOBAYASHI, HIDEO

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 599 054 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinoxalina

Campo técnico

Esta invención se refiere a nuevos derivados de quinoxalina y a sus sales, que presentan actividad inhibidora de la fosfodiesterasa tipo 9 (PDE9) y son útiles como agentes de tratamiento de la disuria y similares.

Técnica anterior

La disuria puede dividirse en gran medida en trastornos de evacuación debidos a la incapacidad de orinar con suficiente fuerza en el momento de evacuar la vejiga y trastornos de llenado de la vejiga debidos a la incapacidad para retener la orina durante el tiempo de llenado. Actualmente, el bloqueante α_1 se utiliza frecuentemente para el tratamiento del trastorno de evacuación y el agente anticolinérgico, para el tratamiento de trastornos de llenado de la vejiga. Estos fármacos, sin embargo, adolecen de defectos tales como efecto terapéutico insuficiente a largo plazo o reducción de la calidad de vida (CDV) provocada por efectos secundarios, y se demanda desarrollo de fármacos con nuevos mecanismos de actividad diferentes del enfoque convencional, por ejemplo, fármacos que utilizan la actividad de apertura del canal de potasio, actividad inhibidora de degradación de guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP).

La cGMP desempeña una función importante en episodios celulares muy diversos tales como la relajación de los músculos lisos, el control de las funciones de la memoria y el aprendizaje, la fotorreacción de la retina, la proliferación celular, la reacción inmunológica y similares. En las células normales, la síntesis de cGMP por el sistema monóxido de nitrógeno·(NO)·cGMP y la degradación de cGMP por el sistema PDE son mantenidas en niveles equilibrados. Mientras que, en las células en varios estados de trastorno, la función del sistema NO-cGMP se reduce a producir bajo el nivel de síntesis de cGMP en las células, mientras que el nivel de degradación de cGMP está inalterado. Por consiguiente, la concentración de cGMP en las células afectadas se vuelve baja. Cabe esperar, por consiguiente, que la prevención de la degradación de cGMP en las células para compensar la reducción en la concentración de cGMP intracelular sería útil para tratar o prevenir las enfermedades.

Aunque existen muchos tipos de PDE, los que hidrolizan específicamente a cGMP son el tipo 5 (PDE5), el tipo 6 (PDE6) y el tipo 9 (PDE9). De éstos, PDE9 presenta el valor mínimo de Km (*J. Biol. Chemistry*, vol. 273, nº 25, 15559-15564 (1998)), tiene gran afinidad a cGMP y se considera que participa en la degradación de cGMP con significación especial.

Los derivados de pirazolopirimidina como compuestos que presentan actividad inhibidora de PDE9 están descritos en las publicaciones internacionales PCT opúsculo WO 03/037432, opúsculo WO 03/037899 y opúsculo WO 2004/018474, y se refiere a los derivados, por ejemplo, que son útiles para tratar enfermedades resistentes a la insulina o el trastorno del sistema circulatorio y para mejorar las funciones de percepción, aprendizaje y la memoria.

Sin embargo, no existe ninguna bibliografía que exponga la importancia de la acción inhibidora de PDE9 a la eficacia terapéutica en uropatía.

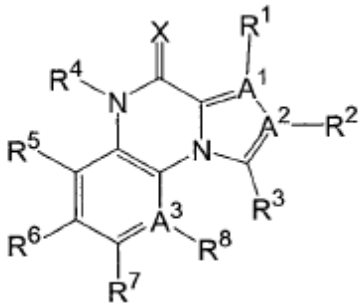
Por otra parte, *J. Med.Chem.*, 34, 2671-2677 (1991) describe derivados de quinoxalina con actividad inhibidora de PDE1 y actividad inhibidora de PDE4. Sin embargo, esta referencia no contiene ninguna descripción o sugerencia de que los derivados tengan actividad inhibidora de PDE9 o que la actividad inhibidora de PDE9 sea útil para el tratamiento de la disuria o enfermedades similares.

Compendio de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de quinoxalina que tienen actividad inhibidora de PDE9 y son útiles como agentes para el tratamiento de trastornos como por ejemplo la disuria.

Los inventores han descubierto, tras intensas actividades de investigación, que la inhibición de PDE9 es eficaz para tratar disurias tales como el síndrome de la vejiga hiperactiva, la polaquiuria, la incontinencia urinaria, la disuria en la hiperplasia prostática benigna y varias enfermedades en relación con el aparato urinario tal como la urolitiasis. Basándose en este descubrimiento, los autores han creado nuevos derivados de quinoxalina con actividad inhibidora de PDE9 que son útiles como agentes para el tratamiento de la disuria y enfermedades similares, y vienen a completar la presente invención.

Según la presente invención, por consiguiente, se proporcionan los derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I)



(I)

en la fórmula,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^3 representa alquilo C_{1-9} o alquenilo C_{2-9} que está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C_{1-6},

R^4 representa hidrógeno,

R^5 y R^8 representa cada uno independientemente hidrógeno,

R^6 y R^7 cada uno independientemente representa hidrógeno; alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno,

X representa O,

A^1, A^2 y A^3 representan C,

o se proporciona una de sus sales.

En la presente memoria, "C_{1-6}", "C_{1-9}", "C_{2-6}", "C_{2-9}" y "C_{5-7}" significan que el número de átomos de carbono del grupo al que dicho prefijo está unido está comprendido en el intervalo numérico dado.

"Alquilo C_{1-6}" puede ser de cadena lineal o ramificada, cuyos ejemplos comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. De éstos, se prefieren etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. También "alquilo C_{1-9}" puede ser de cadena lineal o ramificada, cuyos ejemplos específicos comprenden, además de los ilustrados anteriormente grupos alquilo C_{1-6}, 1-etil-n-propilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, 2.etil-1,1-dimetil-n-butilo, 1,2,3-trimetil-n-butilo, 1,5-dimetil-n-heptan-3-ilo y similares. De éstos, se prefieren los grupos alquilo C_{5-9}, en especial, 1-etil-n-propilo. "Alquilo C_{2-6}" comprende los ilustrados anteriormente alquilo C_{1-6} exceptuando metilo, entre los que se prefieren etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo.

"Alquenilo C_{2-6}" contiene uno o más dobles enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metilalilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo y similares, entre los que se prefieren vinilo, alilo e isopropenilo. Además "alquenilo C_{2-9}" contiene uno o más dobles enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos, además de los ilustrados anteriormente alquenilo C_{2-6}, 1-heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo y similares.

"Alquinilo C_{2-6}" contiene uno o más triples enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos etinilo, propinilo, 1-pentinilo y similares, siendo preferido entre éstos etinilo. Además "alquinilo C_{2-9}" contiene uno o más triples enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos, además de los ilustrados anteriormente alquinilo C_{2-6}, 1-heptinilo, 4-etilheptan-5-inilo y similares.

"Alcoxi C_{1-6}" se refiere a grupos oxi (O) sustituidos con alquilo C_{1-6}, cuyos ejemplos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi y similares. De éstos, se prefieren metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.

"Acilo" se refiere a grupos carbonilo (C=O) sustituidos con grupos adecuados. Por ejemplo, pueden nombrarse alquilcarbonilo C_{1-6}, amido, carbamoílo y similares.

"Cicloalquilo C_{3-8}" comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, entre los que se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo. Además "Cicloalquilo C_{3-8}" comprende ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

"Halógeno" comprende flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose especialmente flúor, cloro y bromo.

"Haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno" significa alquilo C_{1-6} según la definición dada anteriormente, que están sustituidos con 1 a 9 átomos de halógeno iguales o diferentes, cuyos ejemplos comprenden fluorometilo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, 1-cloro-2-bromoetilo, pentabromoetilo, heptafluoropropilo, 1-cloro-n-propilo, 2-bromo-2-metiletilo, 3-cloro-n-pentilo, 2-bromo-3-cloro-n-hexilo y similares. De éstos, se prefieren alquilo C1-2 sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes. Además "haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno" significa grupos oxi (O) sustituidos con "haloalquilo C_{1-6} que tiene 1 a 9 átomos de halógeno" anterior.

Un grupo preferido de compuestos en la presente invención son los de la fórmula (I) en la que A^1 representa C y R^1 representa hidrógeno.

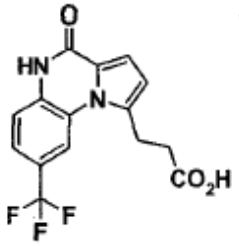
Todavía otro grupo diferente de compuestos según la presente invención son los de la fórmula la (I) en la que R^3 representa alquilo C_{1-9} o alquenilo C_{2-9}, cada uno de los cuales puede estar sustituido con carboxi.

Todavía otro grupo diferente de compuestos que se prefieren en la presente invención son los de la fórmula (I) en la que R^6 es alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con halógeno.

