

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 353**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 471/14** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014 PCT/US2014/047031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15009930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014 E 14826002 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3022205**

54 Título: **Inhibidores de la fosfodiesterasa novedosos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**17.07.2013 US 201361847280 P**

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

**30.07.2020**

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN  
THE CITY OF NEW YORK (100.0%)  
412 Low Memorial Library, 535 West 116th Street  
New York, NY 10027, US**

72 Inventor/es:

**LANDRY, DONALD, W.;;  
DENG, SHIXIAN;  
FIORITO, JOLE;  
ARANCIO, OTTAVIO y  
WASMUTH, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 776 353 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

Inhibidores de la fosfodiesterasa novedosos y usos de los mismos

### Referencia cruzada a solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio y prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 61/847.280, presentada el 17 de julio de 2013.

Esta divulgación de patente contiene material sujeto a protección de propiedad intelectual. El propietario de la propiedad intelectual no tiene ninguna objeción a la reproducción facsímil del documento de patente o de la divulgación de la patente tal como aparece en el archivo o registros de patentes de la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU., pero se reserva de otro modo todos los derechos de propiedad intelectual.

### 10 Apoyo gubernamental

Esta invención se realizó con apoyo gubernamental bajo la subvención NIH/NIA n.º 1U01AG032973 concedida por el Instituto Nacional de Salud. El gobierno tiene determinados derechos en la invención.

### Antecedentes de la invención

15 La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que es la causa más frecuente de demencia entre personas de edad avanzada. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria, disfunción sináptica y acumulación de péptidos  $\beta$ -amiloides (A $\beta$ ). Está provocada en parte por niveles aumentados de péptido  $\beta$ -amiloide 1-42 (A $\beta$ 42). Los fármacos aprobados para tratar la EA incluyen inhibidores de la colinesterasa tales como Cognex® (tacrina), Aricept® (donepezil), Exelon® (rivastigmina) y Razdyne® (galantamina); y el antagonista del receptor de N-metil-d-aspartato Namenda® (memantina). Sin embargo, varios de estos medicamentos padecen de eficacia limitada y producen efectos secundarios adversos.

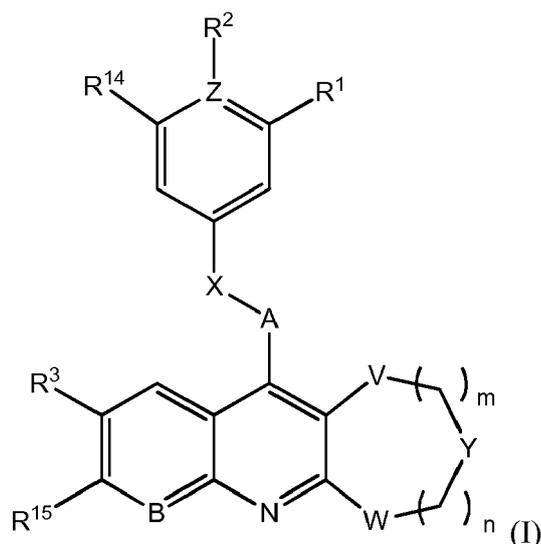
25 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) se usan ampliamente como agentes terapéuticos para la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar. Se cree que estos inhibidores aumentan los niveles de GMPc, lo que potencia la fosforilación del factor de la transcripción y la unión del elemento de respuesta a AMPc (CREB) de la molécula que afecta a la memoria a través de la activación de las proteína cinasas dependientes de GMPc. El documento US 4 843 079 A da a conocer una heteroalquilenquinolinamina fusionada que es útil para potenciar la memoria. El documento WO 2006/094237 A2 da a conocer compuestos que modulan la sirtuina y métodos de uso de los mismos. El documento WO2006/094237A2 enseña que los compuestos que modulan la sirtuina pueden usarse para tratar y/o prevenir una amplia variedad de enfermedades y trastornos que incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas. Musial & al., 2007 dan a conocer desarrollos en inhibidores de la colinesterasa para tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo análogos de los fármacos existentes, tales como inhibidores duales del sitio de unión. El documento WO 2013/109738 A1 da a conocer derivados de benzonaftiridina, tales como inhibidores de la fosfodiesterasa, y composiciones que comprenden derivados novedosos de benzonaftiridina. El documento WO 2013/109738 A1 también da a conocer métodos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, para aumentar la memoria o la potenciación a largo plazo con derivados de benzonaftiridina o composiciones que comprenden derivados novedosos de benzonaftiridina.

35 El monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), segundos mensajeros biológicos de nucleótidos, regulan diversos procesos biológicos, tales como regulación de la circulación sanguínea, contracción del miocardio, diferenciación celular, transmisión neuronal, secreción glandular y expresión génica. Los receptores intracelulares para estas moléculas incluyen nucleótido cíclico fosfodiesterasas (PDE), proteína cinasas dependientes de nucleótido cíclico (PGK) y canales activados por nucleótido cíclico. Las PDE son una gran familia de proteínas que catalizan la hidrólisis de nucleótidos cíclicos 3',5' a los correspondientes monofosfatos 5'. Existen once grupos de genes de PDE humanos relacionados, pero bioquímicamente distintos. Algunas PDE son específicas para la hidrólisis de AMPc (tales como PDE4, PDE7, y PDE8) y algunas son específicas para GMPc (tales como PDE5, PDE6 y PDE9), mientras que algunas PDE tienen especificidad mixta (tales como PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 y PDE11).

40 Los inhibidores de PDE 5 representativos son inhibidores de la PDE de GMPc tipo cinco de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico, también conocidos como inhibidores de la PDE-5, que incluyen, por ejemplo, sildenafil, tadalafil, zaprinast y vardenafil. Los inhibidores de la PDE5 aumentan los niveles de GMPc inhibiendo la acción degradante de PDE5 sobre GMPc. Los inhibidores de la PDE5 actuales padecen inconvenientes tales como selectividad limitada con respecto a otros subtipos de PDE. Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de la PDE5 estructuralmente novedosos.

### Sumario de la invención

50 En un aspecto, la invención se refiere a una clase de derivados de benzo[b][1,6]naftiridina derivados de fórmula (I)



en la que

A es NR<sup>4</sup>;

B es CR<sup>16</sup> o N;

5 V es un enlace o C(O);

W es un enlace o NR<sup>13</sup>;

X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al menos un D;

Y es NR<sup>5</sup>;

Z es C o N;

10 R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -C(O)R<sup>7</sup>;

15 R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>7</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>15</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;

R<sup>16</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;

R<sup>17</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

m y n son cada uno 0, 1 ó 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención disminuyen la actividad de la PDE en al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos

aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 99% o el 100%.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inhiben la fosfodiesterasa. En algunas realizaciones, la fosfodiesterasa es fosfodiesterasa tipo V (PDE5).

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen una CI50 para fosfodiesterasa de al menos aproximadamente 0,1 nM, al menos aproximadamente 1 nM, al menos aproximadamente 5 nM, al menos aproximadamente 10 nM, al menos aproximadamente 25 nM, al menos aproximadamente 50 nM, al menos aproximadamente 100 nM, al menos aproximadamente 200 nM, al menos aproximadamente 300 nM, al menos aproximadamente 400 nM, al menos aproximadamente 500 nM, al menos aproximadamente 600 nM, al menos aproximadamente 700 nM, al menos aproximadamente 800 nM, al menos aproximadamente 900 nM, o al menos aproximadamente 1000 nM.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 La divulgación se refiere a un método de inhibición de una fosfodiesterasa que comprende poner en contacto una fosfodiesterasa con un compuesto de fórmula (I) o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I). La fosfodiesterasa puede ser PDE5.

- 20 La divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). La enfermedad puede ser enfermedad de Alzheimer. En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o composición de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula o (Ic), para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto.

- 25 La divulgación se refiere a un método de aumento de la potenciación a largo plazo en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o composición de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula o (Ic), para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, en el que se aumenta la potenciación a largo plazo en el sujeto.

- 30 La divulgación se refiere a un método de mejora de la memoria en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer. Por tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto o una composición de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula o (Ic), para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto, en el que se mejora la memoria en el sujeto.

- 35 La divulgación se refiere a un método de mejora de la función sináptica en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer.

Todavía otros objetos y ventajas de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la divulgación en el presente documento, que es simplemente ilustrativa y no restrictiva. Por tanto, otras realizaciones se reconocerán por el experto en la técnica sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

### Breve descripción de las figuras

- 40 La figura 1 muestra los efectos del compuesto H sobre los niveles hipocámpicos de GMPc en ratones.
- La figura 2 muestra los efectos del compuesto H en ratones silvestres y APP/PS1, un modelo de ratón transgénico de EA, sobre la potenciación residual registrada durante los últimos 5 minutos de un registro de 2 h tras la estimulación tetánica de las fibras colaterales de Schaffer en la conexión CA3-CA1.
- 45 La figura 3 muestra los efectos del compuesto H en ratones silvestres y APP/PS1, un modelo de ratón transgénico de EA, sobre la potenciación residual registrada durante los últimos 5 minutos de un registro de 2 h tras la estimulación tetánica de las fibras colaterales de Schaffer en la conexión CA3-CA1. El tratamiento diario con el compuesto H (3 mg/kg, i.p.) durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses restableció la potenciación normal cuando se registraron cortes a los 6-7 meses de edad.
- 50 La figura 4 muestra los efectos del compuesto H sobre los defectos en la memoria de referencia en ratones silvestres y APP/PS1, un modelo de ratón transgénico de EA, en el laberinto de agua de brazo radial de 2 días. El tratamiento diario con el compuesto durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses redujo el número de errores con el laberinto de agua de brazo radial de 2 días en ratones APP/PS1.
- La figura 5 muestra los efectos del compuesto H sobre los defectos en la memoria del miedo en ratones silvestres y APP/PS1, un modelo de ratón transgénico de EA, en la memoria del miedo contextual. El tratamiento diario con el

compuesto durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses restableció la congelación normal en una prueba para la memoria del miedo contextual en ratones APP/PS1.

5 La figura 6 muestra los efectos del compuesto H sobre los defectos en la memoria de referencia en ratones silvestres y APP/PS1, un modelo de ratón transgénico de EA, en el laberinto de agua de brazo radial de 2 días. El tratamiento diario con el compuesto (3 mg/kg, i.p.) durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses redujo el número de errores con el laberinto de agua de brazo radial de 2 días cuando se examinaron los ratones a los 6-7 meses de edad.

10 La figura 7 muestra los efectos del compuesto H sobre los defectos en la memoria del miedo en ratones silvestres y APP/PS1, un modelo de ratón transgénico de EA, en la memoria del miedo contextual. El tratamiento diario con el compuesto (3 mg/kg, i.p.) durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses restableció la congelación normal en una prueba para la memoria del miedo contextual cuando se examinaron los ratones a los 6-7 meses de edad.

La figura 8 muestra el transcurso de tiempo frente a las concentraciones del compuesto H en el cerebro y plasma de los ratones tras la administración i.p. de una dosis de 25 mg/kg.

15 La figura 9 muestra la tinción con H&E para tres grupos (A: vehículo; B: 120 mg/kg de compuesto H; C: 240 mg/kg de compuesto H); y una inmunotinción con GFAP para tres grupos (D: vehículo; E: 120 mg/kg de compuesto H, F: 240 mg/kg de compuesto H).

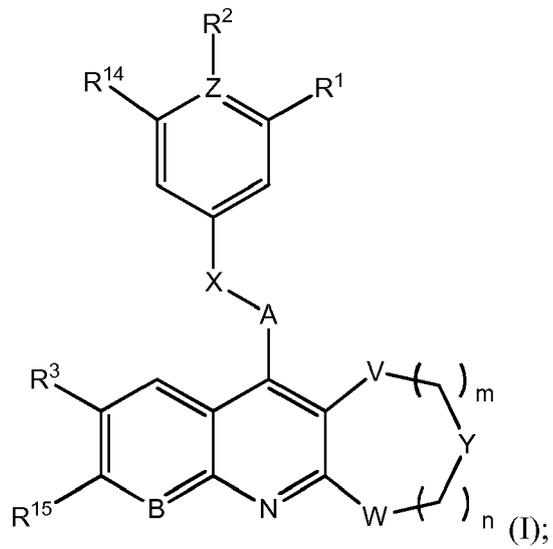
### Descripción detallada de la invención

20 El tratamiento de la EA sigue siendo un objetivo principal en la comunidad médica. Para tal fin, están explorándose varias dianas biológicas para el tratamiento de la EA tales como Tau, beta-secretasa y gamma-secretasa. La EA comienza supuestamente como un trastorno sináptico producido, al menos en parte, por A $\beta$  (Selkoe, D.J. Science 2002, 298, 789-791). La reducción inducida por A $\beta$  en la potenciación a largo plazo (LTP), un indicador fisiológico de plasticidad sináptica que se piensa que forma la base del aprendizaje y la memoria, y la fosforilación del factor de transcripción de la memoria CREB, se mejoran mediante donadores de óxido nítrico (NO) y análogos de GMP (Puzzo, *et al.*, J. Neurosci 2005, 25, 6887-6897). Al revés, la ablación genética de NO-sintasa 2 (NOS2) da como resultado un empeoramiento del fenotipo de EA en ratones que expresan proteína precursora de amiloide mutada (APP) (Colton *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2006, 103, 12867-12872). En conjunto, estos hallazgos muestran que la regulación por incremento de la ruta de NO puede ser protectora en la EA.

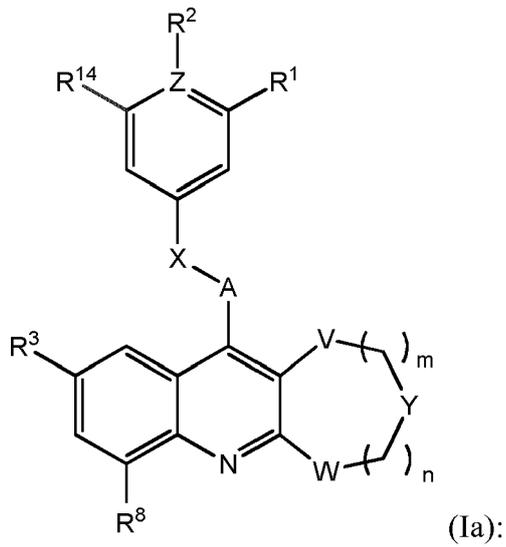
30 A pesar de la función neuroprotectora de NO, también se ha considerado al gas como un agente principal de neuropatología y muerte celular cuando se produce en grandes cantidades. Grandes cantidades de NO conducen a la generación de una cantidad significativa de peroxinitritos que son responsables del estrés oxidativo y nitrosativo en la muerte celular inducida por A $\beta$ . La liberación de pequeñas cantidades de NO por las formas constitutivas de NOS que incluyen las isoformas tanto neuronales como endoteliales, n-NOS y e-NOS, promueve la plasticidad sináptica y el aprendizaje, mientras que la producción descontrolada de grandes cantidades del gas por la forma inducible de NOS (i-NOS) puede promover estrés oxidativo y nitrosativo por medio de la producción de peroxinitrito. Por tanto, ambas regulación por disminución inducida por A $\beta$  de la cascada de NO que bloquea la plasticidad y la memoria y la generación de peroxinitritos que conducen a muerte celular, puede desempeñar papeles en la EA.

40 Las estrategias que pueden sortear la producción de NO se centran en las etapas aguas abajo de la generación de NO. Los agentes que potencian la señalización de NO/GMPc/CREB pueden rescatar la reducción inducida por A $\beta$  de la plasticidad sináptica y memoria (véase el documento WO 2010/074783 y las referencias citadas en el mismo; Prickaerts, *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 1999, 10, 731-737; y Neuroscience 2002, 113, 351-361).

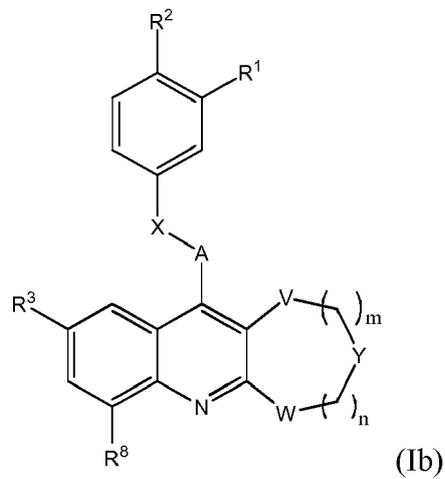
En un aspecto, la invención se refiere a derivados de fórmula (I):



más particularmente a unos derivados de fórmula (Ia):



todavía más particularmente a derivados de fórmula (Ib):



5

en la que  
A es NR<sup>4</sup>;

B es CR<sup>16</sup> o N;

V es un enlace o C(O);

W es un enlace o NR<sup>13</sup>;

X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al menos un D;

5 Y es NR<sup>5</sup>, O S;

Z es C o N;

R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;

10 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> o heterociclilo;

15 R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>15</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;

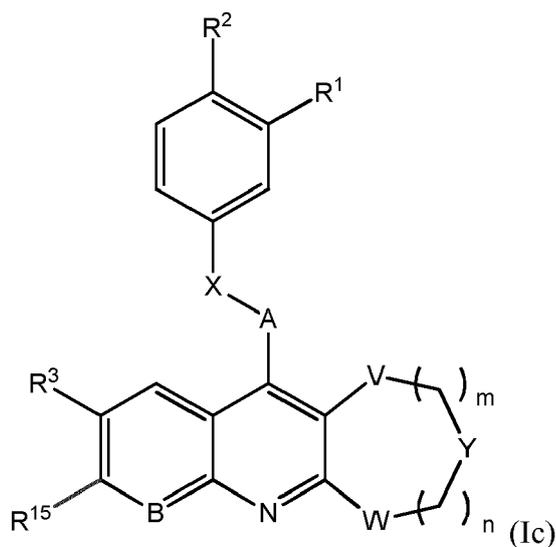
R<sup>16</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;

R<sup>17</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

20 m y n son cada uno 0, 1 ó 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere a derivados de fórmula (Ic):



en la que

25 A es NR<sup>4</sup>;

B es CR<sup>16</sup> o N;

V es un enlace o C(O);

W es un enlace o NR<sup>13</sup>;

X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al menos un D;

Y es NR<sup>5</sup>;

5 R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>;

10 R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>7</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>15</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;

15 R<sup>16</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;

R<sup>17</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);

m y n son cada uno 0, 1 ó 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los compuestos y/o composiciones de la invención pueden ser eficaces en el tratamiento, la reducción y/o supresión de complicaciones relacionadas con PDE, incluyendo PDE5, tal como, por ejemplo, disfunción eréctil.

#### Abreviaturas y definiciones

25 Los términos "inhibidor de la fosfodiesterasa" o "inhibidor de la PDE" se refieren a compuestos y sales o solvatos de los mismos que actúan inhibiendo la actividad de la enzima fosfodiesterasa. Una fosfodiesterasa a modo de ejemplo es la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Un inhibidor de la PDE puede ser un compuesto que disminuye la actividad de PDE *in vivo* y/o *in vitro*. Pueden encontrarse inhibidores de la PDE5 a modo de ejemplo en las patentes estadounidenses n.ºs 5.250.534; 5.859.006; 6.362.178; y 7.378.430.

El término "compuesto de la invención" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgénero o especie del mismo. El término también se pretende que abarque sales, hidratos y solvatos del mismo.

30 El término "composición/composiciones de la invención" tal como se usa en el presente documento significa composiciones que comprenden un compuesto de la invención, y sales, hidratos, o solvatos del mismo. Las composiciones de la invención pueden comprender además otros agentes tales como, por ejemplo, portadores, excipientes, estabilantes, lubricantes, disolventes, y similares.

35 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente que tiene una cadena lineal o cadena ramificada. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y similares.

El término "D" se refiere a un átomo de deuterio, y se conoce en la técnica que hace referencia a una especie enriquecida en deuterio, es decir, en la que D está presente por encima de su abundancia isotópica natural.

40 El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término también abarca grupos haloalquilo que contienen más de una especie de átomo de halógeno, por ejemplo -CF<sub>2</sub>Cl, y similares.

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, significa cloro (Cl), flúor (F), yodo (I) o bromo (Br).

El término "solvato" tal como se usa en el presente documento significa un compuesto, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en el que las moléculas de un disolvente adecuado se incorporan en la red cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosificación administrada. Los ejemplos de disolventes adecuados son etanol, agua y similares. Cuando el agua es el disolvente, la molécula se denomina "hidrato."

5 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como portadores y excipientes fisiológicamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo o sujeto.

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se pretende que incluya sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos incluyendo, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftalen-2-sulfónico y otros ácidos; y sales derivadas de bases inorgánicas u orgánicas incluyendo, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio o tetrafluoroborato. Sales farmacéuticamente aceptable a modo de ejemplo se encuentran, por ejemplo, en Berge, *et al.* (J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1).

15 Tal como se usa en el presente documento el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para significar de manera aproximada, más o menos, alrededor de o en la región de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo ampliando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor declarado mediante una variación del  
20 20% más o menos (mayor o menor).

25 El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto. Los ejemplos no limitativos de tales portadores farmacéuticos incluyen líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos también pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Otros ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Alfonso Gennaro ed., Krieger Publishing Company (1997); Remington's: The Science and Practice de Pharmacy, 21<sup>a</sup> ed. (Lippincot, Williams & Wilkins (2005); Modern Pharmaceutics, vol. 121 (Gilbert Banker y Christopher Rhodes, CRC Press (2002)).

30 Se describen inhibidores de la PDE5, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 5.250.534; 5.859.006; 6.362.178; y 7.378.430; publicación de patente internacional n.<sup>os</sup> WO/2008/095835, WO/2009/050554, WO/2009/124119, WO/2010/015589, WO/2010/074783, y WO/2011/015523; y Uthayathas *et al* en Pharmacol. Rep. 2007, 59(2), 150-63; y referencias citadas en el mismo. Los inhibidores de la PDE5 incluyen, por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil, avanafil, lodenafil, udenafil, mirodenafil, P20066 (Etipharm), SLx-2101 (Kadmon Pharmaceuticals), PF00489791 (Pfizer), INT007 (IntelGenx Technologies) y dasantafil. Se ha descubierto una familia novedosa de inhibidores de la PDE5 y se describe en el presente documento.