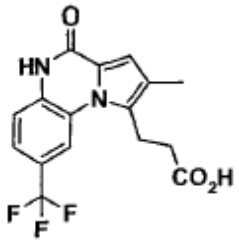
Otro grupo diferente de compuestos preferidos en la presente invención son los de la fórmula (I) en la que R^7 es alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con halógeno. De éstos, se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula (I) en la que R^7 representa alcoxi C_{1-6}.

Como ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula (I) que ofrece la presente invención, además de los mostrados en los últimos ejemplos adjuntos, pueden nombrarse los siguientes:

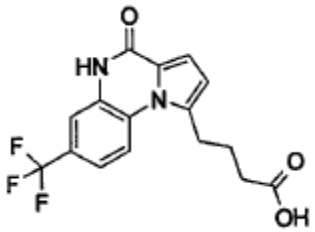
ácido 3-(4-oxo-8-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



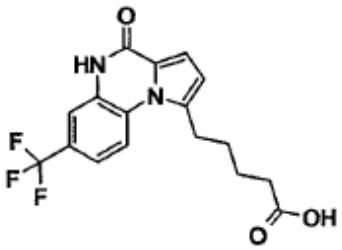
ácido 3-(2-metil-4-oxo-8-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



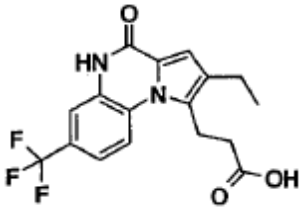
ácido 4-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)butanoico,



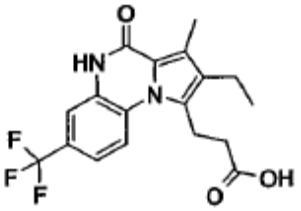
ácido 5-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)pentanoico,



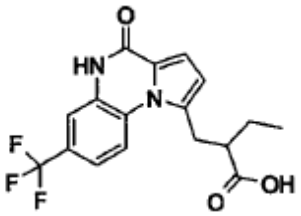
ácido 3-(2-etil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



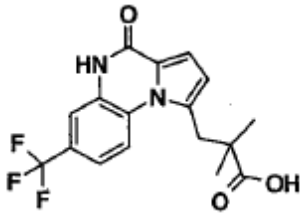
ácido 3-(2-etil-3-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



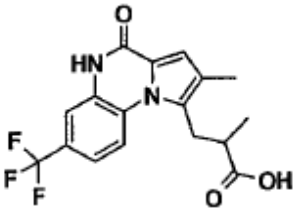
ácido 2-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-ilmetil)butanoico,



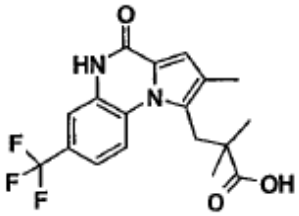
ácido 2,2-dimetil-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



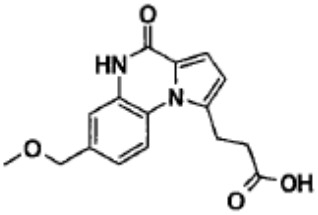
ácido 2-metil-3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



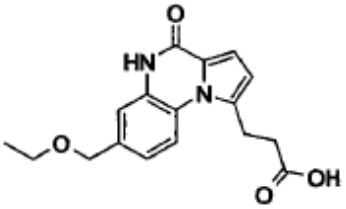
ácido 2,2-dimetil-3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



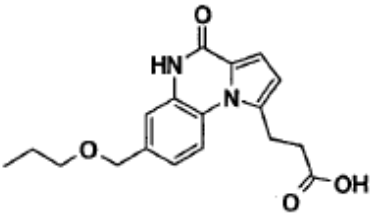
ácido 3-(7-metoximetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



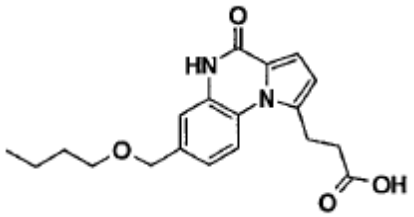
ácido 3-(7-etoximetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



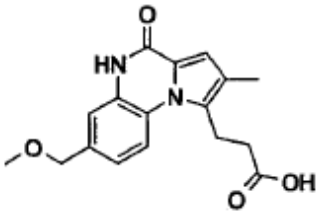
ácido 3-(4-oxo-7-propoximetil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



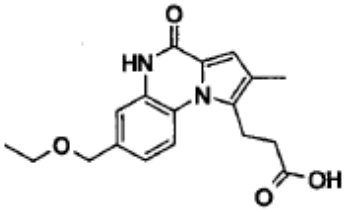
ácido 3-(7-butoximetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



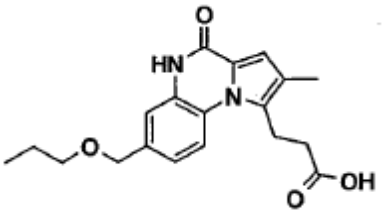
ácido 3-(7-metoximetil-2-metil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



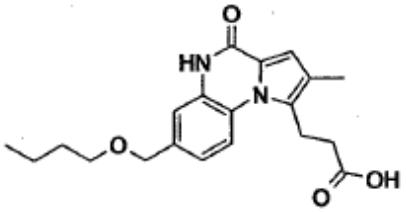
ácido 3-(7-etoximetil-2-metil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



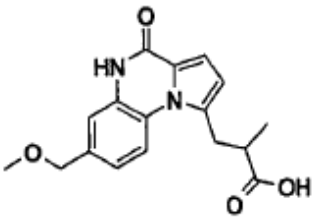
ácido 3-(2-metil-4-oxo-7-propoximetil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



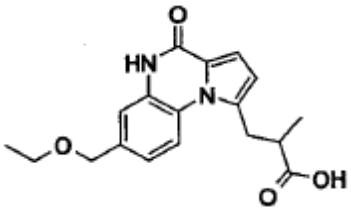
ácido 3-(7-butoximetil-2-metil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



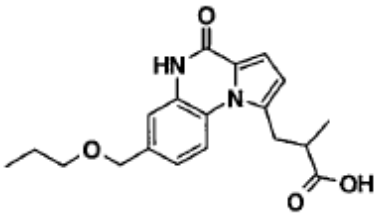
ácido 2-metil-3-(7-metoximetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



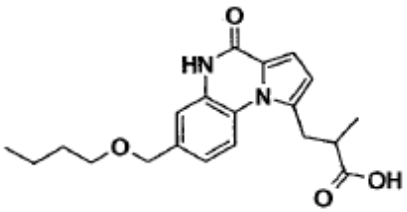
ácido 2-metil-3-(7-etoximetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



ácido 2-metil-3-(4-oxo-7-propoximetil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



ácido 2-metil-3-(7-butoximetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico,



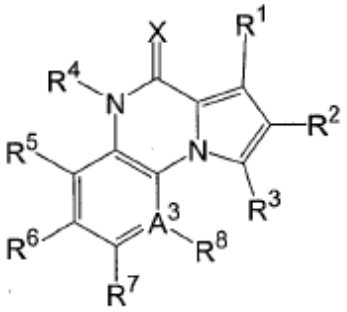
y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la presente invención pueden estar presentes en forma de sus sales, dependiendo del tipo de sustituyente(s). En cuanto a las sales, por ejemplo, las sales metálicas alcalinas tales como las sales de sodio, las sales de potasio, las sales de litio y similares; las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio, las sales de magnesio y similares; sales con bases orgánicas tales como trietilamina, diciclohexilamina, pirrolidina, morfolina, piridina y similares; sales de amonio; sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico y similares. De estas sales, se prefieren especialmente las sales farmacéuticamente aceptables.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, por el siguiente método. Para las condiciones especiales, tales como las de reacción, debería hacerse referencia a los ejemplos que aparecen después.

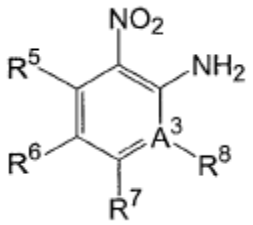
Método: Preparación de los compuestos de fórmula (I) con armazón de pirroloquinoxalina

Los compuestos de fórmula (I) en la que A^1 y A^2 representan C, es decir, derivados de pirroloquinoxalina de la fórmula siguiente,



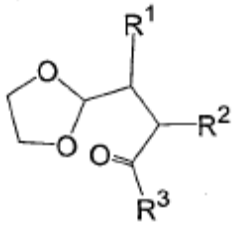
(I-c)

en la que R^1-R^8, A^3 y X tienen los significados previamente definidos, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula,



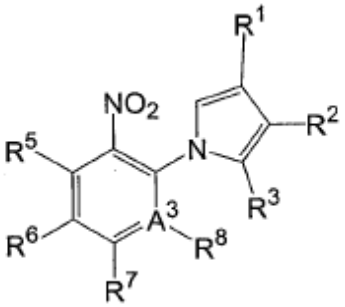
(VII)

en la que R^5-R^8 y A^3 tienen los significados previamente definidos, con los compuestos de la fórmula,



(VIII)

en la que R^1-R^3 tienen los significados previamente definidos, para obtener los compuestos con anillos de pirrol de la fórmula,



(IX)

en la que R^1-R^3, R^5-R^8 y A^3 tienen los significados previamente definidos, reduciendo los grupos nitro en los compuestos resultantes de la fórmula (IX) a grupos amino, aislando los productos donde sea necesario, sometiéndoles a continuación a la reacción de cierre del anillo utilizando carbodiimidazol.

Por lo tanto pueden prepararse los compuestos de fórmula (I-c) de la presente invención, es decir, los compuestos de fórmula (I).

La reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo, generalmente en disolventes inertes, por ejemplo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares; o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; en presencia de un catalizador ácido tales como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido para-toluensulfónico y similares, a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente de 50 a 120ºC.

La relación de utilización del compuesto de imidazol de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (VII) no está especialmente limitada, aunque generalmente es conveniente utilizar al menos 1 mol, preferiblemente en un intervalo de 1,05 a 5 moles, entre otros 1,2 a 2 moles, del compuesto de fórmula (VIII) por mol del compuesto de fórmula (VII).

La reducción de nitro a amino en el compuesto resultante de fórmula (IX) a amino puede realizarse siguiendo los medios conocidos propiamente dichos, por ejemplo, en amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; o alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono o similar; en atmósfera de hidrógeno entre 0 y 80ºC, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 50ºC. La reacción de cierre del anillo posterior utilizando carbonildiimidazol puede realizarse siguiendo el método conocido propiamente dicho, por ejemplo, en hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; o éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares, a temperaturas comprendidas en un intervalo desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde la

temperatura ambiente a 80ºC. La relación de utilización del carbonildiimidazol en esta ocasión no está especialmente limitada, aunque generalmente es conveniente utilizar al menos 1 mol, preferiblemente en un intervalo entre 1,1 y 5 moles, entre otros, 1,2 a 2 moles de carbonildiimidazol, por mol de compuesto nitro de fórmula (IX) en la reacción precedente.

En las reacciones del método, los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) que se utilizan como materiales de partida están disponibles en el mercado o, aun cuando son compuestos novedosos, pueden sintetizarse fácilmente a partir de compuestos conocidos o sintetizarse fácilmente remitiéndose a los ejemplos de producción que aparecen después.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que se producen por el método anterior pueden aislarse de las mezclas de reacción y purificarse por medios conocidos propiamente dichos, por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y similares.

Los derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I) o una de sus sales ofrecida por la presente invención presentan potente actividad inhibidora de PDE9, y son útiles para agentes terapéuticos y de tratamiento de enfermedades asociadas a la degradación de cGMP por PDE9, por ejemplo, síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

Entre los derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I) o una de sus sales que ofrece la presente invención, los que presentan ligera actividad inhibidora de PDE5 además de su actividad inhibidora de PDE9 cabe esperar que consigan también los efectos funcionales basados en la actividad inhibidora de PDE5.

La actividad inhibidora de PDE9 y la actividad inhibidora de PDE5 de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y sus sales se demuestran mediante los experimentos siguientes.

(1) Medición de la actividad inhibidora de PDE9:

1) Preparación de la proteína PDE9 biotecnológica humana

Basándose en la secuencia de bases de las hsPDE9A1 registrada con la base de datos GenBank (nº de registro: AF048837), se amplió el fragmento hsPDE9A1 por reacción en cadena de la polimerasa en las siguientes condiciones, utilizando la secuencia siguiente (Amasham Pharmacia Biotech) como cebador y la biblioteca de ADNc MATCHMAKER de próstata humana (CLONTECH) como ADN plantilla, con Pfu Turbo DNA polymerase (STRATAGENE):

cebador hPDE9-5A: CCTAGCTAGCCACCATGGGATCCGGCTCCTCC

cebador hPDE9-3A: TTTTCCTTTTTGCGGCCGCTTATTAGGCCACAGTCTCCTTCACTG

Condiciones de la RCP: [95ºC, 5 min] x 1 ciclo, [95ºC, 1 min], (58ºC, 2 min), (72ºC, 3 min) x 25 ciclos, [72ºC, 10 min] x 1ciclo

El fragmento hsPDE9A1 obtenido de este modo se administró en un tratamiento enzimático restringido con NheI y NotI, y a continuación se insertó en el vector de expresión pcDNA 3.1(+) (Invitrogen) para permitirle que sirva como vector de expresión de PDE9 humana.

Se incubó en masa *Escherichia coli* transformada con el vector de expresión de PDE9 humana para producir una gran cantidad de vector de expresión de PDE9 humana, que se transfectó temporalmente en células COS-1, con LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO). Las células se homogeneizaron en tampón A enfriado con hielo (40 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 15 mmol/l de benzamidina, 15 mmol/l de 2-mercaptoetanol, 1 µ/ml de Pepstatina A, 1 µg/ml de Leupeptina, 5 mmol/l de EDTA) y se centrifugaron a 4ºC, 14.000 x g durante 10 minutos. Se aisló el sobrenadante para proporcionar solución de proteína PDE9 biotecnológica humana.

2) Medición de la actividad inhibidora de PDE9

A 150 µl de solución de tampón B (70 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 16,7 mmol/l de $MgCl_2$, 33,3 nmol/l de [^{3}H]-cGMP) que contiene [^{3}H]-cGMP (actividad específica=244,2 Gbq/mmol) a una concentración de 33,3 nmol/l, se añadieron bajo enfriamiento con hielo 50 µl de una solución del compuesto que va a evaluarse (formada al disolver el compuesto en DMSO y diluyéndola con agua destilada a una concentración de DMSO de 5%) y 50 µl de la solución de proteína PDE9 preparada anteriormente, diluida con tampón C (40 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 15 mmol/l de benzamidina, 15 mmol/l de 2-mercaptoetanol, 1 µ/ml de Pepstatina A, 1 µ/ml de Leupeptina) por 1.500X. Esta solución mezclada se incubó a 30ºC durante 30 minutos y la reacción enzimática de PDE9 se terminó calentando el sistema en agua hirviendo durante 90 segundos. Volviendo el sistema a la temperatura ambiente, se añadieron 50 µl de veneno de serpiente (SIGMA: 1 mg/ml), seguido de incubación durante 10 minutos a 30ºC, para convertir el [^{3}H]-5'-GMP producido en la reacción anterior en [^{3}H]-guanosina. Esta solución de reacción se pasó a través de una

columna rellena con 1 ml de resina de intercambio catiónico activada con 0,5 mol/l de ácido clorhídrico (resina Bio-Rad AG50W-X4, tamaño de malla 200-400) y se retiró del sustrato sin reaccionar ([^{3}H]-cGMP) por elución con 12 ml de agua destilada. Acto seguido la [^{3}H]-guanosina se eluyó con 3 ml de 3 mol/l de amoniaco acuoso y su actividad de radiación se midió con un contador de centelleo líquido.

La inhibición de PDE9 del compuesto ensayado puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

$$\left[\left(1-\frac{\text{actividad de radiación cuando se utiliza un compuesto de ensayo}}{\text{actividad de radiación en la prueba de control}}\right)\times 100\right].$$

A partir del porcentaje de inhibición a varios niveles de concentración de cada compuesto ensayado, puede determinarse su valor de CI_{50} frente a PDE9. Los resultados se muestran en la tabla A proporcionada más adelante.

(2) Medición de la actividad inhibidora de PDE5

1) Preparación de la proteína PDE5 biotecnológica humana

Basándose en la secuencia de bases de las hsPDE5A1 registrada con la base de datos GenBank (nº de registro: Nm-001083), se amplió el fragmento hPDE5A1 por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en las condiciones siguientes, utilizando la secuencia siguiente (SIGMA GENOSYS) como cebador y y la biblioteca de ADNc MATCHMAKER de próstata humana (CLONTECH) como ADN plantilla, con KDD más DNA polymerase (TOYOBO):

cebador hPDE5-5' E: CGGAATTCCAACCATGGAGCGGGC

cebador hPDE5-3': GCTCTAGATCAGTTCCGCTTGGCCTGG

Condiciones de la RCP: [94ºC, 2 min] x 1 ciclo, [94ºC, 30 s], (65ºC, 30 s), (68ºC, 3 min) x 25 ciclos, [68ºC, 6 min] x 1ciclo

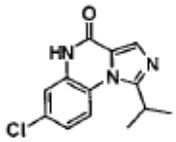
El fragmento hsPDE5A1 obtenido de este modo se administró en un tratamiento enzimático restringido con XBaI y EcoRI, y a continuación se insertó en el vector de expresión pcDNA 3.1(+) (Invitrogen) para permitir que sirva como vector de expresión de PDE5 humana.