35 Se describen derivados de benzonaftiridina, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 3.674.790; 4.742.061; 6.294.547; 6.384.047; 6.436.952; y la publicación de patente internacional n.<sup>o</sup> WO/1998/055481. En el presente documento, los inventores describen compuestos que son derivados novedosos de benzonaftiridina. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben la PDE5.

40 En algunas realizaciones, A es NR<sup>4</sup>. En algunas realizaciones, A es N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, A es N-metilo. En algunas realizaciones, A es NH.

En algunas realizaciones, X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En algunas realizaciones, X es CH<sub>2</sub>.

45 En algunas realizaciones, V es un enlace. En algunas realizaciones, V es C(O).

En algunas realizaciones, W es un enlace. En algunas realizaciones, W es NR<sup>13</sup>.

50 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un halógeno. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es halógeno. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es flúor, cloro o bromo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es cloro o bromo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es cloro. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es -O-metilo o -O-etilo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es -O-metilo.

55 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es -CN. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es halógeno. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es flúor, cloro o bromo. En algunas

- realizaciones, R<sup>3</sup> es flúor. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es cloro. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es bromo. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es -OMe. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es -CF<sub>3</sub>.
- 5 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo o etilo. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es etilo. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es ciclopropilo o ciclobutilo. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es ciclopropilo.
- 10 En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
- En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
- En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es hidrógeno o etilo. En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es hidrógeno.
- 15 En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> es etilo.
- En algunas realizaciones, m es 0, 1 ó 2. En algunas realizaciones, m es 0 ó 1. En algunas realizaciones, m es 1 ó 2. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.
- 20 En algunas realizaciones, n es 0, 1 ó 2. En algunas realizaciones, n es 0 ó 1. En algunas realizaciones, n es 1 ó 2. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2.
- En algunas realizaciones, m es 1 y n es 1. En algunas realizaciones, m es 2 y n es 1. En algunas realizaciones, m es 1 y n es 2. En algunas realizaciones, m es 0 y n es 1. En algunas realizaciones, m es 0 y n es 2.
- En algunas realizaciones, Y es NR<sup>5</sup>. En algunas realizaciones, Y es NH.
- 25 En algunas realizaciones, V es un enlace, W es un enlace, X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); Y es NR<sup>5</sup>; y m y n son cada uno 1 ó 2.
- En algunas realizaciones, A es NR<sup>4</sup>, V es un enlace o C(O), W es un enlace o NR<sup>13</sup>, X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno; R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es 0 ó 1; y n es 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3.
- 30 En algunas realizaciones, A es NR<sup>4</sup>, V es un enlace o C(O), W es un enlace o NR<sup>13</sup>, X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno; R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno; R<sup>13</sup> es hidrógeno; m es 0 ó 1; y n es 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3.
- 35 La divulgación se refiere a en la que A es O, V es un enlace o C(O), W es un enlace o NH, X es -CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno; R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)CH<sub>3</sub>; R<sup>8</sup> es hidrógeno; m es 0 ó 1; y n es 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3.
- En algunas realizaciones, X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es un halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
- 40 En algunas realizaciones, V es un enlace, W es un enlace, X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es un halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
- En algunas realizaciones, X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es un halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y m y n son cada uno 1 ó 2.
- 45 En algunas realizaciones, X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es un halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y m y n son cada uno 1 ó 2.
- En algunas realizaciones, V es un enlace, W es un enlace, X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es un halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y m y n son cada uno 1 ó 2.
- 50 En algunas realizaciones, V es un enlace, W es un enlace, X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es un halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>); R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y m y n son cada uno 1 ó 2.

- En algunas realizaciones, V es un enlace, W es un enlace, A es NH; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>6</sup> es hidrógeno, -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-alquilo o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).
- 5 En algunas realizaciones, A es NH; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).
- En algunas realizaciones, A es NH; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); m es 1; y n es 2.
- 10 En algunas realizaciones, A es NH; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno; R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es 1; y n es 2.
- La divulgación se refiere a en la que, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son ninguno hidrógeno cuando V y W son cada uno un enlace, Y es NR<sup>5</sup>, A es NR<sup>4</sup>, X es CO, n = 2 y m = 1.
- 15 En algunas realizaciones, A es NR<sup>4</sup>; V es un enlace o C(O); W es un enlace o NR<sup>13</sup>; X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y m y n son independientemente 0, 1 ó 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3.
- 20 En algunas realizaciones, A es NH; V es un enlace o C(O); W es un enlace o NR<sup>13</sup>; X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno; R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>13</sup> es hidrógeno; m es 0 ó 1; y n es 2.
- En algunas realizaciones, A es NH; V es un enlace o C(O); W es un enlace o NH; X es -CH<sub>2</sub>-; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno; R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)CH<sub>3</sub>; R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es 0 ó 1; y n es 2.
- 25 En algunas realizaciones, V y W son cada uno un enlace, o V es C(O) y W es NR<sup>13</sup>; X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); Y es NR<sup>5</sup>; y m y n son cada uno 0, 1 ó 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3.
- En algunas realizaciones, A es NH; V es C(O); W es NH; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C(O)R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; m es 0 ó 1; y n es 2.
- 30 En algunas realizaciones, A es NH; V es C(O); W es NH; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno; R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C(O)R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es 0; y n es 2.
- 35 En algunas realizaciones, A es NH; V y W son cada uno un enlace, o V es C(O) y W es NH; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o C(O)R<sup>7</sup>; R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es 0 ó 1; y n es 2.
- 40 En algunas realizaciones, A es NH; V y W son cada uno un enlace; X es CH<sub>2</sub>; Y es NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> es cloro; R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es -CN; R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es 1; y n es 2.
- En algunas realizaciones, A es NH; V y W son cada uno un enlace; X es CH<sub>2</sub>; Y es NC(O)CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> es halógeno; R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno; R<sup>8</sup> es hidrógeno; m es 1; y n es 2.
- En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 45 La divulgación se refiere a un método de inhibición de fosfodiesterasa que comprende poner en contacto una fosfodiesterasa con un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic). La fosfodiesterasa puede ser PDE5.
- La divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic). La enfermedad puede ser enfermedad de Alzheimer.
- 50 La divulgación se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un

compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). La enfermedad puede ser enfermedad de Alzheimer.

5 La divulgación se refiere a un método de aumento de la potenciación a largo plazo en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer.

La divulgación se refiere a un método de aumento de la potenciación a largo plazo en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer.

10 La divulgación se refiere a un método de mejora de la memoria en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer.

15 La divulgación se refiere a un método de mejora de la memoria en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer.

20 La divulgación se refiere a un método de mejora de la función sináptica en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). Función sináptica comprende plasticidad sináptica. Plasticidad sináptica puede comprender aprendizaje, memoria o una combinación de los mismos. Plasticidad sináptica puede comprender potenciación a largo plazo (LTP). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer.

25 La divulgación se refiere a un método de mejora de la función sináptica en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) Función sináptica comprende plasticidad sináptica. Plasticidad sináptica comprende aprendizaje, memoria o una combinación de los mismos. Plasticidad sináptica comprende potenciación a largo plazo (LTP). El sujeto puede tener una enfermedad neurodegenerativa. La enfermedad neurodegenerativa puede ser enfermedad de Alzheimer.

30 La divulgación se refiere a un método para aumentar la retención de la memoria en un sujeto que padece una enfermedad neurodegenerativa, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad terapéutica de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic).

Puede administrarse un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). Puede administrarse una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic).

35 Enfermedades neurodegenerativas y métodos de tratamiento de las mismas a modo de ejemplo también se describen en los documentos en WO 2010/074783, WO2011/072243 y WO2012/088420

40 Pueden incorporarse compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración. Tales composiciones pueden comprender un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) y un portador farmacéuticamente aceptable. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención están presentes en una composición farmacéutica.

45 Según la invención, un portador farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico, agente isotónico y de retardo de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Puede usarse cualquier medio o agente convencional que es compatible con el compuesto activo. También pueden incorporarse compuestos activos complementarios en las composiciones.

50 Cualquiera de las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento puede aplicarse a cualquier sujeto que necesita tal terapia, incluyendo, por ejemplo, un mamífero tal como un ratón, una rata, un conejo, un gato, una vaca, un caballo, un conejo, un mono, un cerdo, una oveja, una cabra o un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un ratón, rata o ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un ratón. En algunas realizaciones, el sujeto es una rata. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

55 Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su vía prevista de administración. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes

componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede contenerse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis elaborados de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables estériles. Para administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EM™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, un poliol farmacéuticamente aceptable como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y mezclas adecuadas de los mismos. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. Puede lograrse el impedimento de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico y timerosal. En muchos casos, puede ser útil incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. Puede lograrse la absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el compuesto inhibidor de la PDE5 en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de componentes enumerados en el presente documento, según se requiera, seguido por filtración por esterilización. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio básico de dispersión y los otros componentes requeridos de aquellos enumerados en el presente documento. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, ejemplos de métodos de preparación útiles son secado a vacío y secado por congelación que proporciona un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional de una disolución filtrada previamente por esterilización del mismo.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden contenerse en cápsulas de gelatina o comprimirse para dar comprimidos. Para el fin de administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas. También pueden prepararse composiciones orales usando un portador fluido para su uso como enjuague bucal, en las que el compuesto en el portador fluido se aplica por vía oral y puede enjugarse y expectorarse o tragarse.

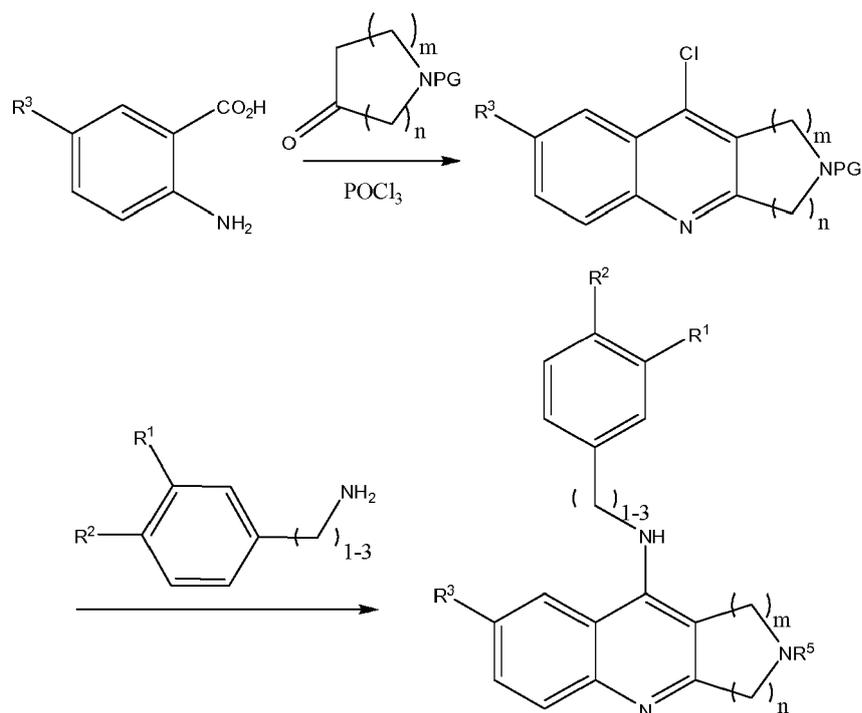
Pueden incluirse materiales adyuvantes y/o agentes de unión farmacéuticamente compatibles como parte de la composición. Los comprimidos, pastillas, cápsulas, pastillas para chupar y similares pueden contener cualquiera de los siguientes componentes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o sabor a naranja.

La administración sistémica también puede ser mediante medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan agentes penetrantes apropiados para la barrera que va a permearse en la formulación. Tales agentes penetrantes se conocen generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse a través del uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, bálsamos, geles o cremas tal como se conoce generalmente en la técnica.

Se sintetizan derivados de benzonaftiridina mediante métodos dentro del campo del experto común en la técnica. Métodos a modo de ejemplo mediante los cuales pueden sintetizarse derivados de benzonaftiridina son los siguientes.

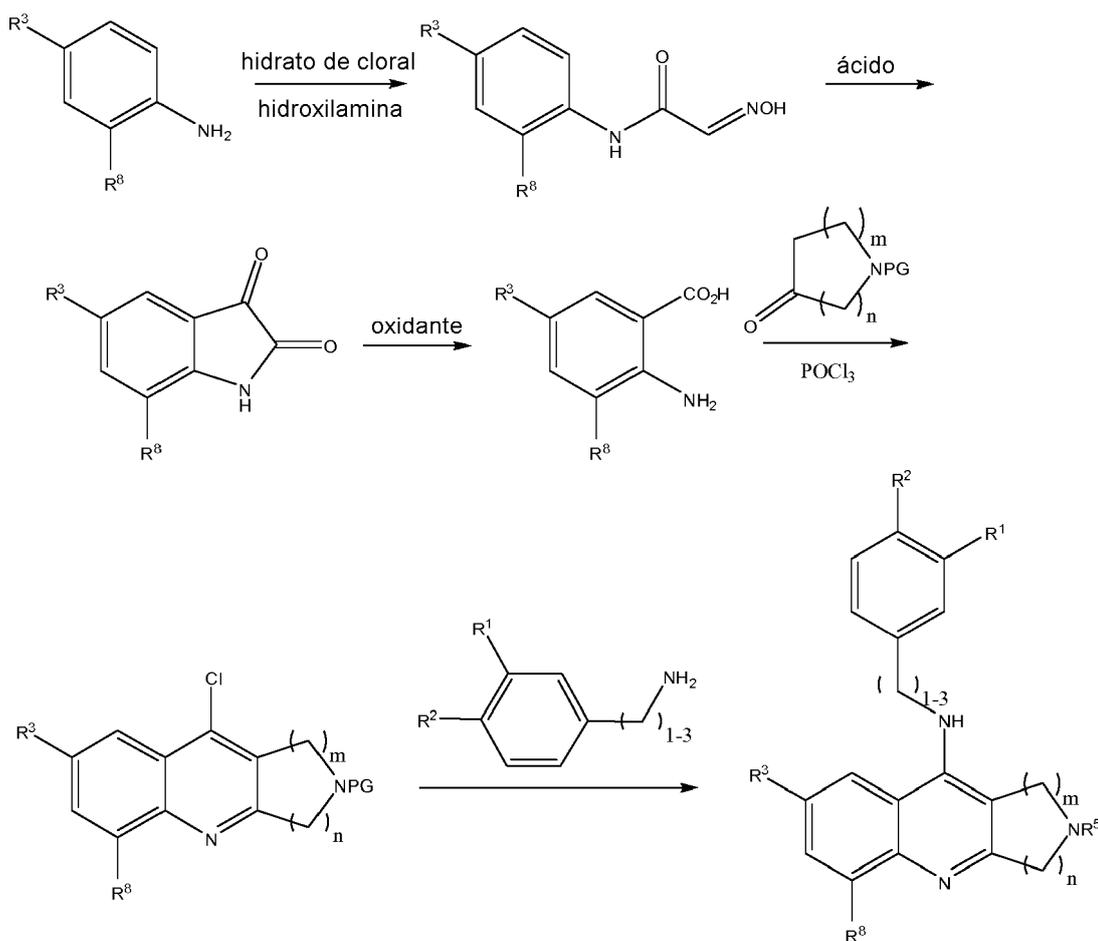
Método A: pueden sintetizarse derivados de benzonaftiridina, por ejemplo, a partir de derivado de ácido 2-aminobenzoico (esquema 1).

## Esquema 1



- 5 Pueden calentarse una mezcla de derivado de ácido 2-aminobenzoico y derivado de aminocetona cíclica (que contiene opcionalmente un grupo alquilo u otro grupo protector en el átomo de nitrógeno) en, por ejemplo, POCl<sub>3</sub> para obtener una benzonafitridina. La reinstalación del grupo protector (si se retira durante la formación de benzonafitridina) puede lograrse mediante métodos conocidos tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006). El tratamiento posterior con una fenilalquilamina y una sal tal como, por ejemplo, un haluro de sodio, en un disolvente tal como un fenol puede calentarse para obtener el derivado de benzonafitridina elaborado. Puede lograrse protección opcional del átomo de nitrógeno de la fenilalquilamina mediante métodos conocidos, tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006). El experto en la técnica reconocerá la selección de un grupo protector apropiado basándose en ortogonalidad y propiedades deseadas con otros grupos protectores en, por ejemplo, el átomo de nitrógeno de piperidina. Puede lograrse desprotección opcional del nitrógeno de piperidina mediante métodos conocidos, tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006), seguido por la incorporación del grupo R<sup>5</sup> deseado por medio de aminación reductora de un R<sup>5</sup>-CHO en presencia de un agente reductor tal como un borohidruro o por medio de alquilación de R<sup>5</sup>-LG (en el que LG es un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, sulfonato, etc.). Puede lograrse retirada de los grupos protectores mediante métodos conocidos, tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006).
- 10
- 15
- 20 Método B: pueden sintetizarse derivados de benzonafitridina, por ejemplo, a partir de derivado de ácido 2-aminobenzoico (esquema 2).

## Esquema 2:

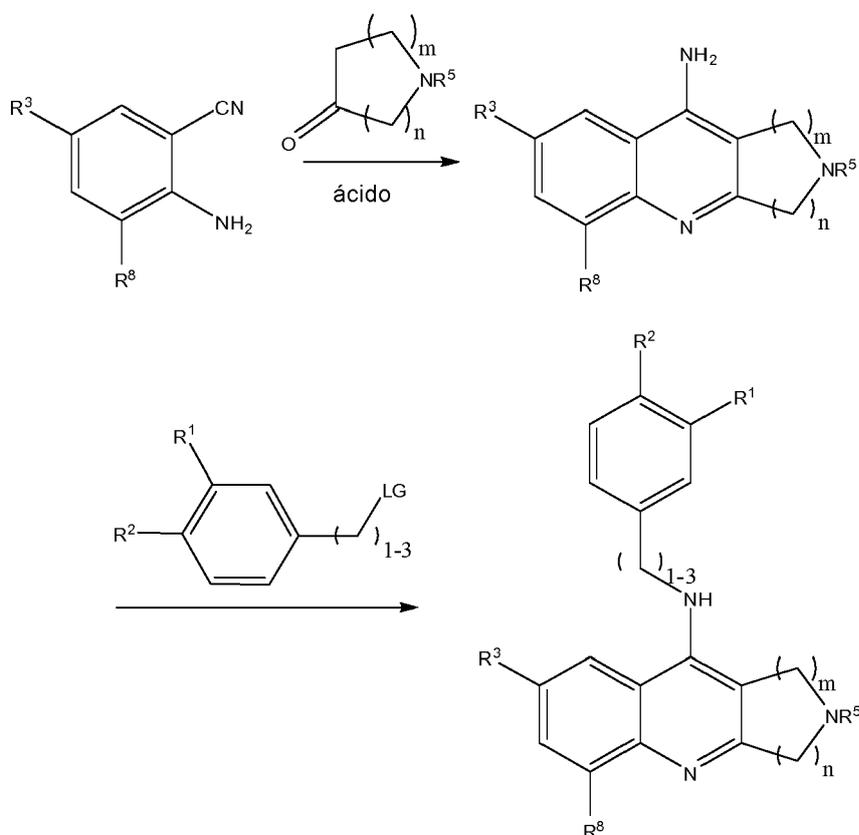


5 Puede tratarse un derivado de anilina en un disolvente tal como agua con hidrato de cloral, ácido (tal como HCl), un sulfato de grupo I (tal como sulfato de sodio), hidroxilamina y se calienta para generar una hidroxilimina. La hidroxilimina puede tratarse con un ácido (tal como ácido sulfúrico) y calentarse para generar una indolin-2,3-diona. El posterior tratamiento con un oxidante tal como peróxido de hidrógeno en una base tal como hidróxido de sodio puede generar un ácido 2-aminobenzoico. Puede lograrse conversión opcional de  $R^3$  a  $-CN$  por medio de tratamiento con cianuro de cobre en un disolvente tal como NMP antes del procesamiento adicional.

10 Pueden calentarse el derivado de ácido 2-aminobenzoico y derivado de aminocetona cíclica (que contiene opcionalmente un grupo alquilo u otro grupo protector en el átomo de nitrógeno) en  $POCl_3$  para obtener una benzonaftiridina. La reinstalación del grupo protector (si se retira durante la formación de benzonaftiridina) puede lograrse mediante métodos conocidos tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006). El posterior tratamiento con una fenilalquilamina y una sal tal como, por ejemplo, un haluro de sodio, en un disolvente tal como un fenol puede calentarse para obtener el derivado de benzonaftiridina elaborado. Puede lograrse protección opcional del átomo de nitrógeno de la fenilalquilamina mediante métodos conocidos, tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006). El experto en la técnica reconocerá la selección de un grupo protector apropiado basándose en ortogonalidad y propiedades deseadas con otros grupos protectores en, por ejemplo, el átomo de nitrógeno de piperidina. Puede lograrse desprotección opcional del nitrógeno de piperidina mediante métodos conocidos, tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006), seguido por la incorporación del grupo  $R^5$  deseado por medio de aminación reductora de un  $R^5-CHO$  en presencia de un agente reductor tal como un borohidruro o por medio de alquilación de  $R^5-LG$  (en el que LG es un grupo saliente tal como, por ejemplo, halógeno, sulfonato, etc.). Puede lograrse retirada de los grupos protectores mediante métodos conocidos, tales como los descritos en, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, por Peter Wuts & Theodora Greene (Wiley 2006).

25 Método C: también pueden sintetizarse derivados de benzonaftiridina, por ejemplo, a partir de derivado de 2-aminobenzonitrilo (esquema 3).