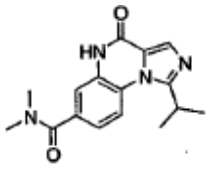
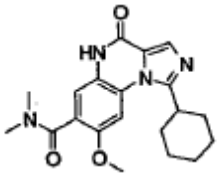
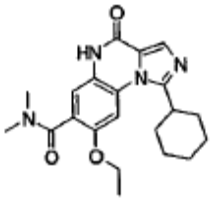
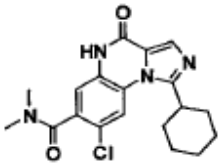
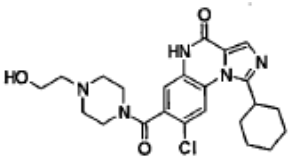
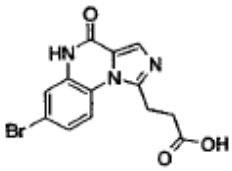
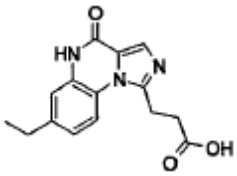
Escherichia coli transformada con el vector de expresión de PDE5 humana se incubó en masa para producir una gran cantidad de vector de expresión de PDE5 humana, que se transfectó temporalmente en células COS-1, con LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO). Las células se homogeneizaron en tampón A enfriado con hielo y se centrifugaron a 4ºC, 14.000 x g durante 10 minutos. Se aisló el sobrenadante para proporcionar solución de proteína PDE5 biotecnológica humana.

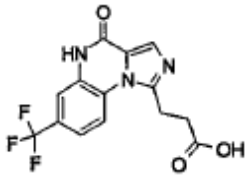
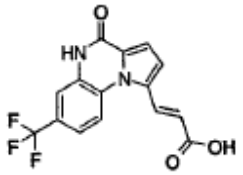
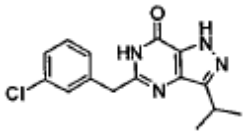
2) Medición de la actividad inhibidora de PDE5

Por un método similar al de medición de la actividad inhibidora de PDE9, se midió la actividad inhibidora de PDE5 de cada uno de los compuestos de ensayo, se calculó en porcentaje de inhibición y se determinó el valor de CI_{50} frente a PDE5. Los resultados se muestran en la tabla A siguiente, simultáneamente con la actividad inhibidora de compuesto frente a PDE9. En la tabla A siguiente y en la tabla B que aparece después, el compuesto del Ejemplo 1 de referencia es el único compuesto cuya actividad farmacológica se describe en el opúsculo de la publicación internacional PCT WO 03/37432.

Tabla A

Compuesto	Fórmula estructural	Actividad inhibidora (valor de CI_{50})	
		PDE9	PDE5
Ejemplo 6*		10	1.259

Ejemplo 9*		42	> 10.000
Ejemplo 70*		1,2	> 10.000
Ejemplo 82*		3,4	> 10.000
Ejemplo 85*		3,0	> 10.000
Ejemplo 86*		8,0	7.544
Ejemplo 180*		3,0	2.814
Ejemplo 185*		2,0	> 10.000

Ejemplo 187*		2,0	6.371
Ejemplo 189*		8,0	4.561
Ejemplo de referencia 1		8,0	1.337

* para comparación y/o referencia solamente

(3) Investigación de la actividad inhibidora de PDE9 en el modelo patológico de disuria

A cobayas hembra Hartley de tres a cuatro semanas (Japan SLC, Inc.) se les practicó laparotomía bajo anestesia con pentobarbital (30 mg/kg i.p.) y en su uretra en la parte periférica 1 a 2 mm del cuello de la vejiga, se colocó a cada uno un tubo de polietileno de 1,4 mm de ancho y 2,0 mm de diámetro interno. Después de cerrar la herida, los cobayas se criaron durante al menos 3 semanas para producir el modelo de obstrucción de la uretra en los cobayas en los que se observó la aparición de una subida de presión intravesical (contracción desinhibida) no acompañada de micción ni orina residual.

El modelo se cateterizó bajo anestesia con uretano (1 g/kg i.p.) en el vértice de la vejiga urinaria y la vena yugular derecha para cistouretrografía y administración intravenosa, respectivamente. El otro extremo del catéter de la vejiga se conectó a un transductor de presión y la bomba de infusión mediante una llave de paso de tres vías, y se infundió continuamente solución salina fisiológica en la vejiga mediante la bomba de infusión a un caudal de 0,4 ml/min. Para provocar el reflejo miccional. Inmediatamente después de provocar el reflejo miccional, se interrumpió la infusión de solución salina fisiológica en la vejiga. La presión intravesical en el momento de provocar el reflejo miccional se midió con el transductor de presión, y se registró el cistouretrograma obtenido con un registrador de pluma. La orina evacuada se recogió en un platillo de pesada de tipo desechable y se determinó su peso. Además la solución salina fisiológica que quedaba en la vejiga se succionó con jeringuilla a través del catéter vesical y se midió el volumen de orina residual. Las operaciones de suspensión de la infusión de solución salina fisiológica en el momento de la provocación del reflejo miccional, y aproximadamente 1 minuto después de reanudar la infusión de solución salina fisiológica para provocar el reflejo miccional se repitieron varias veces (generalmente 4 veces) para estabilizar el reflejo miccional.

Después de estabilizar el reflejo miccional, una solución del compuesto (preparada disolviendo el compuesto o una de las sales del ácido metansulfónico en DMSO o diluyéndola con solución salina fisiológica o agua destilada) o se administró solución salina fisiológica en vena a un volumen de 10 ml/kg durante 4 minutos, y simultáneamente se repitieron las operaciones del reflejo miccional descritas anteriormente hasta pasados 30 minutos después del inicio de la administración, mientras se medía la presión intravesical y los volúmenes de micción y orina residual. Además se registró la frecuencia de la aparición de contracciones desinhibidas durante las operaciones descritas anteriormente. En la tabla B siguiente se muestran los valores medios de la frecuencia de la aparición de contracciones desinhibidas y el volumen de orina residual en el experimento utilizando varios cobayas.

Tabla B

Compuesto	Dosis (i.v., mg/kg)	Frecuencia de aparición de contracciones desinhibidas (veces/min)			Volumen de orina residual (ml)		
		Antes de la administración	Tras la administración	Cambio cuantitativo	Antes de la administración	Tras la administración	Cambio cuantitativo
Solución salina fisiológica	-	1,25	1,49	+0,24	1,25	1,10	-0,15
Ejemplo 6* (ácido metansulfónico)	0,1	1,20	1,82	+0,62	0,25	0,13	-0,12
	1	1,20	1,97	+0,77	0,25	0,47	0,22
	3	1,20	0,68	-0,52	0,25	0,21	-0,04
Ejemplo 9* (ácido metan-sulfónico)	0,3	2,09	1,45	-0,64	0,43	0,11	-0,32
	3	2,09	0,99	-1,10	0,43	0,63	+0,20
	10	0,57	0,00	-0,57	0,37	0,03	-0,34
Ejemplo de referencia 1	0,1	1,36	0,91	-0,45	0,88	1,18	+0,30
	1	1,36	1,03	-0,33	0,88	1,02	+0,14
	3	1,60	1,09	-0,51	0,95	1,00	+0,05

* para comparación y/o referencia solamente

Como se ha demostrado en la tabla B anterior, los compuestos utilizados en el agente de tratamiento presentaban también un efecto significativo de reducción del volumen de orina residual.

Por lo tanto los derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I) de esta invención o sus sales pueden administrarse en forma de inhibidor de PDE9 o inhibidor de PDE9 presentando simultáneamente ligera actividad inhibidora de PDE5, para la terapia o el tratamiento de enfermedades asociadas a PDE9 de la especie humana y otros mamíferos, por vía oral o parenteral (p. ej., inyección intramuscular, inyección intravenosa, administración rectal, administración percutánea y similares). Cuando la PDE5 está inhibida, se provoca la relajación de la uretra, y por consiguiente los compuestos de la presente invención cabe esperar que actúen también para reducir el volumen de orina residual, cuando tienen simultáneamente ligera actividad inhibidora de PDE5.

Los fármacos de la presente invención pueden formularse, junto con excipientes atóxicos, alguna de las formas de preparación tales como sólidas (p. ej., comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, gránulos, polvos, gránulos finos, píldoras, grageas y similares); semisólidas (p. ej., supositorios, pomadas y similares); o líquidas (p. ej., inyectables,emulsiones, suspensiones, lociones, pulverizadores y similares). Como excipientes atóxicos útiles para dichas formulaciones pueden nombrarse, por ejemplo, almidón, gelatina, glucosa, lactosa, fructosa, maltosa, carbonato de magnesio, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o una de sus sales, goma arábiga, polietilenglicol, éster alquílico del ácido p-hidroxibenzoico, jarabes, etanol, propilenglicol, vaselina, Carbowax, glicerina, cloruro sódico, sulfito sódico, fosfato sódico, ácido cítrico y similares. Estos fármacos pueden contener además otros fármacos terapéuticamente útiles.

El contenido de los compuestos de fórmula (I) en estos fármacos difiere dependiendo de factores tales como la forma de preparación y la vía de administración, aunque generalmente los compuestos pueden estar contenidos a una concentración de 0,1 a 50% en peso en formas sólida y semisólida, y de 0,05 a 10% en peso, en forma líquida.

Las dosis de los compuestos de fórmula (I) son variables en anchos intervalos según el tipo de animales de sangre caliente que deben tratarse, principalmente de la especie humana, el tipo de enfermedad implicada, la vía de administración, la gravedad de los síntomas, el diagnóstico del doctor y así sucesivamente. Mientras que, generalmente cada una puede estar comprendida en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg, preferiblemente de 0,02 a 2

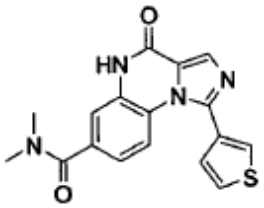
mg/kg, al día, es posible obviamente administrar dosis menores al límite inferior anterior o mayores del límite superior anterior, según la gravedad de los síntomas de cada uno de los pacientes, el diagnóstico del doctor y así sucesivamente, como se ha dicho anteriormente. Cada dosis puede administrarse una vez al día o dividida varias veces al día.

Ejemplos

En lo sucesivo la presente invención se explica más específicamente, haciendo referencia a los ejemplos, ejemplos de producción y al ejemplo de formulación.

Ejemplo 4 (para comparación y/o referencia solamente)

N,N-dimetil-4-oxo-1-(3-tienil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxamida

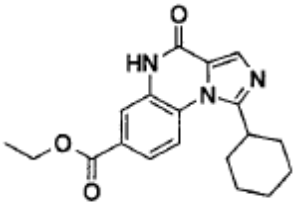


Se mezclaron 759 mg de 3-amino-N,N-dimetil-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]-benzamida, que se sintetizó en el Ejemplo de producción 4, 591 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 13 ml de 1,2-diclorobenceno y se calentaron a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se dejó enfriar y a partir del mismo se destiló el disolvente, seguido de purificación en cromatografía en columna de gel de sílice. El producto se continuó purificando mediante suspensión térmica en 10 ml de acetona para proporcionar 461 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ): 2,8-3,1 (6H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,0, 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,34 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,41 (1H, dd, J=1,2, 5,0 Hz), 7,85 (1H, dd, J=2,9, 4,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J=1,2, 3,1 Hz), 11,56 (1H, s ancho).
MS (m/z): 338 (M^+).

Ejemplo 57 (para comparación y/o referencia solamente)

1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de etilo

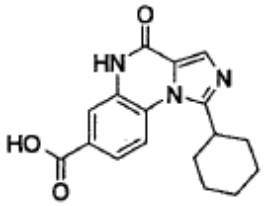


El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 26, mediante las operaciones similares al Ejemplo 4.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ): 1,2-2,5 (1H, m), 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,4-1,9 (7H, m), 2,07 (2H, d ancho, J=12,3 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 4,35 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J=1,9, 8,9 Hz), 7,95 (1H, d, J=1,9 Hz)), 8,05 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,48 (1H, s ancho).
MS (m/z): 339 (M^+).

Ejemplo 58 (para comparación y/o referencia solamente)

Ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico



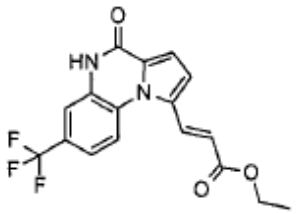
Se mezclaron 3,33 g de 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de etilo sintetizado

como en el Ejemplo 57 anterior, 14 ml de etanol y 29,4 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se calentó a reflujo durante una hora en atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se dejó enfriar y su pH se ajustó a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron por calentamiento a presión reducida para proporcionar 2,96 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, J=12,7 Hz), 3,3-3,6 (1H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 7,8-8,0 (2H, m), 11,36 (1H, s ancho).
MS (m/z): 311 (M^+).

Ejemplo 188

(E)-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo

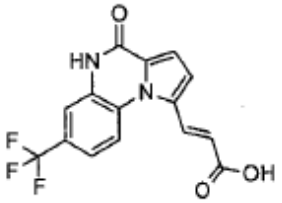


Se calentó a 100ºC durante 3,5 horas una mezcla de 523 mg de 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenceno, 593 mg de 5-[(E)-2-etoxicarbonilvinil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, 864 mg de carbonato potásico y 10 ml de sulfóxido de dimetilo. Después de enfriar el líquido de reacción, se añadieron 100 ml de éter dietílico, seguido de filtración. Al filtrado se añadieron 100 ml de agua para separar la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de éter dietílico, y el extracto se combinó con la capa orgánica, seguido de lavado tres veces con 20 ml de agua y una vez con 20 ml de salmuera saturada en el orden indicado. Después de secar el mismo sobre sulfato de magnesio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, dejando 965 mg de una sustancia marrón, viscosa. Éste se disolvió en una mezcla líquida de 12 ml de ácido acético y 5 ml de agua, y a la solución se añadieron 1,31 g de hiposulfito de sodio, seguido de calentamiento a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar el líquido de reacción, se añadieron 50 ml de agua y los cristales precipitados se recuperaron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron por calentamiento para proporcionar 600 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, δ): 1,30 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,25 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,64 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,1 -7,3 (2H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,07 (1H, d, J=15,8 Hz), 11,67 (1H, s ancho).
MS(m/z): 350 (M^+), 277 (base).

Ejemplo 189

Ácido (E)-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrílico

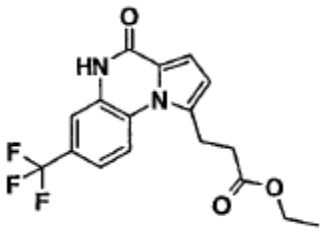


El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo sintetizado en el ejemplo 188 anterior, de manera similar que en el ejemplo 58.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, δ): 6,55 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,1-7,3 (2H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,95 (1H, d, J=9,6 Hz), 8,02 (1H, d, J=15,4 Hz), 11,66 (1H, s ancho), 12,65 (1H, s ancho).
MS (m/z): 322 (M^+), 277 (base).

Ejemplo 190

3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo

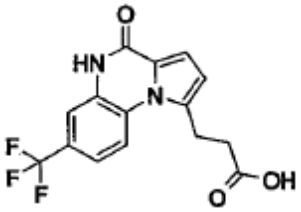


182 mg de (E)-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo sintetizado en el ejemplo 188, 80 mg de 5% de paladio sobre carbono y 6 ml de ácido acético se mezclaron y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Filtrando el líquido de reacción a través de Celite, se añadieron 50 ml de agua al filtrado y los cristales precipitados se recuperaron por filtración. Los cristales se lavaron sucesivamente con agua y éter dietílico y se secaron en corriente de aire con calentamiento para proporcionar 120 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, δ): 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,85 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,49 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,11 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,52 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,09 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J=1,9, 8,9 Hz), 7,63 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,45 (1H, s ancho).
MS (m/z): 352 (M^+), 265 (base).

Ejemplo 191

Ácido 3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico

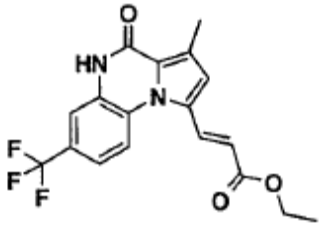


El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 190 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, δ): 2,77 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,45 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,53 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,09 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J=1,7, 8,9 Hz), 7,63 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,45 (1H, s ancho), 12,37 (1H, s ancho).
MS (m/z): 324 (M+), 265 (base).

Ejemplo 192

(E)-3-(3-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo



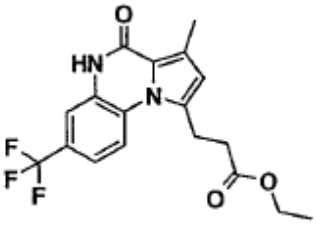
El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-[(E)-2-etoxicarbonilvinil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato sintetizado en el ejemplo de producción 99, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 188.]

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,48 (3H, s), 4,24 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,56 (1H, d, J=15,6 Hz), 7,04 (1H, s), 7,5-7,7 (2H, m), 7,80 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,99 (1H, d, J=15,6 Hz), 11,44 (1H, s ancho).

MS (m/z): 364 (M+), 291 (base).

Ejemplo 193

3-(3-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo-[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



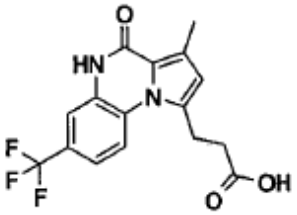
El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo sintetizado en el ejemplo 192 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 190.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,46 (3H, s), 2,80 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,41 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,35 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J=1,7, 8,9 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,7 Hz) , 8,09 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,19 (1H, s ancho).

MS (m/z): 366 (M+), 279 (base).

Ejemplo 194

Ácido 3-(3-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



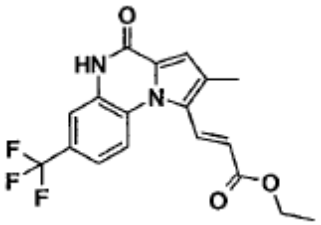
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(3-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)-propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 193 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 2,46 (3H, s), 2,73 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,37 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,36 (1H, s) , 7,47 (1H, dd, J=1,7, 8,9 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,11 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,18 (1H, s ancho).