## Esquema 3



Puede calentarse una mezcla de derivado de 2-aminobenzonitrilo y derivado de aminocetona cíclica en presencia de un ácido fuerte. Ácidos fuertes empleados en esta transformación pueden ser cualquier ácido orgánico o inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico, trifluoroacético, acético y sulfónico. El tratamiento posterior con un resto fenilalquilo que contiene un grupo saliente (LG) y una base tal como, por ejemplo, una trialkilamina, puede formar el derivado de benzonaftiridina elaborado.

Además de los métodos generales mencionados anteriormente, también pueden usarse otros métodos tales como los descritos en, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 3.674.790 y 6.294.547 para obtener los derivados de benzonaftiridina. El experto común en la técnica reconocerá variaciones de los métodos descritos en el presente documento y de los métodos descritos en las referencias en el presente documento citadas para sintetizar otros derivados de benzonaftiridina dentro del alcance de la invención.

Un inhibidor de la PDE5 puede disminuir la actividad de una molécula de PDE5 *in vivo* y/o *in vitro*. En una realización, un inhibidor de la PDE5 puede disminuir la actividad de PDE5 en al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97%, al menos aproximadamente el 99% o el 100%.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan inhibición de la PDE5 con una CI50 de menos de aproximadamente 1  $\mu$ M. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención presentan inhibición de la PDE5 con una CI50 de menos de aproximadamente 500 nM. En algunas realizaciones, la CI50 es de menos de aproximadamente 250 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, o menos de aproximadamente 1 nM.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) son inhibidores selectivos de la PDE5. En algunas realizaciones, los compuestos presentan inhibición de la PDE5 a concentraciones menores que a las que inhiben otros subtipos de PDE. En algunas realizaciones, otros subtipos de PDE pueden incluir cualquiera de PDE1-PDE4 y PDE6-PDE11 o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el otro subtipo de PDE es PDE1. En algunas realizaciones, el otro subtipo de PDE es PDE6. En algunas realizaciones, el otro subtipo de PDE es PDE9.

Se reconocerá que una o más características de cualquier realización dada a conocer en el presente documento puede combinarse y/o reorganizarse dentro del alcance de la invención para producir realizaciones adicionales que están también dentro del alcance de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando tan sólo experimentación de rutina, muchos equivalentes a las específicas

- 5 realizaciones de la invención descritas en el presente documento. Se pretende que tales equivalentes estén dentro del alcance de la presente invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. A continuación se describen métodos y materiales a modo de ejemplo, aunque también pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o las pruebas de la presente invención.

- 10

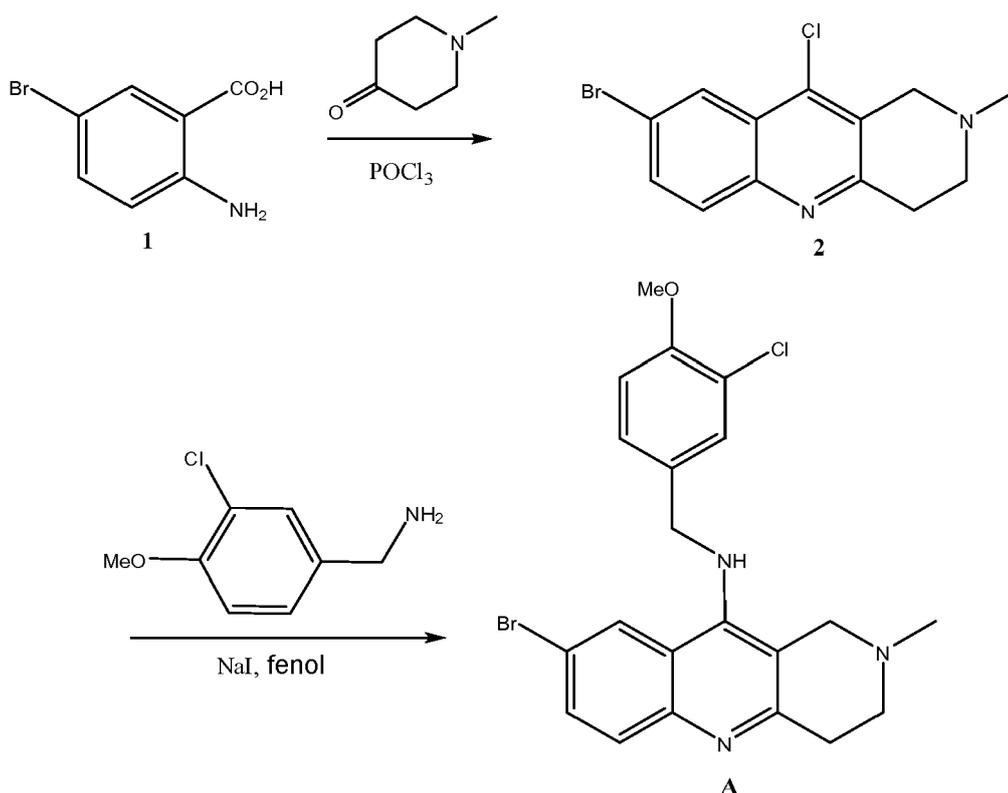
La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

### Ejemplos

- 15 A continuación se proporcionan ejemplos para facilitar una comprensión más completa de la invención. Los siguientes ejemplos ilustran los modos a modo de ejemplo de elaborar y practicar la invención. Sin embargo, el alcance de la invención no se limita a realizaciones específicas dadas a conocer en estos ejemplos, que son con fines de ilustración solamente, dado que pueden utilizarse métodos para obtener resultados similares.

Ejemplo 1: 8-bromo-N-(3-cloro-4-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridin-10-amina

### Esquema 3



- 20 8-Bromo-10-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina, 2

Se calentó una mezcla de 1 (9,25 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (9,25 mmol) en POCl<sub>3</sub> (10 ml) a 60°C durante 6 h. Se eliminó por evaporación el POCl<sub>3</sub> en exceso; se trató el residuo con H<sub>2</sub>O helada y NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt (3x50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto deseado triturando con Et<sub>2</sub>O (42% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,77 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 2,1, J<sub>2</sub>= 9,0 Hz), 3,99 (s, 2 h), 3,34 (t, 2 h, J= 5,7 Hz), 3,03 (t, 2 h, J= 5,7 Hz), 2,69 (s, 3H).

- 25

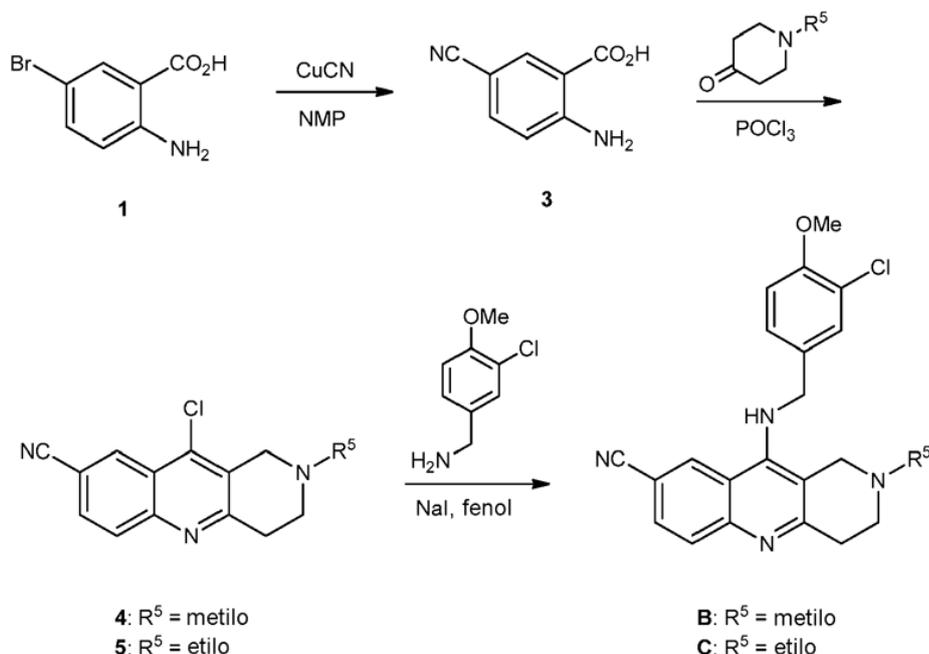
Se calentó una mezcla de 2 (1,92 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (2,11 mmol), NaI (0,1 mmol) y

fenol (3,84 mmol) a 130°C durante 1,5 h. Después de enfriar la reacción, se añadió Et<sub>2</sub>O (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3x20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt: MeOH 8:2) para dar el compuesto deseado A (38% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,64 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,1, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,16 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,1, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,47 (d, 2 h, J = 5,7 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,54 (s, 2 h), 3,18 (t, 2 h, J = 6,3 Hz), 2,81 (t, 2 h, J = 6,3 Hz), 2,50 (s, 3H).

5

Ejemplo 2: 10-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo

**Esquema 4:**



Ácido 2-amino-5-cianobenzoico, 3

10 Se calentaron ácido 2-amino-5-bromobenzoico (2,31 mmol) y CuCN (2,78 mmol) hasta reflujo en NMP (5 ml) durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución de FeCl<sub>3</sub> 3H<sub>2</sub>O (3,0 g) en H<sub>2</sub>O (3 ml) y HCl (0,5 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de enfriar la reacción, se añadió Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (50 ml) y H<sub>2</sub>O (2x50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo ácido 2-amino-5-cianobenzoico (3) (57% de rendimiento) triturando a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,71 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,8, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 7,32 (s a, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,7 Hz).

15

10-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, 4

Se calentó una mezcla de 1 (1,23 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (1,23 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2 ml) a 60°C durante 6 h. Se eliminó por evaporación el POCl<sub>3</sub> en exceso; se trató el residuo con H<sub>2</sub>O helada y NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (5% de MeOH en AcOEt) dio el compuesto deseado (55% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 3,85 (s, 2 h), 3,30 (t, 2 h, J = 6,0 Hz), 2,89 (t, 2 h, J = 6,0 Hz), 2,60 (s, 3H).

20

10-Cloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, 5

Se calentó una mezcla de 1 (1,23 mmol) y 1-etilpiperidin-4-ona (1,23 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2 ml) a 60°C durante 6 h. Se eliminó por evaporación el POCl<sub>3</sub> en exceso; se trató el residuo con H<sub>2</sub>O helada y NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x25 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio el compuesto deseado (26% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,82 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,8, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 3,91 (s, 2 h), 3,30 (t, 2 h, J = 5,7 Hz), 2,93 (t, 2 h, J = 5,7 Hz), 2,75 (q, 2 h, J = 7,2 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

25

30 10-[(3-Cloro-4-metoxibencil)amino]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo.

Se calentó una mezcla de 4 (0,12 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,12 mmol), NaI (0,006 mmol) y fenol (0,12 mmol) a 130°C durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se lavó con NaOH 1 N

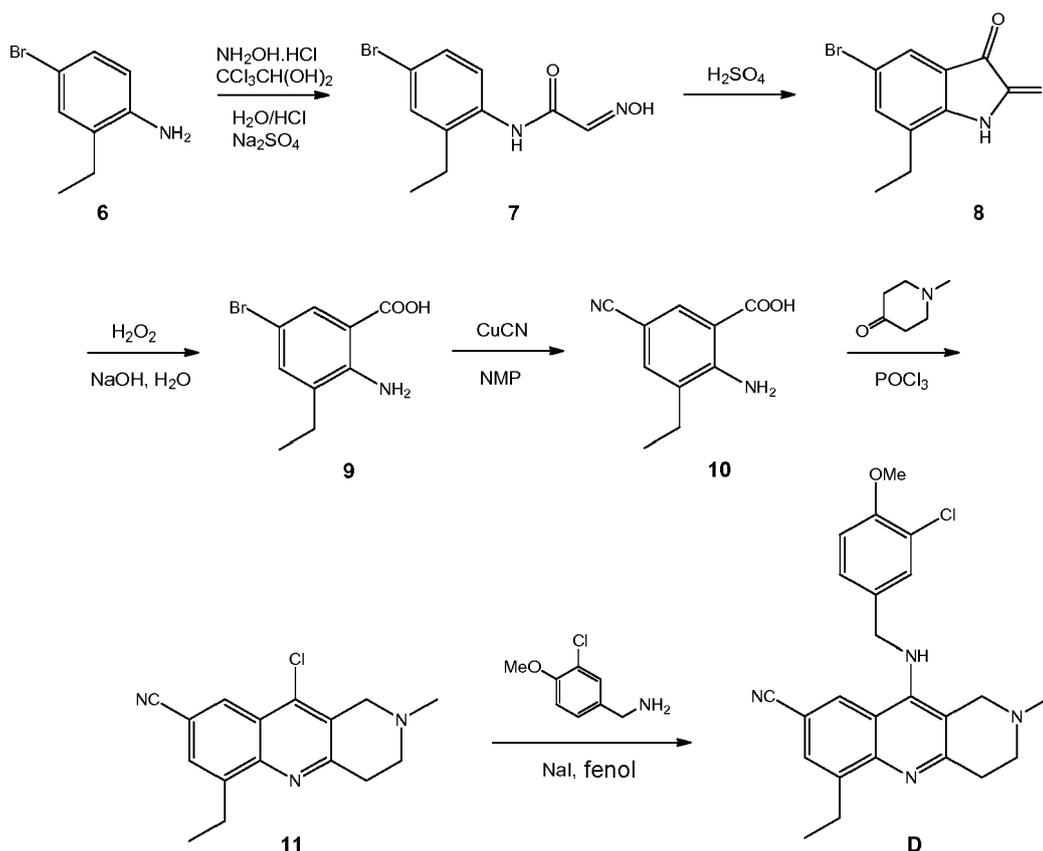
(3x5 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt: MeOH 8:2) para dar el compuesto deseado B (33% de rendimiento). EM ESI (m/z) 394 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,71 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 1,8, J<sub>2</sub>= 8,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,18 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 2,4, J<sub>2</sub>= 8,7 Hz), 6,94 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,57 (d, 2 h, J= 6,0 Hz), 4,11 (s a, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,54 (s, 2 h), 3,22 (t, 2 h, J= 6,3 Hz), 2,83 (t, 2 h, J= 6,3 Hz), 2,52 (s, 3H).

**Ejemplo 3: 10-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo**

Se calentó una mezcla de 5 (0,18 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,18 mmol), NaI (0,009 mmol) y fenol (0,18 mmol) a 130°C durante 2,5 h (esquema 4). Se diluyó la mezcla de reacción con Et<sub>2</sub>O (30 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3x1 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (5% de MeOH en AcOEt) para dar el compuesto deseado C (38% de rendimiento). EM ESI (m/z) 407 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, 1H, J= 1,2 Hz), 7,97 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,71 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 1,8, J<sub>2</sub>= 8,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,17 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 2,1, J<sub>2</sub>= 8,4 Hz), 6,94 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,56 (d, 2 h, J= 5,7 Hz), 4,12 (s a, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (s, 2 h), 3,22 (t, 2 h, J= 6,0 Hz), 2,87 (t, 2 h, J= 6,0 Hz), 2,66 (q, 2 h, J= 7,2 Hz), 1,18 (t, 3H, J= 7,2 Hz).

**Ejemplo 4: 10-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-6-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo**

**Esquema 5:**



**N-(4-Bromo-2-etilfenil)-2-(hidroxiimino)acetamida, 7**

A una suspensión de 4-bromo-2-etilanilina (6) (5,0 mmol) en 50 ml de H<sub>2</sub>O se le añadió HCl conc. (0,5 ml), 4,4 g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y clorhidrato de NH<sub>2</sub>OH (14,9 mmol), seguido por adición de hidrato de cloral (5,5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto 7. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (s a, 1H), 7,93-7,90 (m, 2 h), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2 h), 2,60 (q, 2 h, J= 7,5 Hz), 1,25 (t, 3H, J= 7,2 Hz).

**5-Bromo-7-etilindolin-2,3-diona, 8**

A una disolución de ácido sulfúrico (10 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) a 80°C se le añadió 7 (3,68 mmol) en porciones pequeñas a lo largo de 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 80°C. Después de enfriar la reacción, se

añadió 20 ml de agua helada y se extrajo la mezcla con AcOEt (3x50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar el producto deseado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,58-7,54 (m, 1H), 2,60 (q, 2 h, J= 7,5 Hz), 1,29 (t, 3H, J= 7,5 Hz).

Ácido 2-amino-5-bromo-3-etilbenzoico, 9

- 5 A una suspensión de 8 (1,38 mmol) en 10 ml de NaOH al 10% se le añadió gota a gota una disolución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,5 ml) en 4,5 ml de H<sub>2</sub>O. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se acidificó el filtrado añadiendo HCl conc., se filtró el precipitado resultante (9) y se secó. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,32 (d, 1H, J= 2,4 Hz), 2,49 (q, 2 h, J= 7,2 Hz), 1,28 (t, 3H J= 7,2 Hz).

Ácido 2-amino-5-ciano-3-etilbenzoico, 10

- 10 Se sometió a reflujo una mezcla de 9 (3,3 mmol) y CuCN (3,9 mmol) en 3 ml de NMP durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución templada de NaCN (33% p/v) y se agitó vigorosamente. Después de enfriar, se extrajo la reacción con AcOEt (50 ml) y se descartó la fase orgánica. Se acidificó la fase acuosa añadiendo HCl conc. y se recogió el precipitado resultante 10 por filtración. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,26 (s, 1H), 6,49 (s a, 1H), 2,51 (q, 2 h, J= 7,2 Hz), 1,30 (t, 3H, J= 7,2 Hz).

- 15 10-Cloro-6-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, 11

Se calentó una mezcla de 10 (0,64 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (0,64 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2 ml) a 60°C durante 6 h. Se eliminó por evaporación el POCl<sub>3</sub> en exceso; se trató el residuo con H<sub>2</sub>O helada y NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se purificó el compuesto deseado triturando con Et<sub>2</sub>O. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,65 (m, 1H), 3,82 (s, 2 h), 3,31-3,23 (m, 4 h), 2,87 (t, 2 h J= 5,7 Hz), 2,58 (s, 3H), 1,34 (t, 3H J= 7,2 Hz).

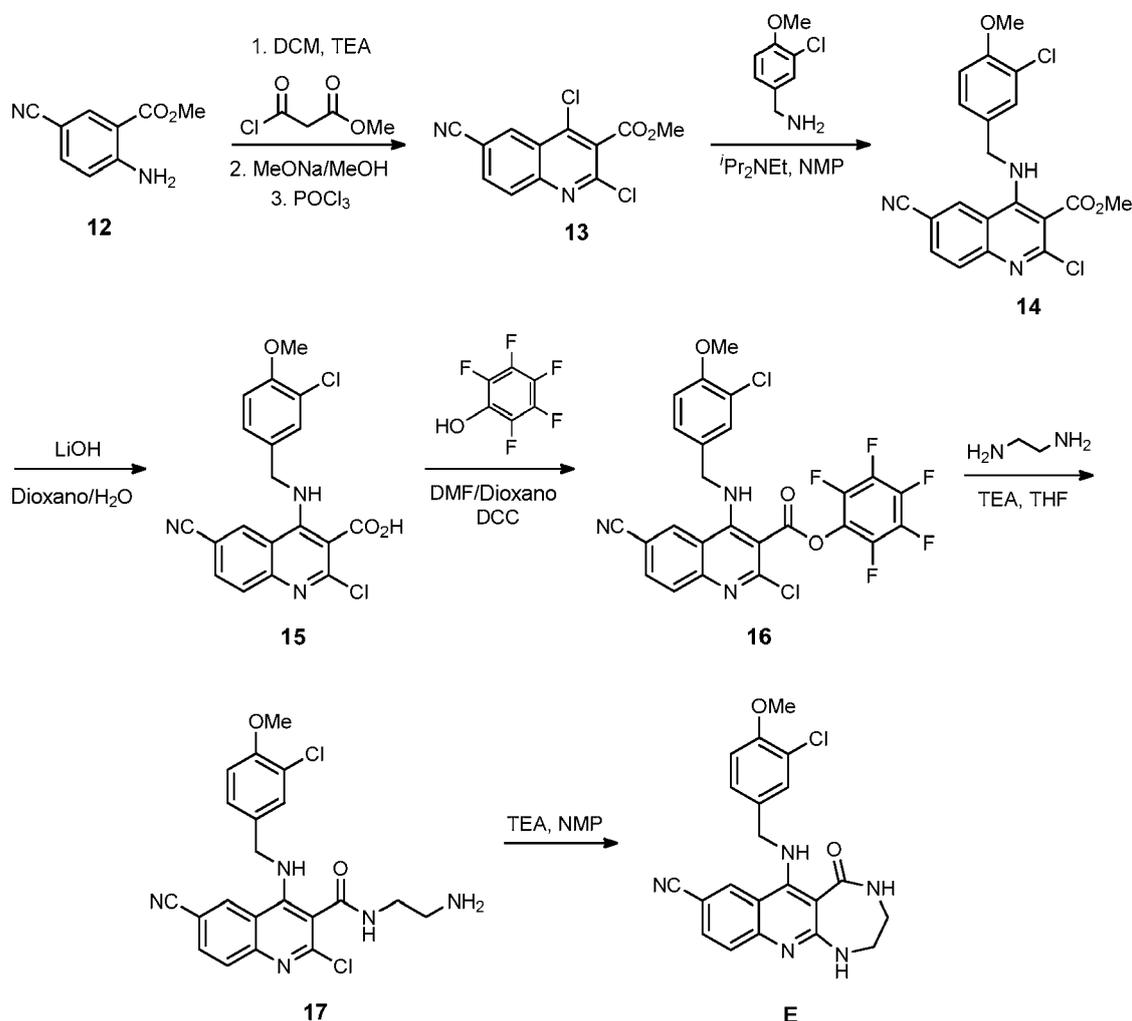
20

10-[(3-Cloro-4-metoxibencil)amino]-6-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo

- 25 Se calentó una mezcla de 11 (0,18 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,18 mmol), NaI (0,009 mmol) y fenol (0,18 mmol) a 130°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con Et<sub>2</sub>O (30 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3x10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el producto final D mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt: MeOH 9:1). EM ESI (m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 4,48 (s, 2 h), 3,92 (s, 3H), 3,54 (s, 2 h), 3,25-3,21 (m, 4 h), 2,89 (t, 2 h, J= 6,0 Hz), 2,51 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J= 7,5 Hz).

Ejemplo 5: 6-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[5,6-b]quinolina-8-carbonitrilo

## Esquema 6:



## 2,4-Dicloro-6-cianoquinolina-3-carboxilato de metilo, 13

5 A una disolución de 2-amino-5-cianobenzoato de metilo (5,68 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió trietamina (8,52 mmol) seguido por 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (7,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiental durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y HCl 1 M y luego se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado seguido por salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se continuó el residuo resultante sin purificación adicional.

10 Se trató el residuo de lo anterior con NaOMe 0,5 M en MeOH (6,83 mmol). Se agitó la mezcla heterogénea a temperatura ambiental durante 30 min. Se añadió entonces dietil éter a la mezcla de reacción y se recogió el sólido por medio de filtración a vacío, lavando con éter. Se continuó el sólido obtenido sin purificación adicional.

15 A un matraz que contenía el sólido de lo anterior enfriado hasta 0°C se le añadió POCl<sub>3</sub> (15 ml). La mezcla se templó y se hizo burbujear. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 90°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción oscura hasta temperatura ambiental y se vertió muy lentamente en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado con agitación hasta 0°C. Se añadió entonces NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta que la disolución fue básica. Se extrajo la disolución acuosa con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo obtenido por medio de cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con 9:1/hexanos:EtOAc, para dar el producto intermedio 13 (29% a lo largo de 3 etapas). EM ESI (m/z) 281 (MH)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,16 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,00 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,8, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 4,08 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ 163,4, 148,9, 148,1, 141,8, 133,3, 130,8, 130,6, 128,8, 124,3, 117,7, 112,8, 54,1.

## 2-Cloro-4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-6-cianoquinolina-3-carboxilato de metilo, 14

A una mezcla heterogénea de quinolina 13 (3,56 mmol) y clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (3,92 mmol) en

5 NMP (15 ml) se le añadió  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (8,90 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta  $80^\circ\text{C}$  durante 3 h. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se añadió HCl 1 M acuoso y EtOAc. Se separaron las fases resultantes y se lavó la fase orgánica con agua (3x) seguido por salmuera (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de EtOAc caliente y se permitió enfriar hasta temperatura ambiental. Entonces se añadió hexanos a la disolución y se precipitó el producto intermedio 14 (80% de rendimiento) y se recogió mediante filtración a vacío.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,95 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,82 (d, 1H,  $J=7,5$  Hz), 7,38 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,98 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 6,26 (s, 1H), 4,54 (d, 2 h  $J=4,8$  Hz), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

Ácido 2-cloro-4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-6-cianoquinolina-3-carboxílico, 15

10 A una disolución de éster 14 (2,20 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se le añadió LiOH (4,40 mmol) y agua (20 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiental durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre éter y NaOH 1 M acuoso, se separaron las fases y se acidificó la fase acuosa hasta un pH = 2 usando HCl concentrado. Se recogió el sólido precipitado por medio de filtración a vacío para dar ácido 15 (79% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2 h), 7,86 (d, 1H,  $J=8,7$  Hz), 7,44 (s, 1H), 7,28 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,12 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 4,57 (d, 2 h,  $J=5,7$  Hz), 3,84 (s, 3H).

2-Cloro-4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-6-cianoquinolina-3-carboxilato de perfluorofenilo, 16

20 A una disolución de ácido 15 (0,833 mmol) y pentafluorofenol (1,67 mmol) en DMF (5,6 ml) y 1,4-dioxano (2,2 ml), se le añadió DCC (1,25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 M acuoso y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 M y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo obtenido por medio de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 4:1/hexanos:EtOAc, para dar el éster 16 (56% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (d, 1H,  $J=1,2$  Hz), 7,99 (d, 1H,  $J=8,7$  Hz), 7,89 (dd, 1H,  $J_1=1,2$ ,  $J_2=8,7$  Hz), 7,40 (d, 1H,  $J=2,4$  Hz), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 2 h), 4,69 (d, 2 h,  $J=4,8$  Hz), 3,94 (s, 3H).

25 *N*-(2-Aminoetil)-2-cloro-4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-6-cianoquinolina-3-carboxamida, 17

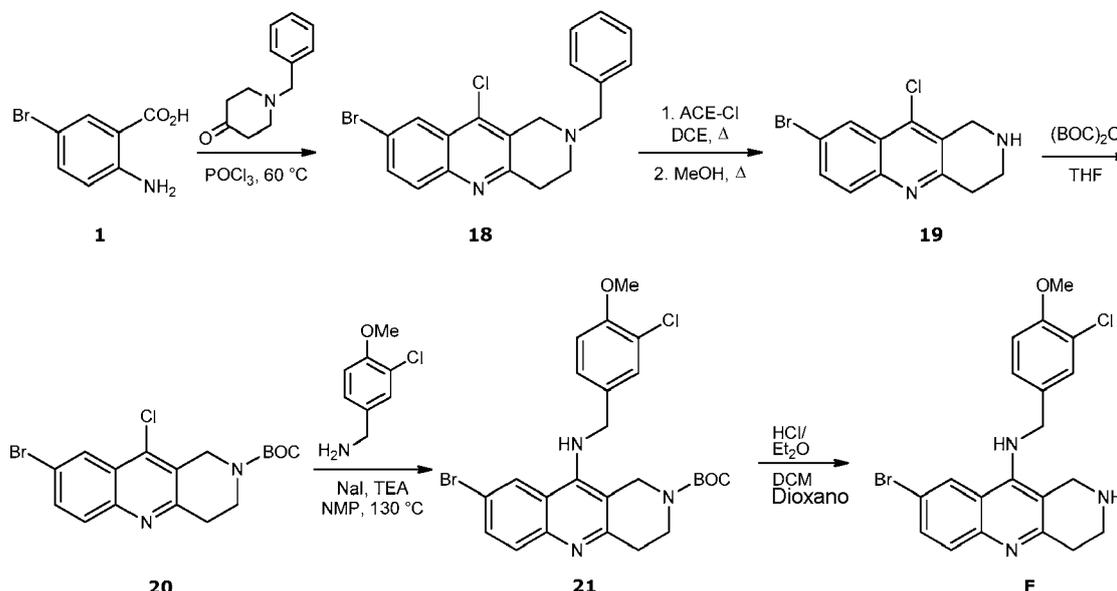
30 A una disolución de éster 16 (77,6  $\mu\text{mol}$ ) en THF (1,5 ml) se le añadió trietamina (0,116 mmol) seguido por etilendiamina (0,10 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiental durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se separaron las fases, y se lavó la fase orgánica con HCl 1 M (1x). Se basificó la fase acuosa ácida hasta un pH=10 mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  sólido y entonces se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío para dar 0,012 g (35% de rendimiento) de amina 17 que se usó sin purificación adicional. EM ESI ( $m/z$ ) 444 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,52 (t, 1H,  $J=5,1$  Hz), 7,93 (d, 1H,  $J=8,7$  Hz), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H,  $J=8,7$  Hz), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,03 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 4,52 (s, 2 h), 3,75 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 2 h), 2,54 (t, 2 h,  $J=6,3$  Hz).

35 6-[(3-Cloro-4-metoxibencil)amino]-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[5,6-b]quinolina-8-carbonitrilo, E

40 A una disolución de amina 17 (27,0  $\mu\text{mol}$ ) en NMP (1,0 ml) se le añadió TEA (40,5  $\mu\text{mol}$ ). Se calentó la mezcla de reacción hasta  $100^\circ\text{C}$  durante la noche. Se enfrió hasta temperatura ambiental y se repartió entre EtOAc y HCl 1 M. Se separaron las fases y se basificó la fase acuosa hasta un pH=10 mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  sólido y luego se extrajo con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo obtenido por medio de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 19:1/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, para dar el producto deseado (18% de rendimiento). EM ESI ( $m/z$ ) 408 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H,  $J_1=1,5$ ,  $J_2=8,4$  Hz), 7,34 (d, 1H,  $J=9$ ), 7,31 (d, 1H,  $J=2,1$  Hz), 7,19 (dd, 1H,  $J_1=2,1$ ,  $J_2=8,4$  Hz), 7,07 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 6,55 (s, 1H), 4,32 (d, 2 h,  $J=5,7$  Hz), 3,81 (s, 3H), 3,1-3,05 (m, 4 h).

Ejemplo 6: 8-bromo-N-(3-cloro-4-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridin-10-amina

## Esquema 7:



## 2-Bencil-8-bromo-10-cloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b][1,6]naftiridina, 18

Se calentó una mezcla de 1 (13,9 mmol) y 1-bencilpiperidin-4-ona (13,9 mmol) en POCl<sub>3</sub> (50 ml) a 60°C durante 6 h. Se eliminó por evaporación el exceso de POCl<sub>3</sub>; se trató el residuo con H<sub>2</sub>O helada y NaOH al 10% (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el compuesto deseado (60% de rendimiento) mediante cromatografía ultrarrápida (5% de MeOH en DCM). EM ESI (m/z) 387 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,75 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,1, J<sub>2</sub>=8,7 Hz), 7,43-7,31 (m, 5 h), 3,92 (s, 2 h), 3,82 (s, 2 h), 3,21 (t, 2 h, J= 6,0 Hz), 2,90 (t, 2 h, J= 6,0 Hz).

## 8-Bromo-10-cloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b][1,6]naftiridina, 19

Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (0,39 mmol) a una disolución de 18 (0,26 mmol) en DCE (2 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó por evaporación DCE; se disolvió el residuo en MeOH (15 ml) y se sometió a reflujo durante 1 h. Se observó la formación de un precipitado. Después de que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a., se recogió el precipitado mediante filtración, se repartió entre NaOH 1 N (10 ml) y AcOEt (10 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con AcOEt (10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado 19 (77% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,89 (s, 2 h), 4,36 (s, 2 h), 3,41 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,21 (t, 2 h, J=6,0 Hz).

## 8-Bromo-10-cloro-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, 20

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,7 mmol) a una disolución de 19 (0,84 mmol) en THF (5 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se eliminó por evaporación THF, se repartió el residuo entre DCM (25 ml) y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). Se extrajo la porción acuosa con DCM (2x25 ml) y se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto intermedio 20 (80% de rendimiento). EM ESI (m/z) 397 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (d, 1H, J= 2,1 Hz), 7,86 (d, 1H, J= 9,0 Hz), 7,77 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,1, J<sub>2</sub>=8,7 Hz), 4,82 (s, 2 h), 3,83 (t, 2 h, J= 6,0 Hz), 3,16 (t, 2 h, J= 6,0 Hz), 1,52 (s, 9H).

## 8-Bromo-10-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, 21

Se calentó una mezcla de 20 (0,075 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,38 mmol), TEA (0,38 mmol) y NaI (0,0037 mmol) en NMP (1 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con Et<sub>2</sub>O (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x20 ml) y salmuera (20 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto intermedio 21 (40% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,1 Hz), 6,93 (d, 1H, J=8,1 Hz), 4,57 (s, 4 h), 3,91 (s, 3H), 3,76 (t, 2 h, J= 6,0 Hz), 3,19 (t, 2 h, J= 5,7 Hz), 1,49 (s, 9H).

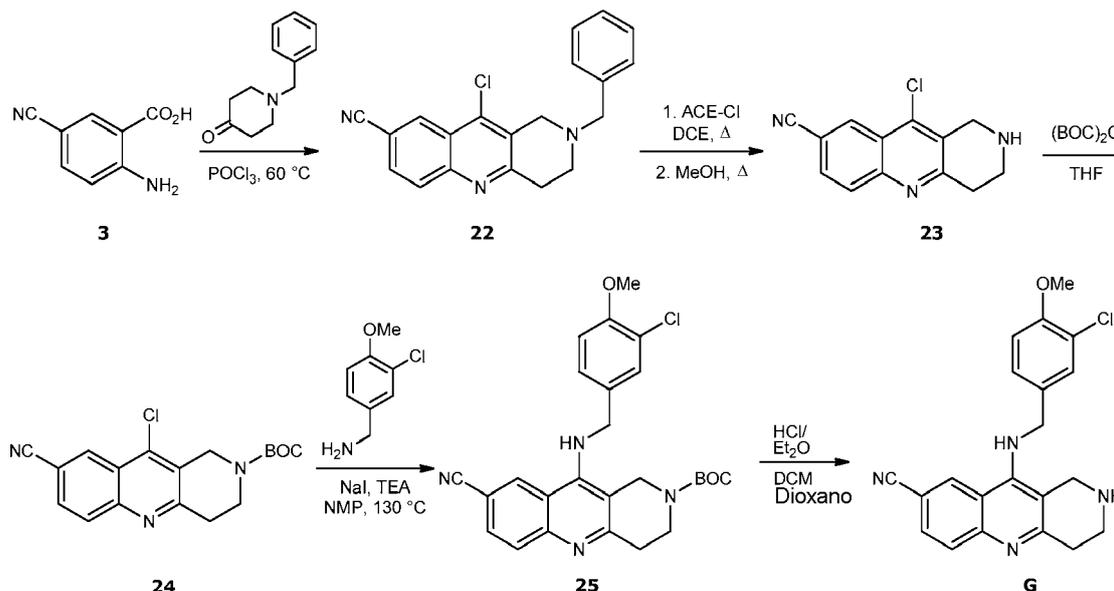
## 8-Bromo-N-(3-cloro-4-metoxibencil)-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b][1,6]naftiridin-10-amina, F

Se añadió gota a gota una disolución de Et<sub>2</sub>O/HCl 2 M a una disolución de 21 en DCM:Dioxano (1:2) (1,5 ml). Se

agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl 1 N y se descartó la fase orgánica. Entonces se basificó la fase acuosa usando NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH 1:1) dio el producto deseado (15% de rendimiento). EM ESI (m/z) 432 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,84-7,73 (m, 2 h), 7,65-7,62 (m, 2 h), 7,33 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,89 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,45 (d, 2 h, J=4,5 Hz), 3,96 (s, 2 h), 3,90 (s, 3H), 3,22 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,04 (t, 2 h, J=6,0 Hz).

Ejemplo 7: 10-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo

**Esquema 8:**



2-Bencil-10-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, 22

Se calentó una mezcla de 3 (12,3 mmol) y 1-bencilpiperidin-4-ona (12,3 mmol) en POCl<sub>3</sub> (50 ml) a 60°C durante 6 h. Se eliminó por evaporación el exceso de POCl<sub>3</sub>; se trató el residuo con H<sub>2</sub>O helada y NaOH al 10% (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (Hex: AcOEt, 1:2) para dar el producto deseado (54% de rendimiento). EM ESI (m/z) 334 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,82 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,8, J<sub>2</sub>=8,7 Hz), 7,43-7,31 (m, 5 h), 3,93 (s, 2 h), 3,83 (s, 2 h), 3,26 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 2,92 (t, 2 h, J=6,0 Hz).

10-Cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, 23

Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetil (9,0 mmol) a una disolución de 22 (6,0 mmol) en DCE (15 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó por evaporación DCE y se disolvió el residuo en MeOH (15 ml) y se sometió a reflujo durante 1 h. Se observó la formación de un precipitado. Después de que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a., se recogió el precipitado mediante filtración y se repartió entre NaOH 1 N (50 ml) y AcOEt (50 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con AcOEt (50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto intermedio 23 (62% de rendimiento). EM ESI (m/z) 244 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (d, 1H, J=1,2 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,82 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,8, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 4,28 (s, 2 h), 3,30 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,17 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 1,73 (s, 1H).

10-Cloro-8-ciano-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, 24

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 mmol) a una disolución de 23 (3,5 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Se lavó la reacción con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x30 ml) y se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener el producto intermedio 24 (94% de rendimiento). EM ESI (m/z) 344 (M+H)<sup>+</sup>.

10-((3-Cloro-4-metoxibencil)amino)-8-ciano-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo, 25

Se calentó una mezcla de 24 (0,58 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (2,90 mmol), TEA (2,90 mmol) y NaI (0,03 mmol) en NMP (3 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con Et<sub>2</sub>O (20 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x20 ml) y salmuera (20 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se

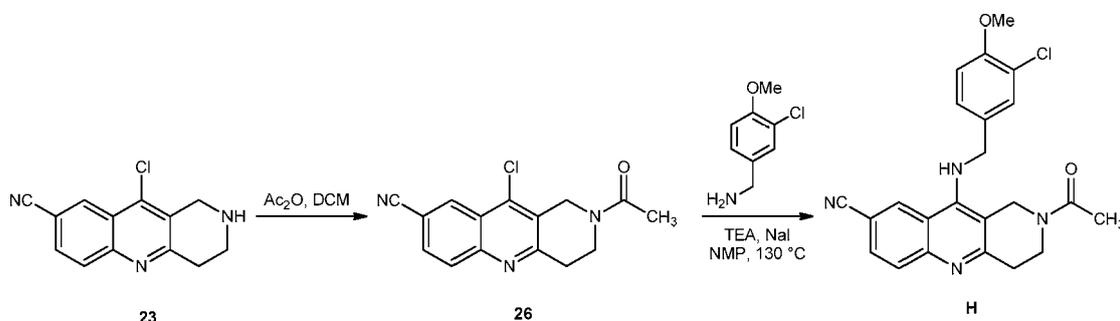
evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (Hex:AcOEt 1:2) dio el producto intermedio deseado 25 (49% de rendimiento). EM ESI (m/z) 479 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,94 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,70 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,8, J<sub>2</sub>=8,7 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,1, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,90 (d, 1H, J=8,1 Hz), 4,60-4,55 (m, 4 h), 4,36 (s, 1H), 3,89 (2, 3H), 3,75 (t, 2 h, J=6,0Hz), 3,12 (t, 2 h, J=6,0Hz), 1,47 (s, 9H).

5 10-((3-Cloro-4-metoxibencil)amino)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, G

Se añadió gota a gota una disolución de Et<sub>2</sub>O/HCl 2 M a una disolución de 25 en DCM:Dioxano (1:2) (1,0 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl 1 N y se descartó la fase orgánica. Entonces se basificó la fase acuosa usando NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (3x10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH 1:1) dio el producto deseado (20% de rendimiento). EM ESI (m/z) 379 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=9,7 Hz), 7,71 (d, 1H, J=9,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,93 (d, 1H, J=8,7 Hz), 4,56 (d, 2 h, J=5,4 Hz), 4,09 (s, 1H), 3,97 (s, 2 h), 3,92 (s, 3H), 3,25 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,11 (t, 2 h, J=6,0 Hz).

Ejemplo 8: 2-acetil-10-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo

**Esquema 9:**



15 2-Acetil-10-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, 26

Se añadió lentamente anhídrido acético (0,41 mmol) a una disolución con agitación de 23 (0,205 mmol; preparada tal como anteriormente) en DCM (1 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Luego se añadió agua helada a la reacción y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2x5 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (5 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 26 (77% de rendimiento). EM ESI (m/z) 286 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 2 h), 8,12-8,06 (m, 2 h), 7,88-7,84 (m, 2 h), 5,01 (s, 2 h, 62%), 4,87 (s, 2 h, 38%), 4,01 (t, 2 h, J=6,0 Hz, 32%), 3,88 (t, 2 h, J=6,0 Hz, 68%), 3,30-3,21 (m, 4 h), 2,27-2,25 (m, 6H).

2-Acetil-10-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina-8-carbonitrilo, H

Se calentó una mezcla de 26 (0,14 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4metoxibencilamina (0,70 mmol), TEA (0,70 mmol) y NaI (0,007 mmol) en NMP (2 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x10 ml) y salmuera (10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (AcOEt: MeOH 9:1) dio el producto deseado (20% de rendimiento). EM ESI (m/z) 421 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,73 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,5, J<sub>2</sub>=9,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,20 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,1, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,93 (d, 1H, J=8,1 Hz), 4,70 (s, 2 h), 4,64 (d, 2 h, J=6,0 Hz), 4,42 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,20 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 2,21 (s, 3H).

30 Ejemplo 9: ensayo de inhibición de la PDE5

Materiales y métodos: se sometió a ensayo la inhibición de la PDE5 en BPS Bioscience (San Diego, CA) usando kits de ensayo de PDE de BPS (número de catálogo de BPS 60300, lote de enzima 090810). Se proporcionaron compuestos de prueba como disoluciones líquidas de concentración 10 mM en DMSO. Se disolvió sildenafil, usado como patrón en DMSO. Las diluciones intermedias fueron DMSO al 10% en tampón de ensayo de PDE y pruebas a intervalos de desde 0,1 hasta 100 nM. Se usó 0,1 ng de enzima por reacción, y el sustrato fue FAM-GMPc 100 nM.

Condiciones del ensayo: se preparó una serie de diluciones de los compuestos de prueba con DMSO al 10% en tampón de ensayo y 5 µl de la dilución se añadió a una reacción de 50 µl de modo que la concentración final de DMSO es del 1% en todas las reacciones. Las reacciones enzimáticas se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 60 minutos en una mezcla de 50 µl que contiene tampón de ensayo de PDE, FAM-AMPc 100 nM o FAM-GMPc 100 nM, una enzima PDE y el compuesto de prueba. Después de la reacción enzimática, 100 µl de una disolución de unión (dilución 1:100 del agente de unión con el diluyente de agente de unión) se añadió a cada reacción y se realizó la reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se midió intensidad de fluorescencia a una excitación de 485 nm y una emisión de 528 nm usando un lector de microplacas M1000 de Tecan Infinite.