MS (m/z): 338 (M+), 279 (base).

Ejemplo 195

(E)-3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo



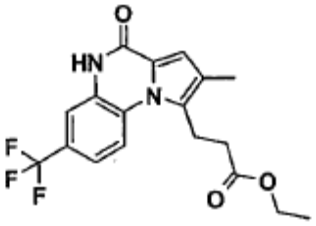
Se obtuvo el compuesto del título a partir de 5-[(E)-2-etoxicarbonilvinil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato sintetizado en el ejemplo de producción 100, mediante las operaciones similares a la del ejemplo 188.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,31 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,30 (3H, s), 4,26 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,34 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,09 (1H, s), 7,5-7,6 (1H, m), 7,63 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,88 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,94 (1H, d, J=16,0 Hz), 11,64 (1H, s ancho).

MS (m/z): 364 (M+), 291 (base).

Ejemplo 196

3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo-[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



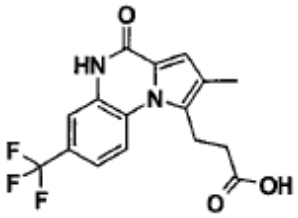
El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo sintetizado en el ejemplo 195 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 190.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,18 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,45 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,05 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,97 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=1,7, 8,9 Hz), 7,61 (1H, d, J=1,7 Hz) , 8,11 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,41 (1H, s ancho).

MS (m/z): 366 (M+), 279 (base).

Ejemplo 197

3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo-[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



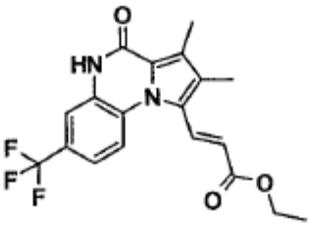
El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)-propanoato de metilo sintetizado en el ejemplo 196 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 2,19 (3H, s), 2,57 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,7 Hz), 6,97 (1H, s) , 7,4-7,6 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,10 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,40 (1H, s ancho), 12,32 (1H, s ancho).

MS (m/z): 338 (M+), 279 (base).

Ejemplo 198

(E)-3-(2,3-dimetil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrilato de etilo



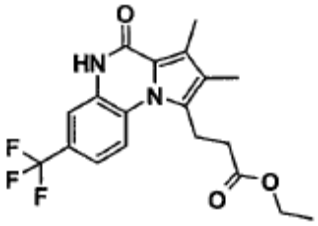
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-[(E)-2-etoxicarbonilvinil]-3,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo sintetizado en ejemplo de producción 101, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 188.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,31 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,16 (3H, s), 2,45 (3H, s), 4,25 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,30 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,4-7,6 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,86 (1H, d, J=15,8 Hz), 11,40 (1H, s ancho).

MS (m/z): 378 (M+), 305 (base).

Ejemplo 199

3-(2,3-dimetil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



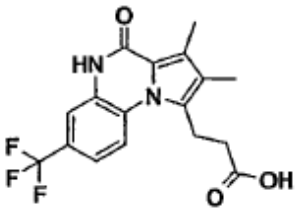
El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(2,3-dimetil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]-quinoxalin-1-il)acrilato de etilo sintetizado en el ejemplo 198 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 190.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,06 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,62 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,43 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,05 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,44 (1H, dd, J=1,7, 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,17 (1H, s ancho).

MS (m/z): 380 (M+), 293 (base).

Ejemplo 200

Ácido 3-(2,3-dimetil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



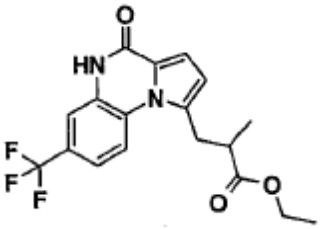
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2,3-dimetil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 199 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 2,07 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 7,44 (1H, dd , J=1,9, 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,16 (1H, s ancho), 12,33 (1H, s ancho).

MS (m/z): 352 (M+), 293 (base).

Ejemplo 201

2-metil-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



Se mezclaron y se calentaron a reflujo durante 16 horas 3,06 g de 5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo, 7,97 g de (carbetoxietiliden)trifenilfosforano y 100 ml de acetonitrilo. El disolvente se separó por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar 770 mg de cristales blancos. Se mezclaron y se calentaron a 100°C durante 3 horas 712 mg de cristales, 690 mg de 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenceno, 1,04 g de carbonato de potasio y 12 ml de sulfóxido de dimetilo. Después de enfriar el líquido de reacción, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con éter dietílico, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida para proporcionar 1,21 g de sólido marrón. Con 938 mg del sólido, se mezclaron 12 ml de ácido acético y 6 ml de agua, se añadieron a la mezcla 1,15 g de hiposulfito de sodio y se calentó a reflujo. Después de calentar 2,5 horas, se añadieron 383 mg de hiposulfito de sodio y se continuó el calentamiento a reflujo durante otras 2,5 horas. El líquido de reacción se enfrió, al que se añadieron 10 ml de agua y los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron con agua. Los cristales se secaron en corriente de aire con calentamiento y se sometieron a cromatografía en gel de sílice

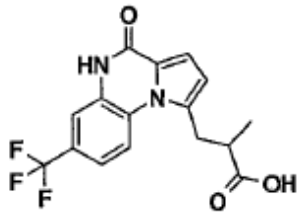
(hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 270 mg de un sólido amarillo pálido. Una mezcla de 180 mg de este sólido, 50 mg de 5% de paladio sobre carbono y 6 ml de ácido acético se agitaron en atmósfera de hidrógeno durante 7 horas a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 30°C. Después de 14 horas de agitación, el líquido de reacción se filtró a través de Celite. Al filtrado se añadieron 30 ml de agua y se extrajo con 40 ml de éter dietílico. El extracto se lavó tres veces con 40 ml de bicarbonato de sodio saturado y después una vez con 10 ml de salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se cristalizó en éter dietílico y se recuperó por filtración. Los cristales se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para proporcionar 40 mg del compuesto del título.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,12 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,24 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,9-3,0 (1H, m), 3,2-3,4 (1H , m), 3,4-3,6 (1H, m), 4,03 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,50 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,08 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J=1,9, 8,9 Hz), 7,63 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,21 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,46 (1H, s ancho).

MS (m/z): 366 (M+), 265 (base).

Ejemplo 202

Ácido 2-metil-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



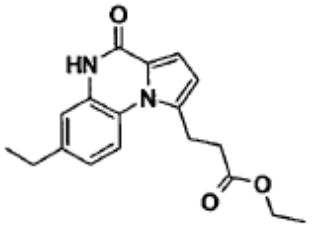
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-metil-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)-propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 201 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,23 (3H, d, J=6,9 Hz), 2,8-3,0 (1H, m), 3,2-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,09 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,53 (1H, dd, J=1,9, 8,9 Hz), 7,63 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,20 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,46 (1H, s ancho), 12,38 (1H, s ancho).

MS (m/z): 338 (M+), 265 (base).

Ejemplo 203

3-(7-etil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



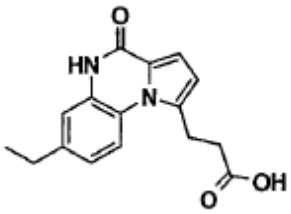
1,00 g de 4-etil-2-nitroanilina, 1,38 g de 6-(1,3-dioxolan-2-il)-4-oxohexanoato de etilo, 114 mg de monohidruro de ácido p-toluenosulfónico y 150 ml de tolueno se calentaron a reflujo durante 70 horas con el dispositivo Dean-Stark, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para proporcionar 1,29 g de una sustancia viscosa marrón, a la que se añadieron 20 ml de ácido acético y 8 ml de agua, seguido de la adición de 2,35 g de hiposulfito de sodio y calentamiento durante 3 horas a reflujo. Se dejó enfriar el líquido de reacción, al que se añadieron 50 g de hielo, se hizo ligeramente alcalina con amoníaco acuoso al 25% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 20 ml de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y del cual se separó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 471 mg de una sustancia viscosa, marrón. Se mezcló con 178 mg de trifosgeno y 10 ml de tolueno, y se calentó a reflujo durante 14,5 horas. Enfriando el líquido de reacción, se recuperó el precipitado por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para proporcionar 277 mg del compuesto del título.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,1-1,3 (6H, m), 2,65 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,45 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,42 (1H, d, J=4,2 Hz), 6,98 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J=1,9, 8,9 Hz), 7,16 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,14 (1H, s ancho).

MS (m/z): 312 (M+), 225 (base).

Ejemplo 204

Ácido 3-(7-etil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



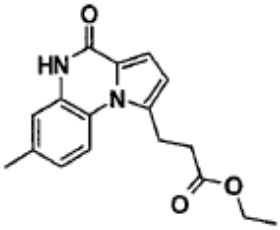
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(7-etil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 203 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,21 (3H, t, J=7,5 Hz), 2,64 (2H, q, J=7,5 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,43 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,99 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,06 (1H, dd, J=1,9, 8,5 Hz), 7,16 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,14 (1H, s ancho), 12,34 (1H, s ancho).

MS (m/z): 284 (M+), 225 (base).

Ejemplo 205

3-(7-metil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



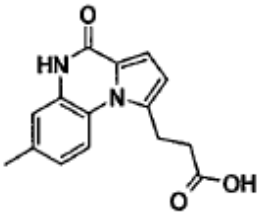
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del Ejemplo 203.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,34 (3H, s), 2,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,45 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,42 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,98 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J=1,5, 8,7 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 11,15 (1H, s ancho).

MS (m/z): 298 (M+), 211 (base).

Ejemplo 206

Ácido 3-(7-metil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



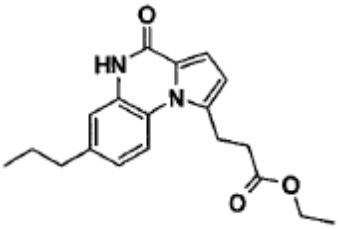
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(7-metil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 205 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 2,34 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,41 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,43 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,99 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J=1,5, 8,5 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,90 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,14 (1H, s ancho), 12,33 (1H, s ancho).

[MS (m/z): 270 (M+), 211 (base).

Ejemplo 207

3-(4-oxo-7-propil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin 1-il)propanoato de etilo

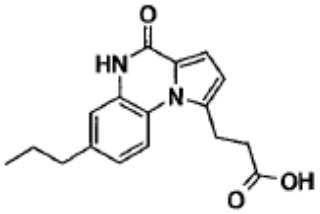


El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del ejemplo 203.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, δ): 0,92 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,19 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,62 (2H, sexteto, J=7,3 Hz), 2,59 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,46 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,42 (1H , d, J=4,0 Hz), 6,98 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J=1,5, 8,5 Hz), 7,13 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,92 (1H , d, J=8,5 Hz), 11,14 (1H, s ancho).
MS (m/z): 326 (M+), 239 (base).

Ejemplo 208

Ácido 3-(4-oxo-7-propil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



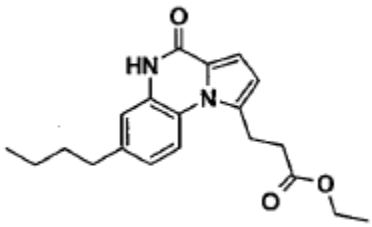
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(4-oxo-7-propil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 207, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58 .

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 0,92 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,62 (2H, sexteto, J=7,3 Hz), 2,59 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,44 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,99 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,04 (1H , dd, J=1,9, 8,5 Hz), 7,13 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,13 (1H, s ancho), 12,33 (1H, s ancho) .

MS (m/z): 298 (M+), 239 (base).

Ejemplo 209

3-(7-butil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



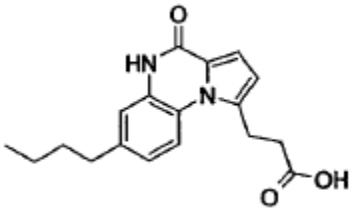
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del ejemplo 203.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 0,92 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,19 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,34 (2H, sexteto, J=7,3 Hz), 1,5-1,7 (2H, m), 2,61 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,45 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,10 (2H, q, J=6,9 Hz), 6,42 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,98 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J=1,8, 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,92 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,13 (1H, s ancho).

MS (m/z): 340 (M+), 253 (base).

Ejemplo 210

Ácido 3-(7-butil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



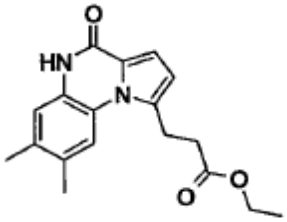
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(7-butil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 209 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 0,92 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,34 (2H, sexteto, J=7,3 Hz), 1,5-1,7 (2H, m), 2,61 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,43 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,99 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J=1,7, 8,9 Hz), 7,14 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,92 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,12 (1H, s ancho), 12,34 (1H, s ancho).

MS (m/z): 312 (M+), 253 (base).

Ejemplo 211

3-(7,8-dimetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



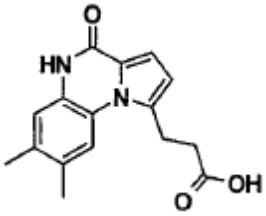
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del ejemplo 203.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,24 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,81 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,47 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,11 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,41 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,96 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,08 (1H, s), 7,77 (1H, s), 11,06 (1H, s ancho).

MS (m/z): 312 (M+), 225 (base).

Ejemplo 212

Ácido 3-(7,8-dimetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



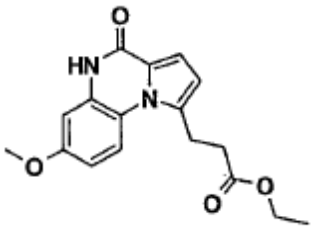
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(7,8-dimetil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado como en el ejemplo 211 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 2,24 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,74 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,45 (2H, t, J=7,3 Hz) , 6,42 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,96 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,08 (1H, s), 7,79 (1H, s), 11,05 (1H, s ancho), 12,36 (1H, s ancho).

MS (m/z): 284 (M+), 225 (base).

Ejemplo 213

3-(7-metoxi-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin 1-il)propanoato de etilo



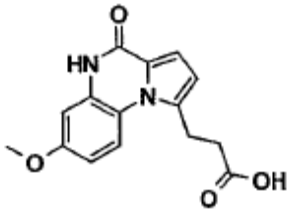
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del ejemplo 203.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,20 (3H, t, J=6,9 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,43 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,79 (3H, s), 4,10 (2H, q, J=6,9 Hz), 6,40 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,80 (1H, dd, J=2,9, 9,2 Hz), 6,88 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,97 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,93 (1H, d, J=9,2 Hz), 11,11 (1H, s ancho).

MS (m/z): 314 (M+), 227 (base).

Ejemplo 214

Ácido 3-(7-metoxi-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



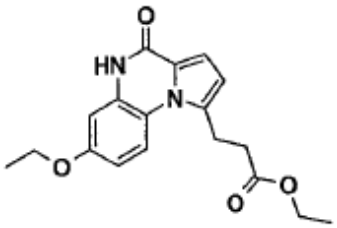
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(7-metoxi-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado como en el ejemplo 213 anterior, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,79 (3H, s), 6,41 (1H, d, J=4,1 Hz), 6,81 (1H, dd, J=2,7, 9,2 Hz), 6,88 (1H, d, J=2,7 Hz), 6,97 (1H, d, J=4,1 Hz), 7,94 (1H, d, J=9,2 Hz), 11,10 (1H, s ancho), 12,34 (1H, s ancho).

MS (m/z): 286 (M+), 227 (base).

Ejemplo 215

3-(7-etoxi-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



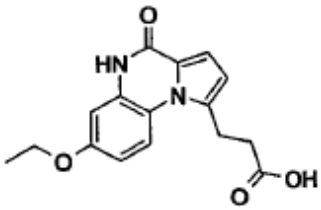
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del ejemplo 203.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,20 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,35 (3H, t, J=6,9 Hz), 2,82 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,43 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,05 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,10 (2H, q, J=6,9 Hz), 6,40 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,79 (1H , dd, J=2,9, 9,2 Hz), 6,86 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,97 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,92 (1H, d, J=9,2 Hz), 11,10 (1H , s ancho).

MS (m/z): 328 (M+), 241 (base).

Ejemplo 216

Ácido 3-(7-etoxi-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico



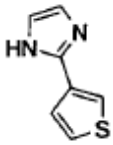
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(7-etoxi-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado como en el anterior ejemplo 215, mediante las operaciones similares a las del ejemplo 58.

1H-RMN (DMSO-d6, δ): 1,36 (3H, t, J=6,9 Hz), 2,75 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,39 (2H, t, J=7,3 Hz), 4,05 (2H, q, J=6,9 Hz), 6,40 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,79 (1H, dd, J=2,9, 9,2 Hz), 6,86 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,97 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,92 (1H, d, J=9,2 Hz), 11,10 (1H, s ancho), 12,33 (1H, s ancho).

MS (m/z): 300 (M+), 241 (base).

Ejemplo de producción 2

2-(3-tienil)-1H-imidazol



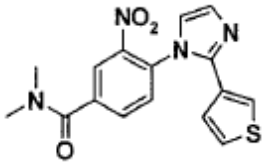
A 11,96 g de tiofeno-3-carbaldehido, se añadieron 142 ml de etanol, y en el que se añadieron sucesivamente gota a gota bajo enfriamiento con hielo, 25 ml de solución de glioxal al 40% y 53 ml amoniaco acuoso al 25%, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de separar el disolvente por destilación, se añadió agua al residuo, seguido de extracción con un disolvente mixto de tetrahidrofurano y éter metil-terc-butílico. La capa orgánica se lavó con agua y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se volvió alcalina con solución acuosa de hidróxido sódico. Extrayendo la misma con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 1,50 g del compuesto del título.