- 5 Análisis de los datos: se realizaron ensayos de actividad de la PDE por duplicado en cada concentración. La intensidad de fluorescencia se convierte en polarización de fluorescencia usando el software Magellan6 de Tecan. Los datos de polarización de fluorescencia se analizaron usando el software informático, Graphpad Prism. Se definió la polarización de fluorescencia (FP<sub>t</sub>) en ausencia del compuesto en cada conjunto de datos como el 100% actividad. En ausencia de PDE y el compuesto, el valor de polarización fluorescente (FP<sub>b</sub>) en cada conjunto de datos se definió como el 0% de actividad. El porcentaje de actividad en presencia del compuesto se calculó según la siguiente ecuación: % de actividad = (FP-FP<sub>b</sub>)/(FP<sub>t</sub>-FP<sub>b</sub>)x100%, donde FP= la polarización de fluorescencia en presencia del compuesto.
- 10 Los valores del % de actividad frente a una serie de concentraciones del compuesto se representaron entonces gráficamente usando análisis de regresión no lineal de curva de respuesta a la dosis sigmoidea generada con la ecuación  $Y=B+(T-B)/1+10^{((\text{LogEC50-X}) \times \text{pendiente de Hill})}$ , donde Y=porcentaje de actividad, B=porcentaje mínimo de actividad, T=porcentaje máximo de actividad, X= logaritmo del compuesto y pendiente de Hill = factor de pendiente o coeficiente de Hill. El valor de CI50 se determinó mediante la concentración que provocaba un porcentaje de actividad medio máximo.
- 15 Los compuestos presentaron inhibición de la PDE5 en el intervalo nanomolar o inferior. Se muestra inhibición a modo de ejemplo de compuestos representativos en la tabla 1.

Tabla 1. Inhibición de la PDE5 y PDE6 de compuestos representativos.

Compuesto	CI <sub>50</sub> de PDE5 (nM)	CI <sub>50</sub> de PDE6 (nM)
A	21,6	
B	1,0	
C	0,2	
D	0,07	30,0
E	43,8	6617
F	5,4	
G	1,55	>100
H	0,056	30,1

Ejemplo 10: ensayo de GMPc hipocámpico

- 20 Se inyectaron ratones macho y hembra de 2-3 meses de edad (20-25 g; ratones C57Bl6) con el compuesto H (3 mg/kg y 10 mg/kg, DMSO al 2% y Tween al 2%, i.p.) o vehículo (DMSO al 2% y Tween al 2%, i.p.). 30 min después de la administración del vehículo o compuesto H, los ratones se sometieron a descarga eléctrica aplicada a las patas y se sacrificaron 10 s, 1 min y 3 min después de la descarga eléctrica mediante luxación cervical y decapitación. Se extrajeron las muestras del hipocampo y se ultracongelaron en nitrógeno líquido. Los niveles GMPc se cuantificaron mediante procedimiento de inmunoensayo enzimático (Cayman Chemical Company, n.º de artículo 25 581021) siguiendo las pautas del fabricante por duplicado. Se normalizaron los niveles de GMPc con la concentración de proteína calculada usando reactivo de ensayo de proteína BCA (Thermo Scientific).

- 30 Se midieron los niveles de GMPc en ratones adultos después del tratamiento con el compuesto H. En una serie de experimentos preliminares, la descarga eléctrica aplicada a las patas induce un aumento inmediato en niveles de GMPc en el hipocampo (figura 1). Se midió la concentración de GMPc mediante inmunoensayo enzimático. Basal representa niveles de GMPc sin descarga eléctrica aplicada a las patas. Los valores son la media de determinaciones duplicadas. Las barras de error muestran EEM (n=3 por grupo); \*p<0,01; †p= 0,033. El compuesto H (3 mg/kg y 10 mg/kg, i.p., 30 minutos antes de la descarga eléctrica) potenció adicionalmente los niveles de GMPc a los 10 s, 60 s y 180 s (0,48 ± 0,014, 0,58 ± 0,033 y 0,58 ± 0,044 pmol/mg, respectivamente, a la concentración de 3 mg/kg; 0,56 ± 0,033, 0,70 ± 0,028 y 0,63 ± 0,013 pmol/mg, respectivamente, a la concentración de 10 mg/kg) en comparación con el vehículo (0,32 ± 0,015, 0,41 ± 0,028 y 0,46 ± 0,038 pmol/mg después de 10 s, 60 s y 3 min, respectivamente).

Ejemplo 11: estudios electrofisiológicos de la potenciación a largo plazo

Sección experimental

- 40 Se cortaron cortes transversos del hipocampo (400 µm) con un cortador de tejidos (EMS, PA) y se mantuvieron en una cámara de superficie de contacto a 29°C durante 90 min antes del registro, tal como se describe en Vitolo *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 13217-13221. La disolución de baño extracelular consistió en NaCl 124,0 mM, KCl 4,4 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,0 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25,0 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,0 mM, MgSO<sub>4</sub> 2,0 mM y glucosa 10,0 mM, se aireó continuamente con el 95% de O<sub>2</sub>/el 5% de CO<sub>2</sub> hasta un pH final de 7,4. Se registraron las respuestas postsinápticas extracelulares de campo (fEPSP) colocando los electrodos de estimulación y registro en el estrato radiado CA1. se

usó un electrodo bipolar de tungsteno (FHC, Bowdoin, ME) como electrodo de estimulación, y se usó una pipeta de vidrio llena con disolución de baño como electrodo de registro. La transmisión sináptica basal se evaluó en primer lugar representando gráficamente los voltajes de estímulo (V) contra pendientes de fEPSP para generar relaciones de entrada-salida. Se registró en primer lugar un nivel inicial de 20-30 min cada minuto a una intensidad que suscitó una respuesta a aproximadamente el 35% de la respuesta suscitada máxima. Se indujo LTP usando una estimulación de estallido theta (4 pulsos a 100 Hz, con los estallidos repetidos a 5 Hz, y consistiendo cada contracción tetánica en 3 trenes de diez estallidos separados por 15 s). Se midieron las respuestas como pendientes de fEPSP expresadas como porcentaje de nivel inicial.

Se determinó si el compuesto H (50 nM, a través de la perfusión de baño, durante 5 min antes de la contracción tetánica) rescata el defecto en LTP en animales APP/PS1 de 3-4 meses de edad. Se encontró el 201,76%  $\pm$  14,09 de potenciación en cortes de ratones transgénicos tratados con compuesto en comparación con el 137,30%  $\pm$  10,83 de potenciación en cortes de ratones APP/PS1 tratados con vehículo (figura 2). El compuesto H rescata el defecto en LTP de cortes de APP/PS1. Potenciación residual registrada durante los últimos 5 minutos de un registro de 2 h tras la estimulación tetánica de las fibras colaterales de Schaffer en la conexión CA3-CA1. El compuesto no tuvo ningún efecto sobre cortes de WT.  $P < 0,05$  que compara cortes tratados con el compuesto frente a cortes tratados con el vehículo en ratones APP/PS1.

Estudios preliminares con sildenafil han demostrado que la inhibición de la PDE5 tiene efectos beneficiosos prolongados sobre las anomalías sinápticas y cognitivas en ratones APP/PS1 que persiste más allá de la administración del inhibidor. Este hallazgo sugiere la posibilidad de usar estos fármacos para interferir con la progresión de los déficits de memoria. Se decidió investigar si esta importante posibilidad terapéutica se produce con el compuesto H. En estos experimentos, tanto los ratones APP/PS1 como WT de 3 meses de edad se inyectaron i.p. con 3 mg/kg/día con el compuesto H durante 3 semanas, entonces se detuvo el tratamiento durante 9-12 semanas antes de las pruebas. Cortes de ratones transgénicos tratados con el compuesto tuvieron el 226,23%  $\pm$  6,72 de potenciación en comparación con el 164,12%  $\pm$  10,37 en cortes de ratones transgénicos tratados con vehículo (figura 3). Potenciación residual registrada durante los últimos 5 minutos de un registro de 2 h tras la estimulación tetánica de las fibras colaterales de Schaffer en la conexión CA3-CA1. El tratamiento diario con el compuesto H (3 mg/kg, i.p.) durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses restableció la potenciación normal cuando se registraron cortes a los 6-7 meses de edad.

#### Ejemplo 12: estudios de comportamiento

##### Sección experimental

Se realizó la tarea de laberinto de agua de brazo radial, un híbrido del clásico laberinto de agua de Morris y el laberinto de tierra de brazo radial, tal como se describe en J. Alamed, D.M. Wilcock, D.M. Diamond, M.N. Gordon, D. Morgan, Two-day radial-arm water maze learning and memoria task; robust resolution of amyloid-related memory deficits in transgenic mice, Nat. Prot. 1 (2006) 1671-1679. El ratón tenía que nadar en 6 calles (brazos) que radiaban desde un área central hasta que encontrara una plataforma oculta (sumergida) al final de uno de los brazos, basándose en pistas visuales colocadas en la sala. El primer día del protocolo fue un día de entrenamiento en el que los ratones se entrenaron para identificar la ubicación de la plataforma alternando entre una plataforma visible y una oculta en un brazo objetivo. Los 3 ensayos finales en ese día y todos los 15 ensayos en el día 2 usaron una plataforma de escape oculta para forzar a los ratones a usar pistas espaciales para identificar la ubicación del brazo objetivo. Para evitar limitaciones de aprendizaje impuestas por la práctica agotadora y para evitar la fatiga que puede resultar de ensayos consecutivos, se estableció un entrenamiento de práctica espaciado separando los ratones en cohortes de 4 y alternando diferentes cohortes a través de los 15 ensayos de entrenamiento a lo largo de periodos de prueba de 3 horas cada día. Se contó el número de entradas de brazo incorrecto (entradas a brazos sin plataforma). Si el animal entró en el brazo incorrecto, se le retiró con cuidado al brazo de inicio. La imposibilidad de seleccionar un brazo después de 15 s se contó como error y se devolvió el ratón al brazo de inicio. Cada ensayo duró hasta 1 min. Después de 1 min, si la plataforma no se había ubicado, el ratón fue guiado con cuidado a través del agua colocando una mano detrás suya para dirigirlo hacia la plataforma. El ratón descansó sobre la plataforma durante 15 s. La ubicación de la plataforma objetivo fue diferente para cada ratón. El día 2, se repitió el mismo procedimiento que en el día 1 para los 15 ensayos usando únicamente la plataforma oculta. Para el análisis de los datos, se calcularon los promedios para cada ratón usando bloques de 3 ensayos.

Se evaluó el condicionamiento del medio tal como se describe en B. Gong, O.V. Vitolo, F. Trinchese, S. Liu, M. Shelanski, O. Arancio, Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment, J. Clin. Invest. 114 (2004) 1624-1634; F. Trinchese, S. Liu, F. Battaglia, S. Walter, P.M. Mathews, O. Arancio, Progressive age-related development of Alzheimer-like pathology in APP/PS1 mice, Ann. Neurol. 55 (2004) 801-814; y B. Gong, Z. Cao, P. Zheng, O.V. Vitolo, S. Liu, A. Staniszewski, D. Moolman, H. Zhang, M. Shelanski, O. Arancio, Ubiquitin hidrolase Uch-L1 rescues beta-amyloid-induced decreases in synaptic function and contextual memory, Cell 126 (2006) 775-788. En primer lugar, se examinó la percepción sensorial de descarga eléctrica aplicada a las patas en diferentes grupos de ratones a través de la prueba de evaluación umbral. Los animales se colocaron en la cámara de condicionamiento y la corriente eléctrica (0,1 mA durante 1 s) se aumentó a intervalos de 30 s desde 0,1 mA hasta 0,7 mA. El umbral de retroceso (primera respuesta visible a la descarga eléctrica), salto (primera respuesta motora extrema y respuesta vocalizada se cuantificaron para cada animal

obteniendo el promedio de la intensidad de descarga eléctrica a la que cada animal mostró la respuesta de comportamiento para ese tipo de descarga eléctrica. El entrenamiento del condicionamiento del miedo se realizó colocando el ratón en una cámara de condicionamiento durante 2 min antes de la aparición de un tono (estímulo condicionado (CS), 30 s, 85 dB sonido a 2800 Hz). En los últimos 2 s del CS, los ratones recibieron una leve descarga eléctrica aplicada a las patas de 2 s, 0,7 mA (estímulo no condicionado, (US)) a través de las barras del suelo. Después del US, los ratones se dejaron en la cámara durante otros 30 s. El comportamiento de congelación, definido como la ausencia de movimientos a excepción de los movimientos respiratorios, se puntuó usando el software Freezeview (Med Associates, St. Albans, VT). Se evaluó el aprendizaje de miedo contextual 24 h después del entrenamiento midiendo las respuestas de congelación durante 5 min en la misma cámara en la que se entrenaron los ratones. Se evaluó el aprendizaje de miedo acondicionado 24 h después de las pruebas contextuales. Los ratones se colocaron en un contexto novedoso durante 2 min (prueba pre-CS), después del cual recibieron un CS durante 3 min (prueba de CS), y se midió el comportamiento de congelación durante los primeros 30 s que imitan el condicionamiento de CS-US y los 2,5 min restantes.

Se determinó si el compuesto H (3 mg/kg, i.p, durante 3 semanas) rescata el defecto en la memoria de referencia en animales APP/PS1 de 3-4 meses de edad. Los ratones transgénicos tratados con el compuesto cometieron entre 1 y 2 errores en el último ensayo de la prueba RAWM de 2 días en contraposición a crías transgénicas de la camada tratadas con vehículo que cometieron aproximadamente 3 errores (figura 4). El compuesto H rescata el defecto en la memoria de referencia de ratones APP/PS1. El tratamiento diario con el compuesto durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses redujo el número de errores con el laberinto de agua de brazo radial de 2 días en ratones APP/PS1. El compuesto no tuvo ningún efecto sobre ratones WT.  $p < 0,05$  que compara ratones transgénicos tratados con el compuesto frente a ratones APP/PS1 tratados con vehículo.

También se determinó si el compuesto H (3 mg/kg, i.p, durante 3 semanas) rescata el defecto en la memoria del miedo en animales APP/PS1 de 3-4 meses de edad. Los ratones transgénicos tratados con el compuesto se congelaron ~30% del tiempo cuando se expusieron después de 24 h al mismo contexto en el que recibieron una descarga eléctrica en comparación con aproximadamente el 15% para ratones APP/PS1 tratados con vehículo (figura 5). El compuesto H rescata el defecto en la memoria del miedo de ratones APP/PS1. El tratamiento diario con el compuesto durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses restableció la congelación normal en una prueba para la memoria del miedo contextual en ratones APP/PS1. El compuesto no tuvo ningún efecto sobre ratones WT.  $p < 0,05$  que compara ratones transgénicos tratados con el compuesto frente a ratones APP/PS1 tratados con vehículo.

Se investigó la posibilidad del compuesto H de interferir con la progresión de déficits de memoria. Tanto ratones APP/PS1 como WT de 3-4 meses de edad se inyectaron i.p. con el compuesto H (3 mg/kg/día) durante 3 semanas, entonces se detuvo el tratamiento durante 9-12 semanas antes de las pruebas. Los ratones se sometieron a continuación a RAWM de 2 días y condicionamiento del miedo. Los ratones transgénicos tratados con el compuesto cometieron ~1 error en la prueba de RAWM de 2 días en comparación con ~2 errores en ratones transgénicos tratados con vehículo (figura 6). El tratamiento diario con el compuesto H (3 mg/kg, i.p.) durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses redujo el número de errores con el laberinto de agua de brazo radial de 2 días cuando se examinaron los ratones a los 6-7 meses de edad. Los experimentos de memoria contextual revelaron ~40% de congelación en ratones transgénicos tratados con el compuesto en comparación con ~15% en ratones transgénicos tratados con vehículo (figura 7). El tratamiento diario con el compuesto H (3 mg/kg, i.p.) durante 3 semanas a la edad de 3-4 meses restableció la congelación normal en una prueba para la memoria del miedo contextual cuando se examinaron los ratones a los 6-7 meses de edad. Por tanto, las mejoras sinápticas y cognitivas persisten más allá de la administración del inhibidor.

Ejemplo 13: estudios farmacocinéticos

El estudio PK del compuesto H (25mg/kg, i.p.) se llevó a cabo en ratones macho C57Bl6. Se muestran concentraciones en plasma y en cerebro del compuesto H en diferentes puntos temporales en la figura 8.

Tras la administración i.p. de 25 mg/kg a ratones C57Bl6, el compuesto H se absorbió rápidamente tal como se indica mediante la concentración en plasma máxima que se produce a las 0,25 h después de la dosificación (tabla 2). La distribución del compuesto H al cerebro fue rápida con un valor de  $T_{m\acute{a}x}$  similar en el cerebro. La exposición del compuesto H en el cerebro fue menor que en plasma con una razón de  $C_{m\acute{a}x}$  de 0,31. Las semividas de eliminación del compuesto H en el cerebro y el plasma fueron de 0,65 y 1,07 h, respectivamente.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos para el compuesto H en ratones.

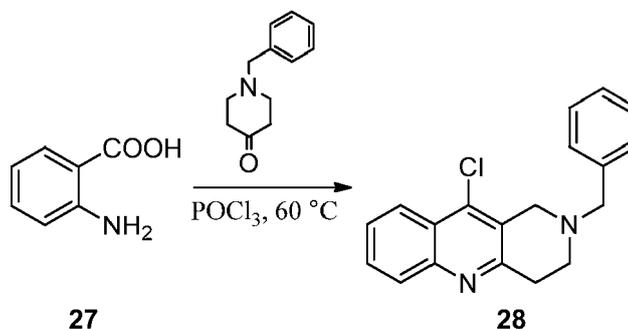
	Parámetros	Cerebro	Plasma	Razón (cerebro/plasma)
$T_{m\acute{a}x}$	(h)	0,25	0,25	-
$C_{m\acute{a}x}$	(ng/ml o ng/g)	492,25	1571,44	0,313
$t_{1/2}$	(h)	0,65	1,07	-
MRT	(h)	0,95	1,56	-

$C_{\text{máx}}$ : la concentración máxima observada;  $T_{\text{máx}}$ : tiempo correspondiente a  $C_{\text{máx}}$ ;

MRT: tiempo medio de residencia;  $t_{1/2}$ : la semivida de eliminación. Ejemplo 14: estudios de toxicidad aguda

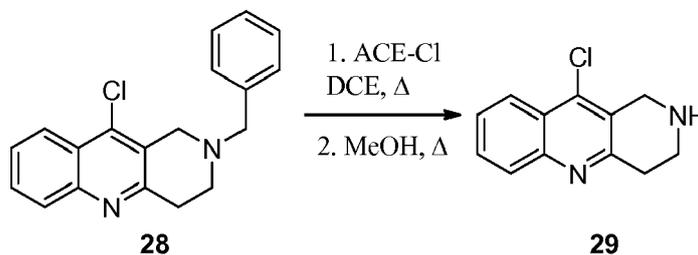
Los ratones recibieron el compuesto H a dos concentraciones diferentes (120 ó 240 mg/kg, i.p.) o vehículo, y se sacrificaron después de eso (el compuesto H a una concentración de 480 mg/kg, i.p. fue letal, sin embargo, la dosis eficaz del compuesto H fue de 3 mg/kg). Se recogieron el cerebro, músculo, riñón e hígado de cada ratón, y un patólogo acreditado examinó histológicamente tejido de cada órgano para determinar signos de toxicidad. Las secciones de cerebro no mostraron ningún signo de toxicidad mediante H&E, y una inmunotinción con GFAP no mostró signos de gliosis (figura 9). Tinciones adicionales en secciones de cerebro con LFB-PAS no revelaron signos de desmielinización, y una inmunotinción para CD45 no mostró signos de inflamación. Las secciones de músculo no mostraron signos de toxicidad mediante H&E, y una tinción tricrómica no mostró fibrosis muscular. Las secciones de riñón no mostraron toxicidad mediante tinción con H&E. La tinción adicional de secciones de riñón con PAS no mostró ninguna anomalía en la membrana basal glomerular, y la tinción tricrómica no mostró fibrosis. Las secciones de hígado no mostraron ningún signo de toxicidad mediante tinción con H&E, y una tinción tricrómica no mostró fibrosis o enfermedad de hígado cirrótico. El compuesto no mostró signos de neurotoxicidad en el cerebro. La tinción con H&E no muestra diferencia entre los tres grupos (figura 9A: vehículo; figura 9B: 120 mg/kg; figura 9C: 240 mg/kg). Además, una inmunotinción con GFAP no muestra signos de gliosis en ninguno de los tres grupos (figura 9D: vehículo; figura 9E: 120 mg/kg, figura 9F: 240 mg/kg).

Ejemplo 15: 1-(10-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridin-2(1H)-il)etan-1-ona



20 2-Bencil-10-cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina 28

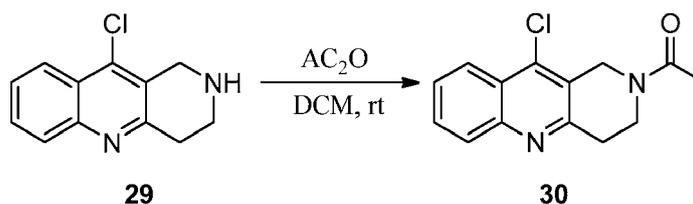
Se calentó una mezcla de ácido 2-aminobenzoico 27 (7,3 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (7,3 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (5 ml) a  $60^\circ\text{C}$  durante 6 h. Se eliminó por evaporación el  $\text{POCl}_3$  en exceso; se trató el residuo con  $\text{H}_2\text{O}$  helada y  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x25 ml). Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (5% de MeOH en AcOEt) dio el compuesto deseado 28. EM ESI (m/z) 309 (M+H)<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (dd, 1H,  $J_1=1,2$ ,  $J_2=8,4$  Hz), 8,0 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 2 h), 7,39-7,35 (m, 2 h), 7,33-7,30 (m, 1H), 3,95 (s, 2 h), 3,84 (s, 2 h), 3,25 (t, 2 h,  $J=5,6$  Hz), 2,93 (t, 2 h,  $J=5,6$  Hz).



10-Cloro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina 29

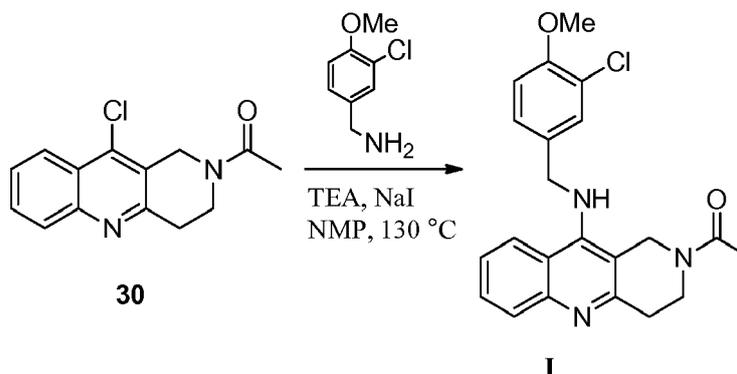
30 Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (6,3 mmol) a una disolución de 28 (4,2 mmol) en DCE (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó por evaporación DCE y se disolvió el residuo en MeOH (5 ml) y se sometió a reflujo durante 1 h. Se observó la formación de un precipitado. Después de que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a., se recogió el precipitado mediante filtración y se repartió entre NaOH 1 N (50 ml) y AcOEt (50 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con AcOEt (50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 29. EM ESI (m/z) 219 (M+H)<sup>+</sup>.

35

1-(10-Cloro-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,6]naftiridin-2(1H)-il)etan-1-ona 30

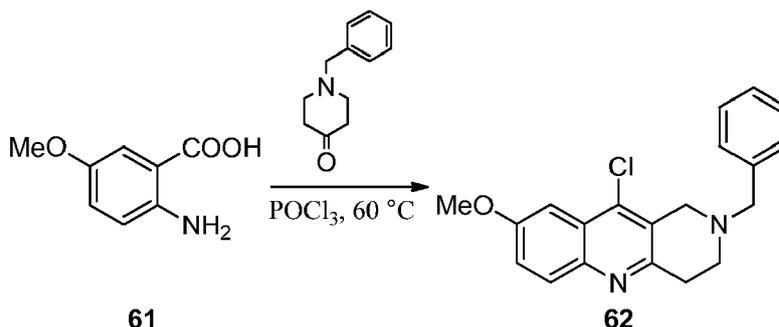
Se añadió lentamente anhídrido acético (3,65 mmol) a una disolución con agitación de 29 (1,83 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Luego se añadió agua helada a la reacción y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2x10 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 30.

5

1-(10-((3-Cloro-4-metoxibencil)amino)-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,6]naftiridin-2(1H)-il)etan-1-ona, I

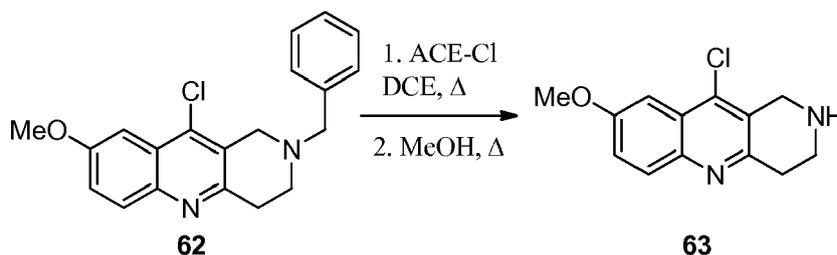
Se calentó una disolución de 30 (1,15 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (3,45 mmol), NaI (0,06 mmol) y trietilamina (3,45 mmol) en NMP (5,0 ml) a 130°C durante 6 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt: MeOH 8:2) para dar I. EM ESI (m/z) 396 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05-8,02 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,22 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,0, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,75 (s, 2 h), 4,65 (d, 2 h, J=5,2 Hz), 3,90 (s, 4 h), 3,81 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,27 (t, 2 h, J=6,4 Hz), 2,20 (s, 3H).

15 Ejemplo 16: 1-(10-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-8-metoxi-3,4-dihidrobenzo[*b*][1,6]naftiridin-2(1H)-il)etan-1-ona

2-Bencil-10-cloro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[*b*][1,6]naftiridina 62

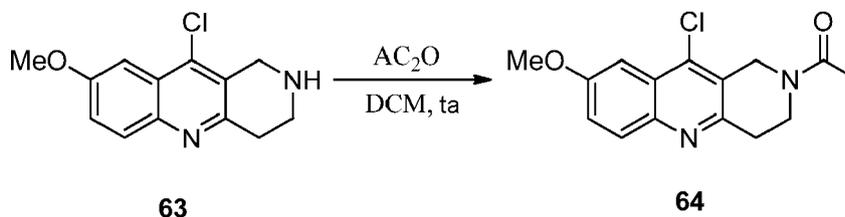
Se calentó una mezcla de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico 61 (1,2 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (1,2 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,0 ml) a 60°C durante 3 h. Se eliminó por evaporación el POCl<sub>3</sub> en exceso; se trató el residuo con NH<sub>3</sub> ac. helado y se extrajo con AcOEt (3x 20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) dio el compuesto deseado 62. EM ESI (m/z) 339 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,41-7,23 (m, 7H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 2 h), 3,80 (s, 2 h), 3,18 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 2,87 (t, 2 h, J=5,6 Hz).

20



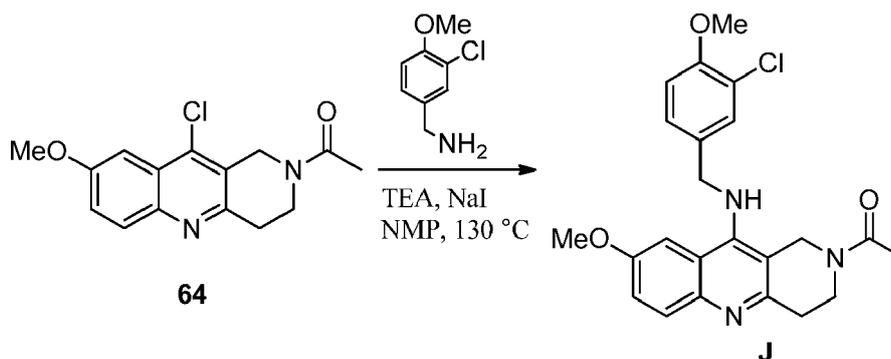
10-Cloro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b][1,6]naftiridina 63

Se añadió gota a gota cloroforniato de 1-cloroetil (0,62 mmol) a una disolución de 62 (0,41 mmol) en DCE (3,0 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó por evaporación DCE y se disolvió el residuo en MeOH (5,0 ml) y se sometió a reflujo durante 1 h. Se observó la formación de un precipitado. Después de que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a., se recogió el precipitado mediante filtración y se repartió entre NaOH 1 N (20 ml) y AcOEt (20 ml) y se extrajo la fase acuosa dos veces con AcOEt (20 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 63. EM ESI (m/z) 249 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J=2,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=8,8 Hz), 4,25 (s, 2 h), 3,96 (s, 3H), 3,28 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,11 (t, 2 h, J=6,4 Hz).



1-(10-Cloro-8-metoxi-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridin-2(1H)-il)etan-1-ona 64

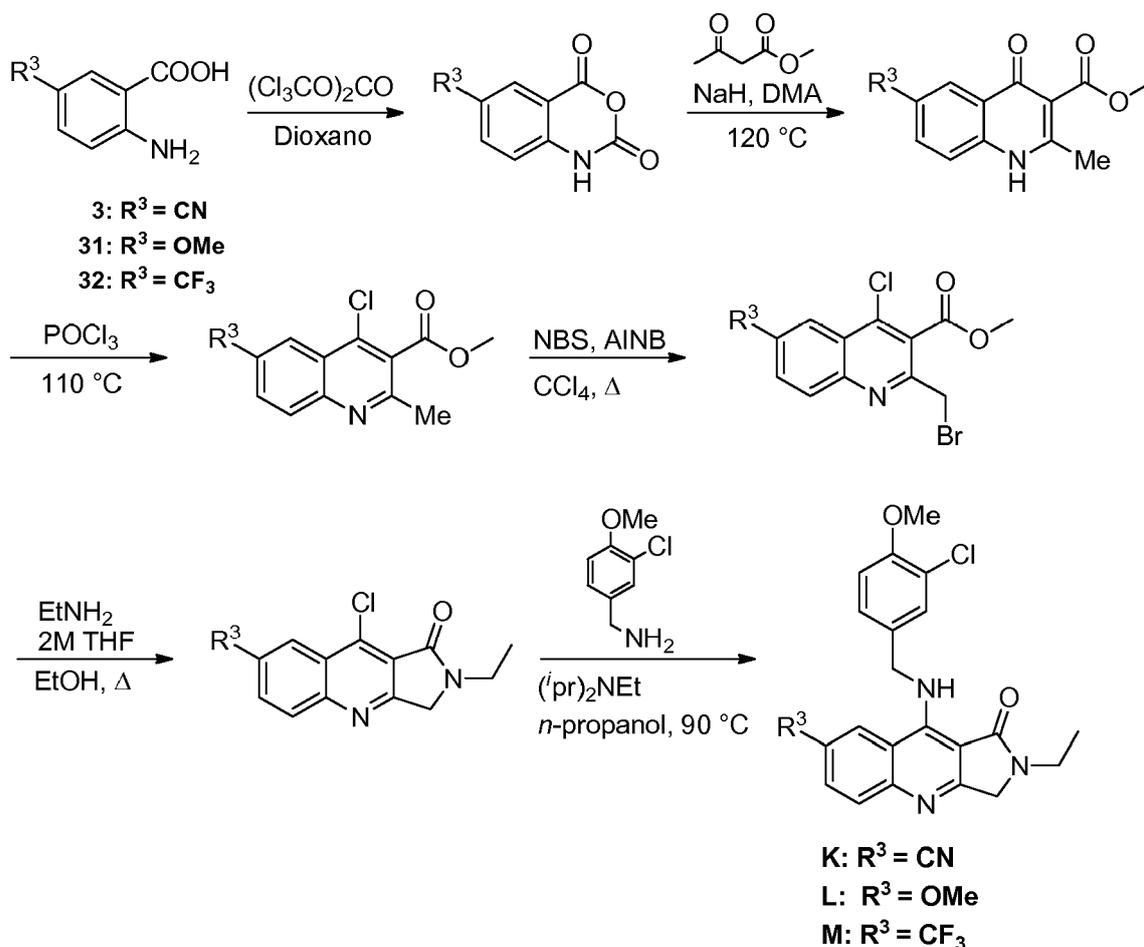
Se añadió lentamente anhídrido acético (0,56 mmol) a una disolución con agitación de 63 (0,28 mmol) en DCM (1,0 ml) a 0°C. Se agitó la reacción a t.a. durante 1 h. Luego se añadió agua helada a la reacción y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 64. EM ESI (m/z) 291 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 4,98 (s, 2 h), 3,97 (s, 3H), 3,86 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,22 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 2,25 (s, 3H).



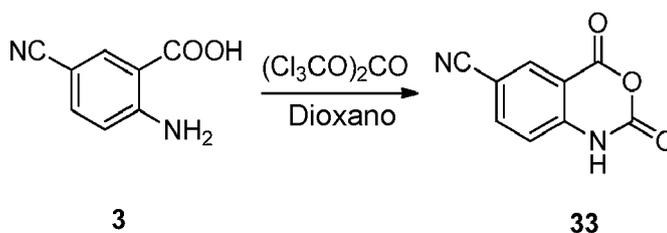
1-(10-((3-Cloro-4-metoxibencil)amino)-8-metoxi-3,4-dihidrobenzo[b][1,6]naftiridin-2(1H)-il)etan-1-ona J

Se calentó una disolución de 64 (0,15 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,69 mmol), NaI (0,007 mmol) y trietilamina (0,69 mmol) en NMP (3,0 ml) a 130°C durante 6 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt: MeOH 8:2) para dar el producto J. EM ESI (m/z) 426 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,29 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,8, J<sub>2</sub>=9,6 Hz), 7,23 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=8,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J=2,8 Hz), 6,91 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,73 (s, 2 h), 4,53 (d, 2 h, J=5,6 Hz), 3,90 (s, 4 h), 3,80 (t, 2 h, J=6,4 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,18 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 2,21 (s, 3H).

Puede usarse el siguiente esquema general para preparar compuestos adicionales según determinados aspectos de la invención:

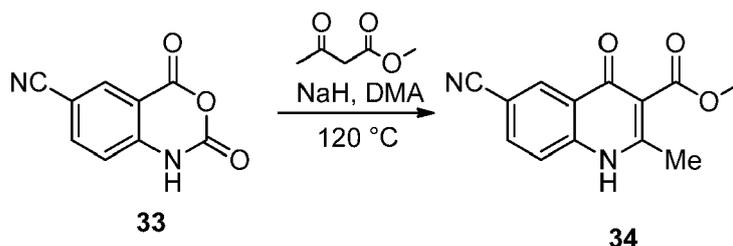


Ejemplo 17: 9-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolina-7-carbonitrilo



2,4-Dioxo-1,4-dihidro-2 h-benzo[d][1,3]oxazina-6-carbonitrilo 33

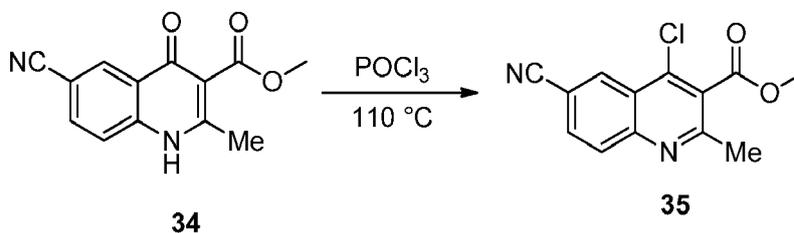
- 5 Se añadió  $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$  (3,08 mmol) a una suspensión de ácido 2-amino-5-cianobenzoico **3** (9,25 mmol) en 1,4-dioxano a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción homogénea hasta 90°C durante 5 h y luego se enfrió. Se aisló el precipitado resultante **33** mediante filtración. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,15 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, *J*=1,6 Hz), 8,11 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=1,6, *J*<sub>2</sub>=8,8 Hz), 7,25 (d, 1H, *J*=8,4 Hz)



- 10 6-Ciano-4-hidroxi-2-metil-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo **34**

Se añadió en porciones NaH (6,38 mmol) a una disolución de acetoacetato de metilo (6,38 mmol) en DMA (2 ml). Se añadió el compuesto **33** (5,32 mmol) y se agitó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 30 min. Se redujo el

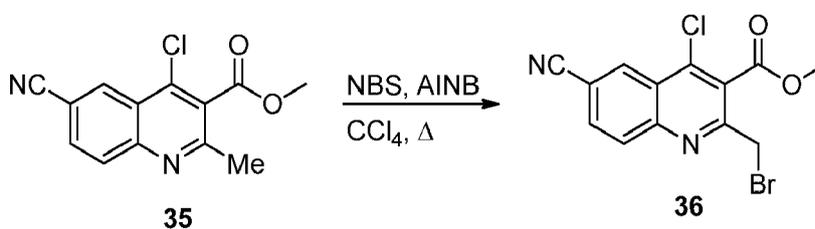
disolvente y se añadió agua. Se recogió el precipitado resultante 34 mediante filtración.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 8,39 (d, 1H,  $J=2,0$  Hz), 8,01 (dd, 1H,  $J_1=2,0$ ,  $J_2=8,8$  Hz), 7,66 (d, 1H,  $J=8,8$  Hz), 3,70 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)



5 4-Cloro-6-ciano-2-metilquinolina-3-carboxilato de metilo 35

Se suspendió el compuesto 34 (2,0 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (4 ml) y se calentó hasta  $110^\circ\text{C}$  durante 20 min. Se vertió lentamente la mezcla de reacción homogénea en  $\text{NH}_3$  ac. helado. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducir para dar el compuesto deseado 35. EM ESI ( $m/z$ ) 261 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (d, 1H,  $J=2,0$  Hz), 8,12 (d, 1H,  $J=8,8$  Hz), 7,92 (dd, 1H,  $J_1=1,6$ ,  $J_2=8,4$  Hz), 4,05 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

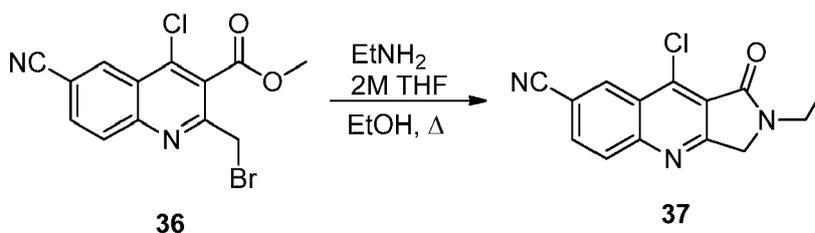
10



2-(Bromometil)-4-cloro-6-cianoquinolina-3-carboxilato de metilo 36

Se calentó una disolución de 35 (0,14 mmol), N-bromosuccinimida (0,22 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,03 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (1 ml) hasta reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos: AcOEt 9:1) para dar el producto deseado 36.

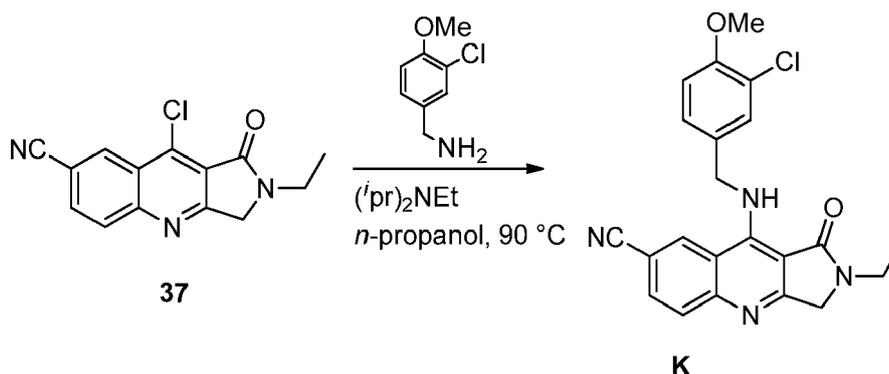
15



9-Cloro-2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]quinolina-7-carbonitrilo 37

A una disolución de 36 (0,15 mmol) en etanol se le añadió  $\text{EtNH}_2$  (2 M en THF, 0,46 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (Hexanos:AcOEt 3:7) para dar el producto deseado 37. EM ESI ( $m/z$ ) 272 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (d, 1H,  $J=2,0$  Hz), 8,23 (d, 1H,  $J=1,4$  Hz), 7,99 (dd, 1H,  $J_1=1,6$ ,  $J_2=8,8$  Hz), 4,57 (s, 2 h), 3,78 (q, 2 h,  $J=7,2$  Hz), 1,35 (t, 3H,  $J=6,8$  Hz)

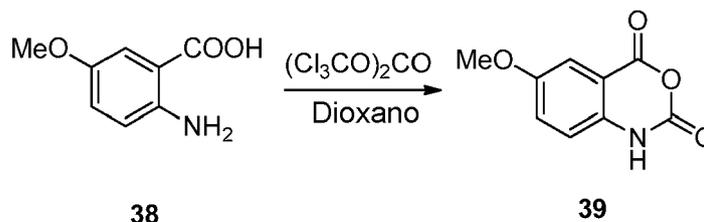
20



## 9-[(3-Cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolina-7-carbonitrilo, K

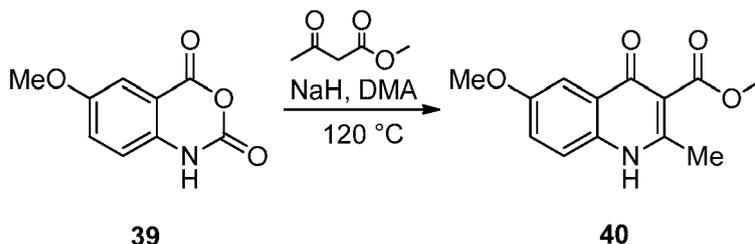
Se calentó una disolución de 37 (0,037 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,055 mmol) y  $(\text{pr})_2\text{NEt}$  (0,22 mmol) en *n*-propanol (1 ml) hasta 90°C durante 1 h. Después de enfriar, el precipitado resultante K se recogió mediante filtración. EM ESI (m/z) 407 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (t, 1H, J=6,0 Hz), 8,53 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,94 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,75 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,6, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 7,42 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,93 (d, 2 h, J=5,6 Hz), 4,38 (s, 2 h), 3,89 (s, 3H), 3,63 (q, 2 h, J=7,2 Hz), 1,27 (t, 3H, J=7,2 Hz)

## Ejemplo 18: 9-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-etil-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona

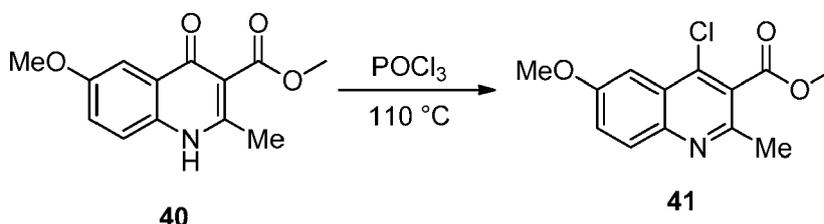


## 10 6-Metoxi-2 h-benzo[d][1,3]oxazina-2,4(1H)-diona 39

Se añadió  $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$  (1,0 mmol) a una suspensión de ácido 2-amino-5-metoxibenzoico 38 (3,0 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción homogénea hasta 90°C durante 2 h y luego se enfrió. Se aisló el precipitado resultante 39 mediante filtración. EM ESI (m/z) 192 (M-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,8, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 7,34 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,11 (d, 1H, J=8,4 Hz), 3,80 (s, 3H)

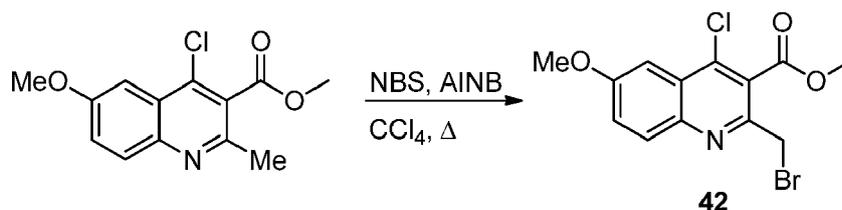


Se añadió en porciones NaH (3,1 mmol) a una disolución de acetoacetato de metilo (3,1 mmol) en DMA (3 ml). Se añadió el compuesto 39 (2,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 30 min. Se redujo el disolvente y se añadió agua. Se recogió el precipitado resultante 40 mediante filtración. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J=2,8 Hz), 7,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=3,2, J<sub>2</sub>=8,8 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)



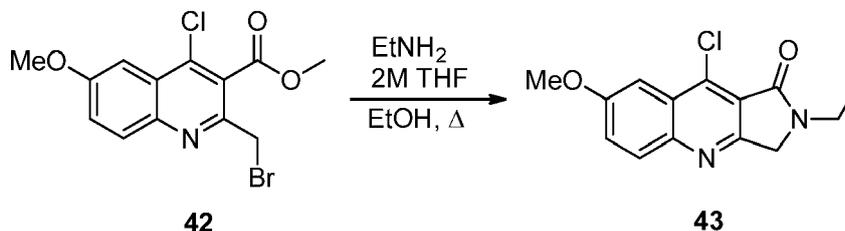
## 4-Cloro-6-metoxi-2-metilquinolina-3-carboxilato de metilo 41

Se suspendió el compuesto 40 (1,62 mmol) en POCl<sub>3</sub> (3 ml) y se calentó hasta 110°C durante 30 min. Se vertió lentamente la mezcla de reacción homogénea en NH<sub>3</sub> ac. helado. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir para dar el compuesto desear 41. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,43-7,41 (m, 2 h), 4,03 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).



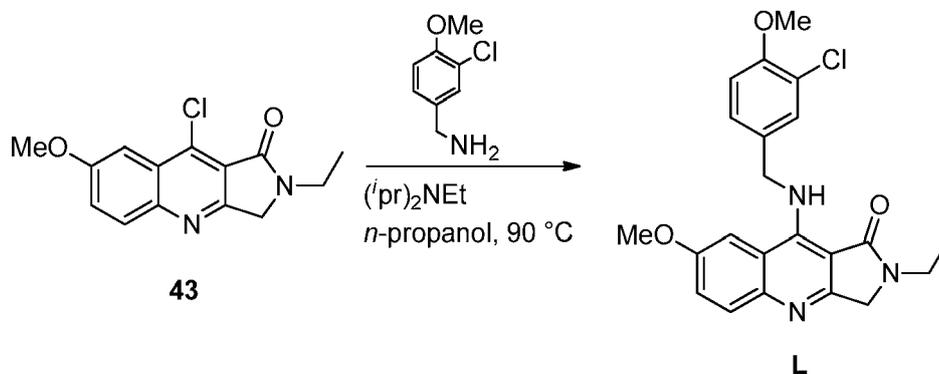
2-(Bromometil)-4-cloro-6-metoxiquinolona-3-carboxilato de metilo 42

- 5 Se calentó una disolución de 41 (1,47 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,20 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,3 mmol) en CCl<sub>4</sub> (3 ml) hasta reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos: AcOEt 9:1) para dar el producto deseado 42. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, 1H, *J*=10,4 Hz), 7,47-7,44 (m, 2 h), 4,77 (s, 2 h), 4,07 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

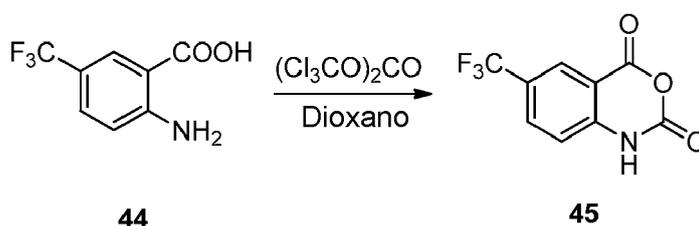


9-Cloro-2-etil-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona 43

- 10 A una disolución de 42 (0,17 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió EtNH<sub>2</sub> (2 M en THF, 0,52 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (Hexanos: AcOEt 3:7) para dar el producto deseado 43. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 7,64 (d, 1H, *J*=2,8 Hz), 7,50 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2,8, *J*<sub>2</sub>=9,6 Hz), 4,49 (s, 2 h), 4,01 (s, 3H), 3,76 (q, 2 h, *J*=7,2 Hz), 1,33 (t, 3H, *J*=7,2 Hz)

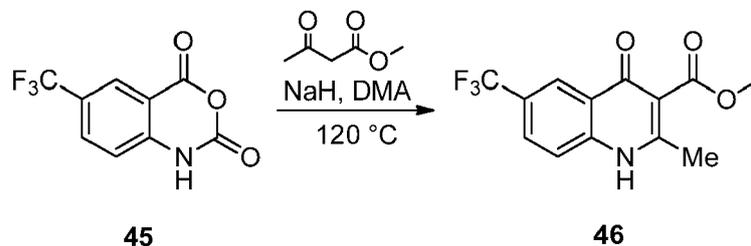


- 15 9-((3-Cloro-4-metoxibencil)amino)-2-etil-7-metoxi-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona L
- 20 Se calentó una disolución de 43 (0,11 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,16 mmol) y (iPr)<sub>2</sub>NEt (0,66 mmol) en *n*-propanol (1,5 ml) hasta 90°C durante 1 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt: MeOH 19:1) para dar el producto final L. EM ESI (*m/z*) 412 (*M*+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (t, 1H, *J*=6,4 Hz), 7,85 (d, 1H, *J*=9,6 Hz), 7,48 (d, 1H, *J*=2,4 Hz), 7,37-7,29 (m, 3H), 6,95 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 4,95 (d, 2 h, *J*=6,8 Hz), 4,38 (s, 2 h), 3,90 (s, 3H), 3,66 (q, 2 h, *J*=7,2 Hz), 3,59 (s, 3H), 1,28 (t, 3H, *J*=7,2 Hz)

Ejemplo 19: 9-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona

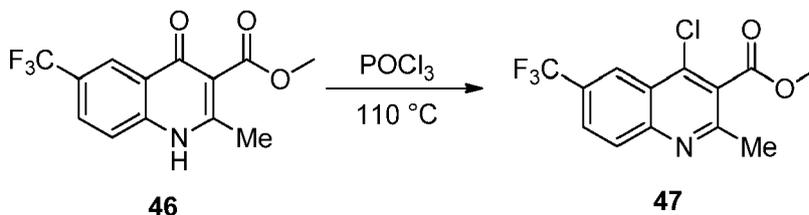
## 6-(Trifluorometil)-2H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4(1H)-diona 45

Se añadió  $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$  (1,3 mmol) a una suspensión de ácido 2-amino-5-(trifluorometil)benzoico 44 (3,9 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se calentó la mezcla de reacción homogénea hasta  $90^\circ\text{C}$  durante 2 h y luego se enfrió. Se aisló el precipitado resultante 45 mediante filtración.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,09 (s, 1H), 8,14 (d, 1H,  $J=1,2$  Hz), 8,07 (dd, 1H,  $J_1=1,6$ ,  $J_2=8,8$  Hz), 7,32 (d, 1H,  $J=8,8$  Hz)



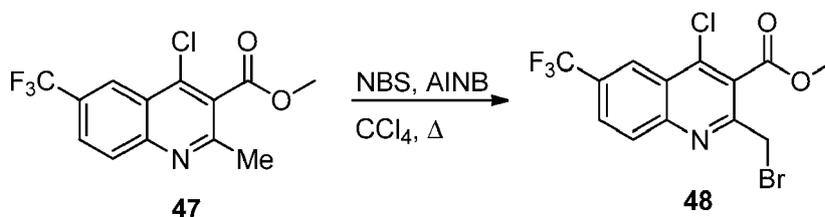
## 2-Metil-4-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo 46

Se añadió en porciones NaH (3,1 mmol) a una disolución de acetoacetato de metilo (3,1 mmol) en DMA (2 ml). Se añadió el compuesto 45 (2,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción hasta  $120^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se redujo el disolvente y se añadió agua. Se recogió el precipitado resultante 46 mediante filtración. EM ESI (m/z) 286 (M+H) $^+$ .



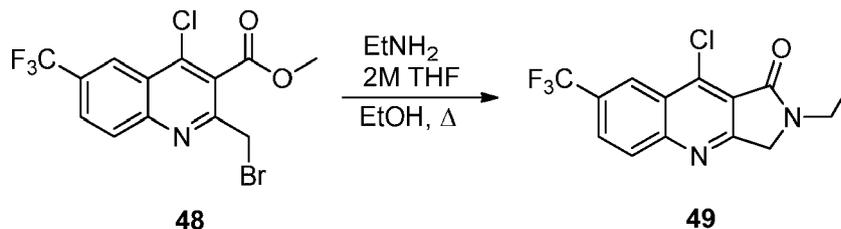
## 4-Cloro-2-metil-6-(trifluorometil)quinolina-3-carboxilato de metilo 47

Se suspendió el compuesto 46 (1,6 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (1 ml) y se calentó hasta  $110^\circ\text{C}$  durante 20 min. Se vertió lentamente la mezcla de reacción homogénea en  $\text{NH}_3$  ac. helado. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a presión reducir para dar el compuesto deseado 47. EM ESI (m/z) 304 (M+H) $^+$ .



## 2-(Bromometil)-4-cloro-6-(trifluorometil)quinolina-3-carboxilato de metilo 48

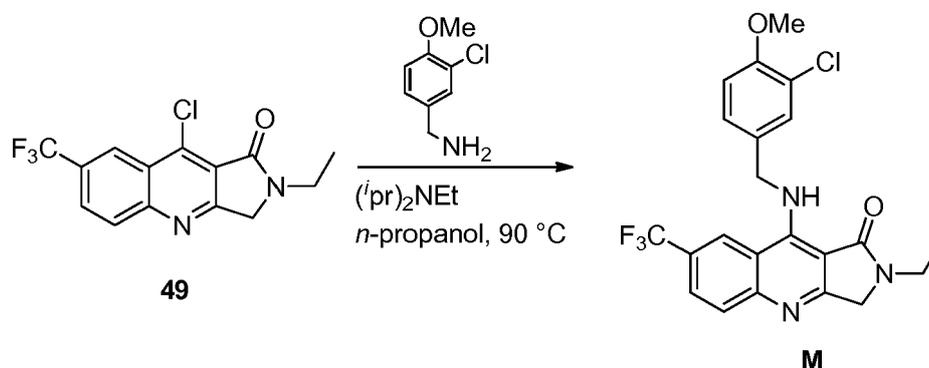
Se calentó una disolución de 47 (0,43 mmol), N-bromosuccinimida (0,64 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,03 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (2,0 ml) hasta reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos: AcOEt 9:1) para dar el producto deseado 48. EM ESI (m/z) 384 (M+H) $^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (d, 1H,  $J=1,2$  Hz), 8,22 (d, 1H,  $J=8,8$  Hz), 8,01 (dd, 1H,  $J_1=2,0$ ,  $J_2=8,8$  Hz), 4,77 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).



## 9-Cloro-2-etil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona 49

A una disolución de 48 (0,21 mmol) en etanol se le añadió  $\text{EtNH}_2$  (2 M en THF, 0,63 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2,5 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante

cromatografía ultrarrápida (Hexanos:AcOEt 1:1) para dar el producto deseado 49. EM ESI (m/z) 315 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,03 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,0, J<sub>2</sub>=8,8 Hz), 4,57 (s, 2 h), 3,79 (q, 2 h, J=6,8 Hz), 1,35 (t, 3H, J=6,8 Hz)

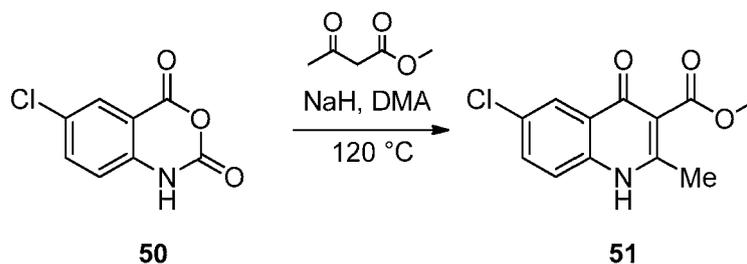


5 9-[(3-Cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-b]quinolin-1-ona M

Se calentó una disolución de 49 (0,095 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,14 mmol) y (i)pr)2NEt (0,57 mmol) en n-propanol (1,0 ml) hasta 90°C durante 1 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt) para dar el producto final M. EM ESI (m/z) 450 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (t, 1H, J=6,0 Hz), 8,46 (s, 1H), 8,0 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,80 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,0, J<sub>2</sub>=9,2 Hz), 7,45 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,32 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,95 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,95 (d, 2 h, J=6,0 Hz), 4,41 (s, 2 h), 3,90 (s, 3H), 3,67 (q, 2 h, J=7,2 Hz), 1,3 (t, 3H, J=7,2 Hz)

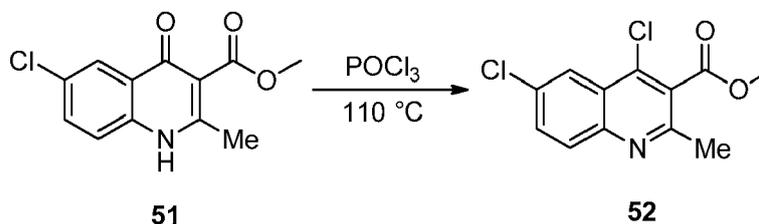
10

Ejemplo 20: 7-cloro-9-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-b]quinolin-1-ona



6-Cloro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo 51

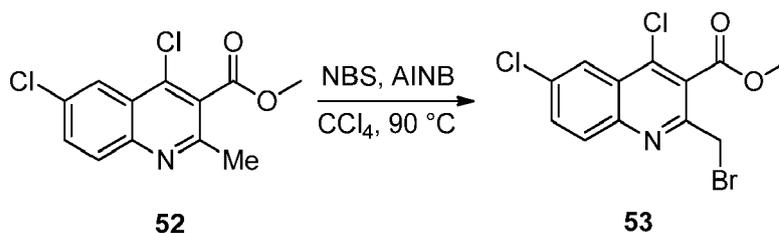
15 Se añadió en porciones NaH (9,1 mmol) a una disolución de acetoacetato de metilo (9,1 mmol) en DMA (2 ml). Se añadió el compuesto 50 (7,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 30 min. Se redujo el disolvente y se añadió agua. Se recogió el precipitado resultante 51 mediante filtración. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,71 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J=8,8 Hz), 3,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).



20

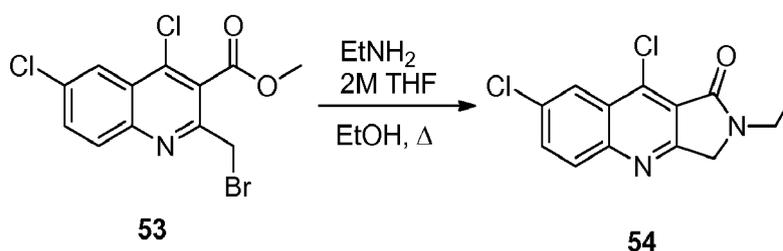
4,6-Dicloro-2-metilquinolina-3-carboxilato de metilo 52

25 Se suspendió el compuesto 51 (3,0 mmol) en POCl<sub>3</sub> (4 ml) y se calentó hasta 110°C durante 20 min. Se vertió lentamente la mezcla de reacción homogénea en NH<sub>3</sub> ac. helado. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir para dar el compuesto desear 52. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,95 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=8,8 Hz), 4,01 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).



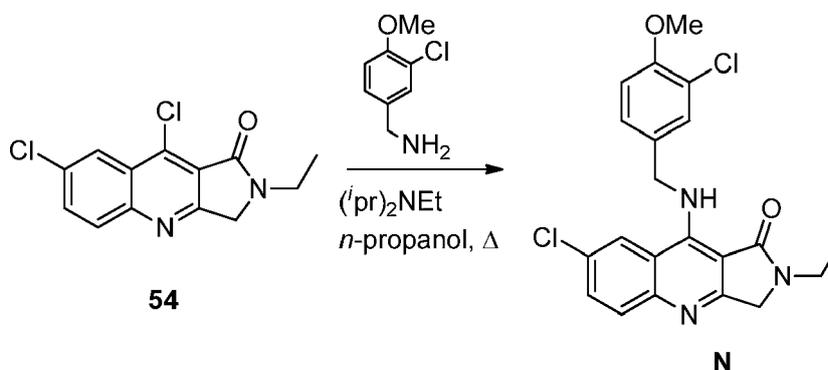
2-(Bromometil)-4,6-dicloroquinolina-3-carboxilato de metilo 53

- 5 Se calentó una disolución de 52 (1,5 mmol), *N*-bromosuccinimida (3,0 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,3 mmol) en CCl<sub>4</sub> (1 ml) hasta reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos: AcOEt 2:1) para dar el producto deseado 53. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, 1H, *J*=2,0 Hz), 8,04 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2,4, *J*<sub>2</sub>=8,8 Hz), 4,78 (s, 2 h), 4,08 (s, 3H).



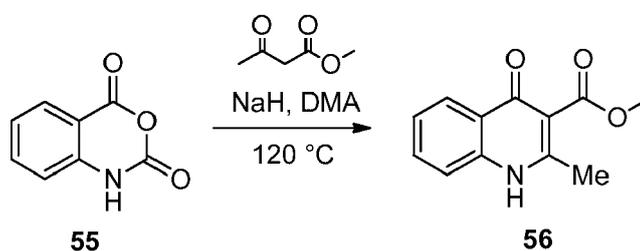
7,9-Dicloro-2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-*b*]quinolin-1-ona 54

- 10 A una disolución de 53 (0,41 mmol) en etanol se le añadió EtNH<sub>2</sub> (2 M en THF, 1,24 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (Hexanos: AcOEt 3:7) para dar el producto deseado 54. EM ESI (*m/z*) 281 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (d, 1H, *J*=2,0 Hz), 8,07 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 7,79 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2,4, *J*<sub>2</sub>=8,8 Hz), 4,52 (s, 2 h), 3,78 (q, 2 h, *J*=7,6 Hz), 1,33 (t, 3H, *J*=7,6 Hz).



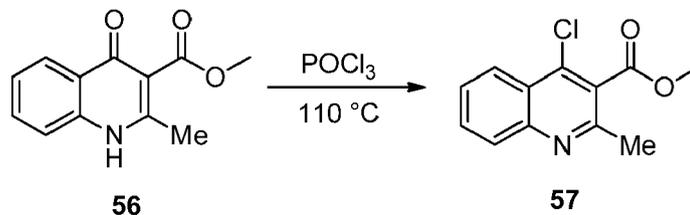
- 15 7-Cloro-9-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-*b*]quinolin-1-ona N
- 20 Se calentó una disolución de 54 (0,18 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,27 mmol) y ((i)pr)<sub>2</sub>NEt (1,08 mmol) en *n*-propanol (1 ml) hasta 90°C durante 2 h. Después de enfriar, el precipitado resultante N se recogió mediante filtración. EM ESI (*m/z*) 416 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (t, 1H, *J*=5,6 Hz), 8,14 (d, 1H, *J*=2,0 Hz), 7,86 (d, 1H, *J*=9,2 Hz), 7,58 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2,0, *J*<sub>2</sub>=9,2 Hz), 7,45 (d, 1H, *J*=1,2 Hz), 7,32 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 4,93 (d, 2 h, *J*=6,0 Hz), 4,37 (s, 2 h), 3,91 (s, 3H), 3,64 (q, 2 h, *J*=7,6 Hz), 1,28 (t, 3H, *J*=7,2 Hz).

Ejemplo 21: 9-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-*b*]quinolin-1-ona



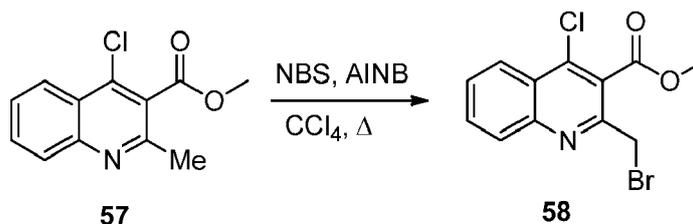
## 2-Metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de metilo 56

Se añadió en porciones NaH (7,35 mmol) a una disolución de acetoacetato de metilo (7,35 mmol) en DMA (2,0 ml). Se añadió anhídrido *N*-metilisatoico 55 (6,13 mmol) y se agitó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 30 min. Se redujo el disolvente y se añadió agua. Se recogió el precipitado resultante 56 mediante filtración. EM ESI (m/z) 218 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,88 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 7,36 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).



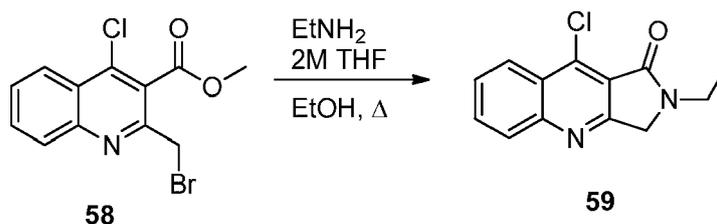
## 4-Cloro-2-metilquinolina-3-carboxilato de metilo 57

Se suspendió el compuesto 56 (3,9 mmol) en POCl<sub>3</sub> (3,0 ml) y se calentó hasta 110°C durante 30 min. Se vertió lentamente la mezcla de reacción homogénea en NH<sub>3</sub> ac. helado. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir para dar el compuesto deseado 57. EM ESI (m/z) 236 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,4 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 8,03 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 7,79 (td, 1H, *J*<sub>1</sub>=1,2, *J*<sub>2</sub>=7,2), 7,63 (t, 1H, *J*=8,4), 4,04 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

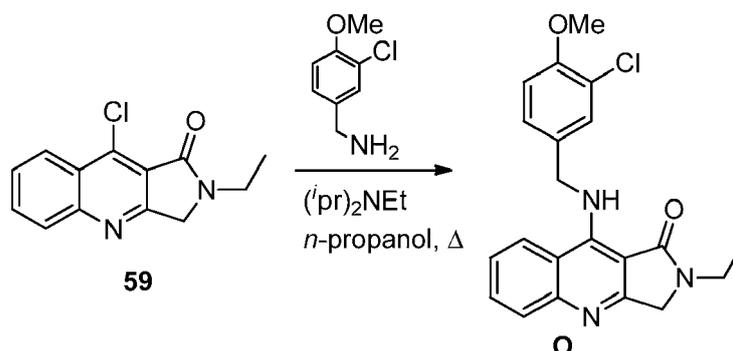


## 15 2-(Bromometil)-4-cloroquinolina-3-carboxilato de metilo 58

Se calentó una disolución de 57 (3,44 mmol), *N*-bromosuccinimida (5,15 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,7 mmol) en CCl<sub>4</sub> (4,0 ml) hasta reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos: AcOEt 2:1) para dar el producto deseado 58. EM ESI (m/z) 315 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=1,2, *J*<sub>2</sub>=8,0 Hz), 8,09 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 4,80 (s, 2 h), 4,08 (s, 3H).

9-Cloro-2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-*b*]quinolin-1-ona 59

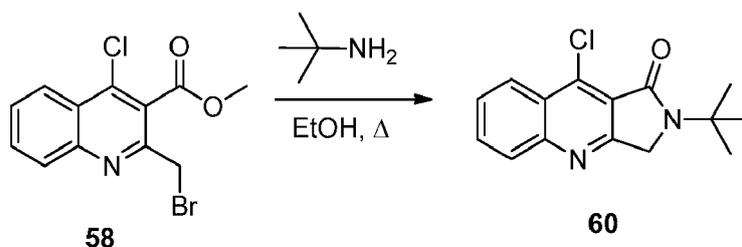
A una disolución de 58 (0,26 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió EtNH<sub>2</sub> (2 M en THF, 0,76 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (Hexanos: AcOEt 3:7) para dar el producto deseado 59. EM ESI (m/z) 247 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 8,13 (d, 1H, *J*=8,4 Hz), 7,87 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 4,53 (s, 2 h), 3,77 (q, 2 h, *J*=7,2 Hz), 1,34 (t, 3H, *J*=7,2 Hz).



## 9-[(3-Cloro-4-metoxibencil)amino]-2-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona O

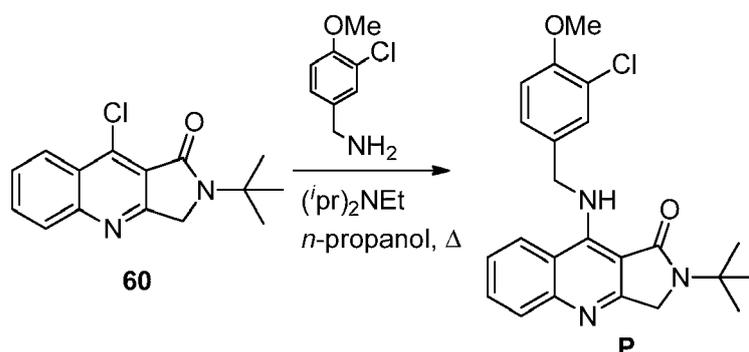
Se calentó una disolución de 59 (0,22 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,33 mmol) y  $(iPr)_2NEt$  (1,31 mmol) en *n*-propanol (2,0 ml) hasta 90°C durante 2 h. Después de enfriar, el precipitado resultante O se recogió mediante filtración. EM ESI (m/z) 382 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (t, 1H, J=6,0 Hz), 8,14 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,2, J<sub>2</sub>=8,0 Hz), 7,94 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,2, J<sub>2</sub>=8,8 Hz), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,33-7,29 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,98 (d, 2 h, J=5,6 Hz), 4,39 (s, 2 h), 3,90 (s, 3H), 3,65 (q, 2 h, J=7,6 Hz), 1,29 (t, 3H, J=7,6 Hz).

## Ejemplo 22: 2-(terc-butil)-9-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona



## 2-(Terc-butil)-9-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona 60

A una disolución de 58 (0,32 mmol) en etanol (2,0 ml) se le añadió *tert*-butilamina (2 M en THF, 0,95 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h. Se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (Hexanos: AcOEt 3:7) para dar el producto deseado 60. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,2, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 8,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 4,60 (s, 2 h), 1,63 (s, 9H).



## 2-(Terc-butil)-9-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-1-ona P

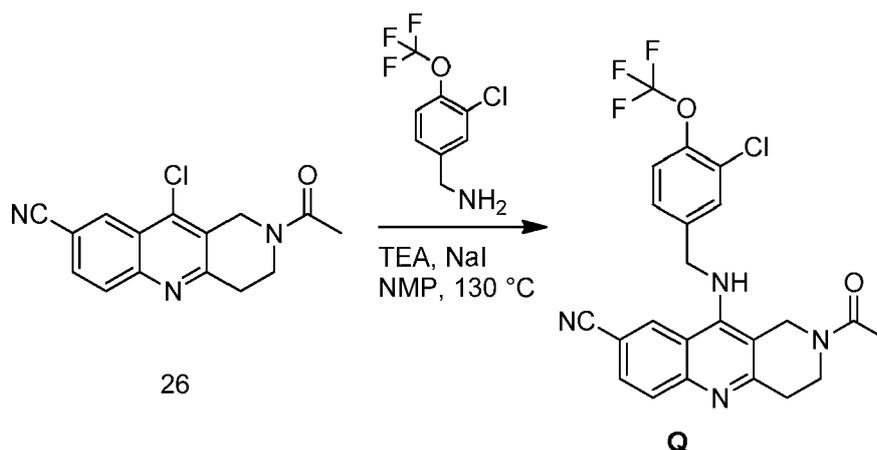
Se calentó una disolución de 60 (0,07 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4-metoxibencilamina (0,11 mmol) y  $(iPr)_2NEt$  (0,44 mmol) en *n*-propanol (1,0 ml) hasta 90°C durante 2 h. Después de enfriar, se recogió el precipitado resultante P mediante filtración. EM ESI (m/z) 410 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (t, 1H, J=6,4 Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,45 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,33-7,25 (m, 2 h), 6,94 (d, 1H, J=8,8 Hz), 4,95 (d, 2 h, J=6,8 Hz), 4,46 (s, 2 h), 1,57 (s, 9H).

Los compuestos presentaron inhibición de la PDE5 en el intervalo nanomolar o inferior. Se muestra inhibición a modo de ejemplo de los compuestos representativos en la tabla 3.

Tabla 3. Inhibición de la PDE5 de compuestos representativos.

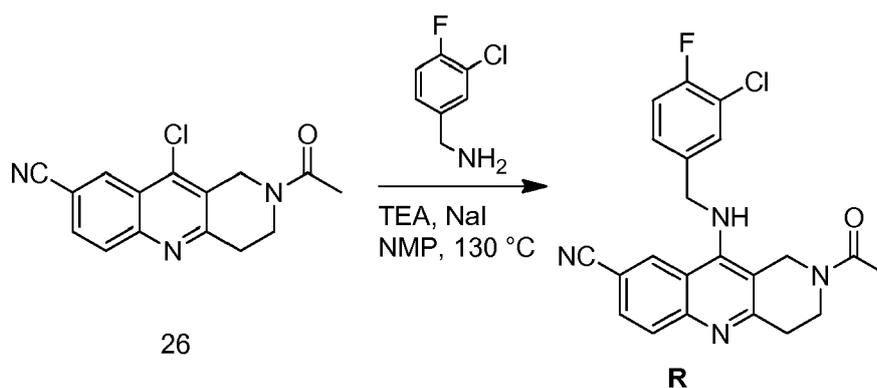
Entrada	Estructura	Compuesto	Cl <sub>50</sub> de PDE5 (nM)	Entrada	Estructura	Compuesto	Cl <sub>50</sub> de PDE5 (nM)
11		K	0,059	14		N	1,7
12		L	3,8	15		O	64,0
13		M	0,29	16		P	333,0

## Ejemplo 23:



5 Se calentó una mezcla de 26 (0,35 mmol), 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzilamina (1,05 mmol), TEA (1,05 mmol) y NaI (0,035 mmol) en NMP (2 ml) hasta 130°C y se agitó durante 24 h. Se diluyó la mezcla con AcOEt (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir. La cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5% de MeOH en AcOEt) dio el producto deseado Q (37% de rendimiento). EM ESI (m/z) 475 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,6, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,35 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=0,8, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 7,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 4,75 (s, 5 h), 3,83 (t, 2 h, J=6,4 Hz), 3,27 (s, 2 h), 2,2 (s, 3H).

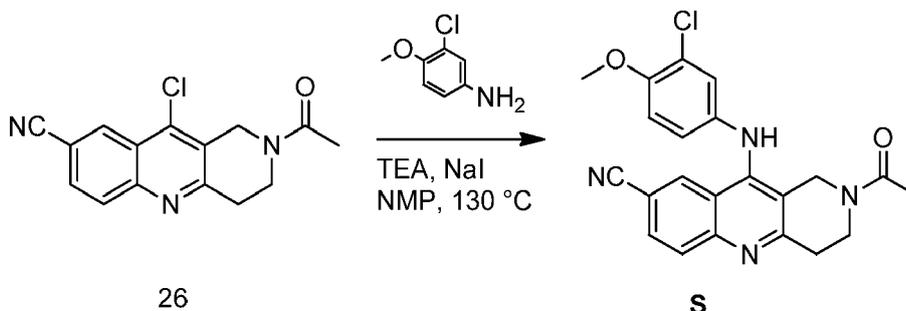
## 10 Ejemplo 24:



Se calentó una mezcla de 26 (0,28 mmol), 3-cloro-4-fluorobenzilamina (0,84 mmol), TEA (0,84 mmol) y NaI

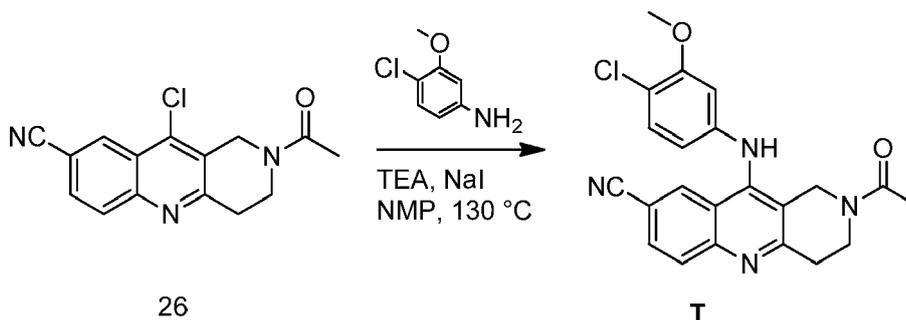
(0,028 mmol) en NMP (2 ml) hasta 130°C y se agitó durante 24 h. Se diluyó la mezcla con AcOEt (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir. La cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5% de MeOH en AcOEt) dio el producto deseado R (18% de rendimiento). EM ESI (m/z) 409 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,4, J<sub>2</sub>=7,2 Hz), 7,20-7,12 (m, 2 h), 4,70 (s, 4 h), 4,63 (s, 1H), 3,79 (t, 2 h, J=6 Hz), 3,24 (s, 2 h), 2,18 (s, 3H).

## Ejemplo 25:



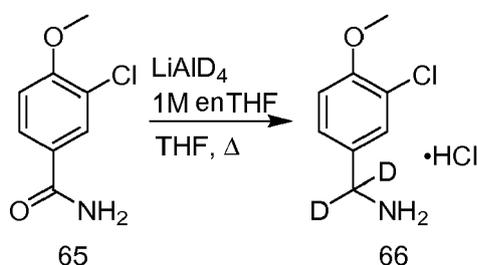
Se calentó una mezcla de 26 (0,27 mmol), 3-cloro-4-metoxianilina (0,82 mmol), TEA (0,82 mmol) y NaI (0,027 mmol) en NMP (2 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con AcOEt (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir. La cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5% de MeOH en AcOEt) dio el producto deseado S (14% de rendimiento). EM ESI (m/z) 407 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 26:

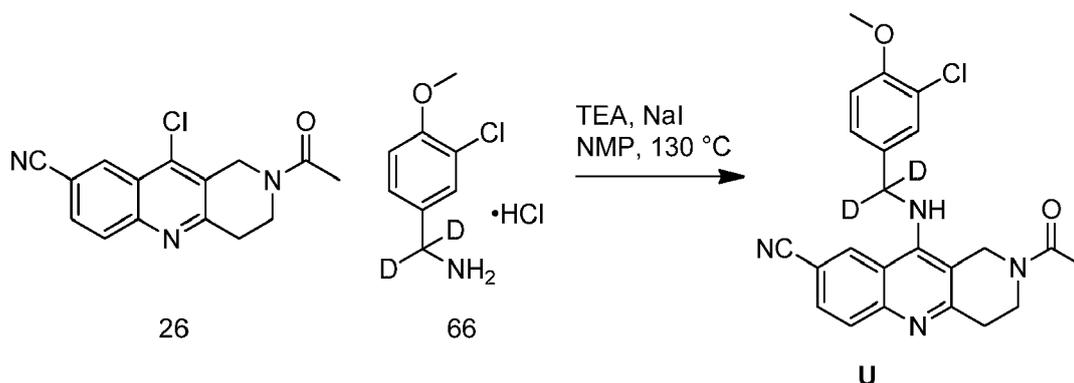


Se calentó una mezcla de 26 (0,25 mmol), 3-cloro-4-metoxianilina (0,75 mmol), TEA (0,75 mmol) y NaI (0,025 mmol) en NMP (2 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con AcOEt (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir. La cromatografía ultrarrápida (eluyente: 5% de MeOH en AcOEt) dio el producto deseado T (10% de rendimiento). EM ESI (m/z) 407 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 27:



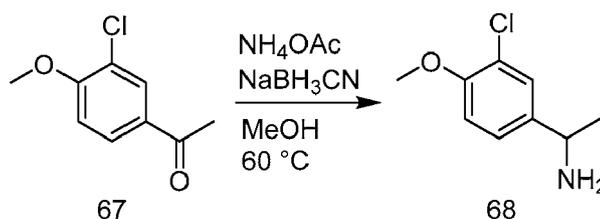
Se añadió lentamente LiAlD<sub>4</sub> a una disolución de 65 en THF (2 ml) a 0°C. Se calentó la disolución hasta 70°C durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción añadiendo NaOH 1 M a 0°C. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (3x 10 ml), se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducir. Se trató el residuo con HCl 2 M en dietil éter y se recogió el precipitado resultante (66) mediante filtración (80% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 3H), 7,61 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J=8,8 Hz), 3,95 (s, 2 h), 3,86 (s, 3H).



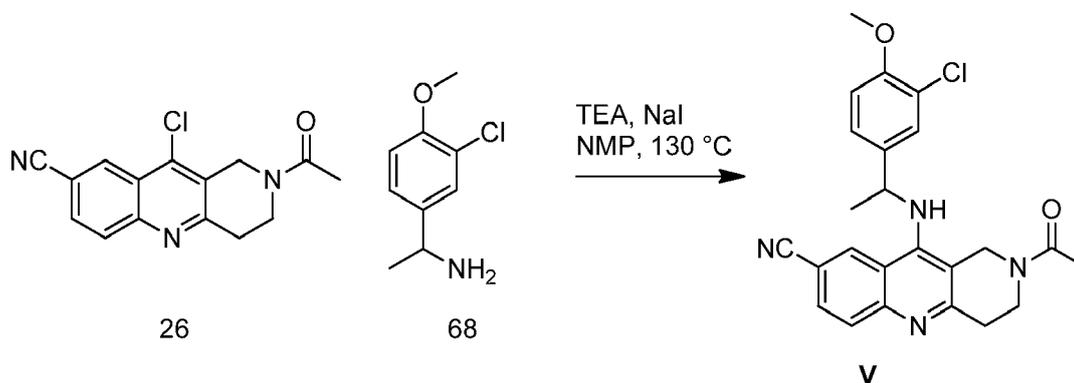
5 Se calentó una mezcla de 26 (0,07 mmol), 66 (0,21 mmol), TEA (0,21 mmol) y NaI (0,007 mmol) en NMP (1 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con AcOEt (10 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducir. La cromatografía ultrarrápida (eluyente: 2% de MeOH en DCM) dio el producto deseado U (12% de rendimiento). EM ESI (m/z) 423 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,74 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=1,8, J<sub>2</sub>=9,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,21 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,0, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,94 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,71 (s, 2 h, CH<sub>2</sub>), 4,56 (s, 1H, NH), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82 (t, 2 h, J=6,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,21 (t, 2 h, J=6,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,22 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

10 La sustitución de H con D tal como se muestra en el compuesto U condujo a la formación de sólo 1 metabolito en lugar de tres.

Ejemplo 28:

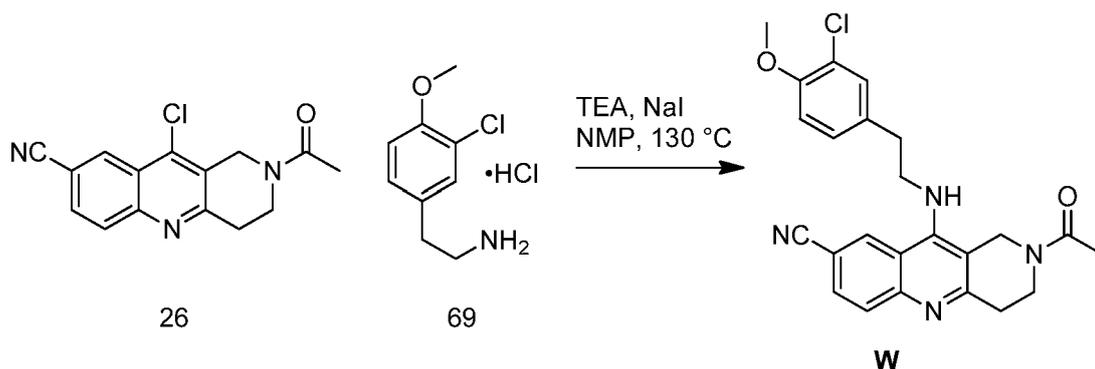


15 Se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (10,52 mmol) a una disolución de 67 (5,26 mmol) y NH<sub>4</sub>OAc (52,6 mmol) en MeOH (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 60°C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt (50 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). Se descartó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con agua (2x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducir para dar el compuesto 68 (61%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,20 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,0, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,88 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,07 (q, 1H, J=6,4 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,84 (s a, 2 h, NH<sub>2</sub>), 1,36 (d, 3H, J=6,4 Hz, CHCH<sub>3</sub>).



20 Se calentó una mezcla de 26 (0,175 mmol), 68 (0,526 mmol), TEA (0,7 mmol) y NaI (0,017 mmol) en NMP (1 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla y se añadió AcOEt (10 ml). Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducir. La cromatografía ultrarrápida (eluyente: 2% de MeOH en DCM) dio el producto deseado V (17% de rendimiento). EM ESI (m/z) 435 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,72 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,88 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,86 (t, 1H, J=6,8 Hz, NH), 4,71 (s, 2 h, CH<sub>2</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,84-3,72 (m, 3H, CH<sub>2</sub> y CH), 3,18 (t, 2 h, J=5,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,22 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1,68 (d, 3H, J=5,2 Hz, CHCH<sub>3</sub>).

Ejemplo 29:



5 Se calentó una mezcla de 26 (0,175 mmol), 69 (0,526 mmol), TEA (0,7 mmol) y NaI (0,017 mmol) en NMP (1 ml) hasta 130°C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla y se añadió AcOEt (10 ml). Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducir. La cromatografía ultrarrápida (eluyente: 2% de MeOH en DCM) dio el producto deseado W (21% de rendimiento). EM ESI (m/z) 435 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=2,0, J<sub>2</sub>=8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J=9,0 Hz), 4,62 (s, 2 h), 3,91-3,85 (m, 6H), 3,81 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 3,23 (s, 2 h), 2,95 (t, 2 h, J=6,0 Hz), 2,22 (s, 3H).

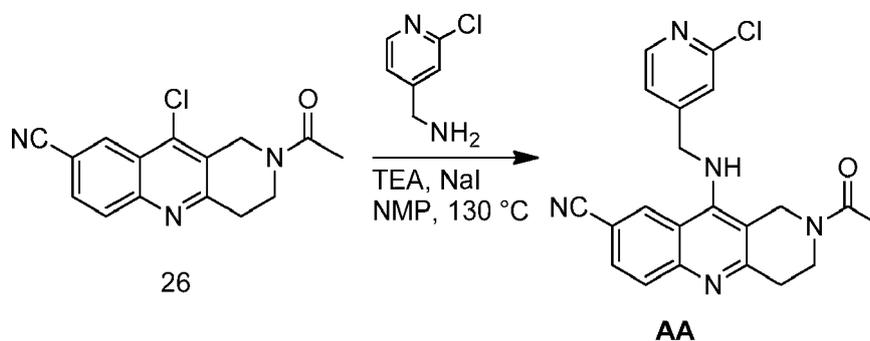
10 Los compuestos presentaron inhibición de la PDE5 en el intervalo nanomolar o inferior. Se muestra inhibición a modo de ejemplo de los compuestos representativos en la tabla 4.

Tabla 4. Inhibición de la PDE5 de compuestos representativos.