1H-RMN (CDCl3, δ): 7,10 (2H, s ancho), 7,37 (1H, dd, J=2,7, 5,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J=1,4, 5,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J=1,2, 3,1 Hz).

MS (m/z): 150 (M+).

Ejemplo de producción 3

N,N-dimetil-3.nitro-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]benzamida



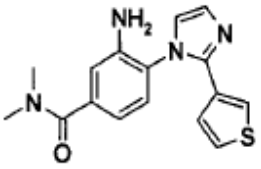
Se mezclaron 1,06 g de 4-fluoro-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida, 747 mg de 2-(3-tienil)-1H-imidazol sintetizado en el Ejemplo de producción 2 anterior, 1,37 g de carbonato de potasio y 10 ml de N,N-dimetilacetamida, y su temperatura exterior se calentó a 100ºC durante 6,5 horas. El líquido de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 1,30 g del compuesto del título.

1H-RMN (CDCl3, δ): 2,9-3,3 (6H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=1,2, 5,0 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7, 52 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,9, 8,1 Hz), 8,07 (1H, d, J=1,9 Hz).

MS (m/z): 342 (M+).

Ejemplo de producción 4

3-amino-N,N-dimetil-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]benzamida

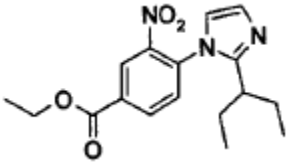


A 1,60 g de N,N-dimetil-3-nitro-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]benzamida, se añadieron 5,8 ml de ácido acético y 5,8 ml de agua y se disolvieron con agitación. A la solución se añadió poco a poco 3,25 g de hiposulfito sódico al 85%, seguido de calentamiento a reflujo durante 3,3 horas. El líquido de reacción se enfrió con hielo, al que se añadió acetato de etilo, y a continuación se añadió poco a poco amoniaco acuoso al 25% para volver la misma débilmente alcalina. Se añadió tetrahidrofurano con lo que se recuperó la capa orgánica, que se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación se obtuvieron 769 mg del compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 2,8-3,3 (6H, m), 3,72(2H, s ancho), 6,82 (1H, dd, J=1,7, 7,9 Hz), 6,90 (1H, d, J=1,9 Hz), 6,97 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,0- 7,3 (4H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,2, 5,4 Hz).
MS (m/z): 312 (M^+).

Ejemplo de Producción 15

4-[2-(1-etilpropil)-1H-imidazol-1-il] -3-nitrobenzoato de etilo



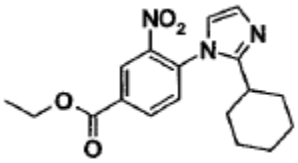
Se mezclaron y calentaron a reflujo durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno 9,16 g de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo, 5,94 g de 2-(1-etilpropil)-1H-imidazol, 11,2 ml de N,N-diisopropiletilamina y 86 ml de acetonitrilo. En el líquido de la reacción el disolvente se separó por destilación, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se hizo débilmente alcalino con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 13,16 g del compuesto del título.

1H-RMN (CDCl3, δ): 0,75 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,5-1,8 (4H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 4,47 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,1 Hz) , 8,37 (1H, dd, J = 1,9, 8,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,9 Hz).

MS (m/z): 331 (M+).

Ejemplo de producción 25

4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo

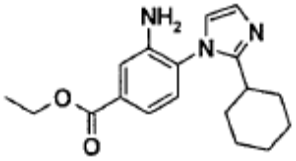


El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 15.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,45 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 4,48 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,83 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,12 (1H , d, J=1,2 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,39 (1H, dd, J=1,9, 8,5 Hz), 8,66 (1H, d, J=1,9 Hz).
MS (m/z): 343 (M^+).

Ejemplo de producción 26

3-amino-4-(2-ciclohexil-1 H-imidazol-1-il)benzoato de etilo

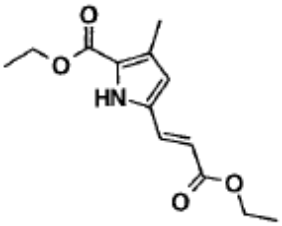


El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 25 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,40 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,5-2,0 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,68 (2H, s ancho), 4,39 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,84 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,0- 7,2 (2H, m), 7,4-7,6 (2H, m).
MS (m/z): 313 (M^+).

Ejemplo de Producción 99

5-[(E)-2-etoxicarbonilvinil]-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



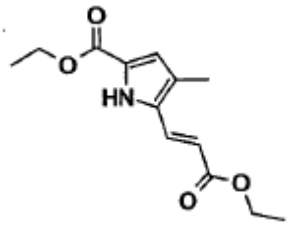
470 mg de 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, 378 mg de malonato de monoetilo, 0,05 ml de piperidina y 6 ml de piridina se mezclaron y se agitaron a 100°C durante 38 horas. Se añadió agua helada al líquido de reacción y el precipitado se recuperó por filtración. El precipitado se lavó con agua y se secó en corriente de aire con calentamiento para proporcionar 311 mg del compuesto del título.

1H-RMN (CDCl3, δ): 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,32 (3H, s), 4,24 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,20 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 16,0 Hz), 9,27 (1H, s ancho).

MS (m/z): 251 (M+), 159 (base).

Ejemplo de producción 100

5-[(E -2-etoxicarbonilvinil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



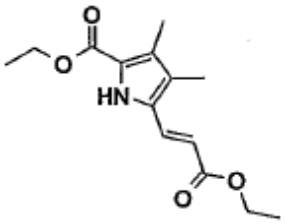
El compuesto del título se obtuvomd las operaciones similares a las del Ejemplo de Producción 99.

1H-RMN (CDCl3, δ): 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,20 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,14 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz), 9,29 (1H, s ancho).

MS (m/z): 251 (M+), 160 (base).

Ejemplo de producción 101

5-[(E)-2-etoxicarbonilvinil]-3,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del ejemplo de producción 99.

1H-RMN (CDCl3, δ): 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,10 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,24 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,09 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 16,2 Hz), 8,91 (1H , s ancho).

MS (m/z): 265 (M+, base).

Ejemplo de formulación 1

Comprimido:

	mg/comprimido
Principio activo	5,0
Almidón	10,0
Lactosa	73,0
Carboximetilcelulosa cálcica	10,0
Talco	1,0
Estearato de magnesio	1,0
	100,0

El ingrediente activo se pulverizó hasta el tamaño de partícula no mayor de 70 µm, al que se añadieron almidón, lactosa y carboximetilcelulosa cálcica y se mezcló a fondo. A continuación se añadió pasta de almidón (10%) a la mezcla en polvo anterior, se mezcló y se agitó para formar gránulos. Después del secado, su tamaño de partícula se revistió hasta alrededor de 1.000 µm, con lo que se mezclaron talco y estearato de magnesio y se elaboraron comprimidos.

Listado se secuencias

<110> ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Derivados de quinoxalina

<130> 20227EP2

<140> EP 14 184 461.3
<141> 2007-12-12

<150> JP 06/336215
<151> 2006-12-13

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 32
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> cebador hPDE9-5A

<400> 1
cctagctagc caccatggga tccggctcct cc 32

<210> 2
<211> 43
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> cebador hPDE9-3A

<400> 2
ttttcctttt gcggccgctt attaggcaca gtctccttca ctg 43

<210> 3
<211> 24
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador hPDE5-5'E

<400> 3
cggaattcca accatggagc gggc 24

<210> 4
<211> 27
<212> DNA
<213> Secuencia artificial

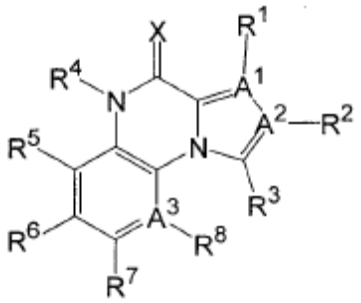
<220>

<223> cebador hPDE5-3'

<400> 4
gctctagatc agttccgctt ggcctgg 27

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^3 es alquilo C_{1-9} o alquenilo C_{2-9} cada uno de los cuales puede estar sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C_{1-6},

R^4 es hidrógeno,

R^5 y R^8 son hidrógeno,

R^6 y R^7 cada uno independientemente son hidrógeno; alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno,

X es O,

A^1, A^2 y A^3 son C,

o una de sus sales.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} cada uno de los cuales está sustituido con carboxi, o una de sus sales.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es

ácido (E)-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)acrílico;

ácido 3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico;

ácido 3-(2-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico; ácido 2-metil-3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-1-il)propanoico;

ácido 3-(7-butil-4-oxo-4,5-dihidropirrolo[a 1,2-]quinoxalin-1-il)propanoico, o una de sus sales.

4. Un inhibidor de PDE9 que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Agentes para su uso en el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en la hiperplasia benigna de próstata, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2, que comprenden un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales.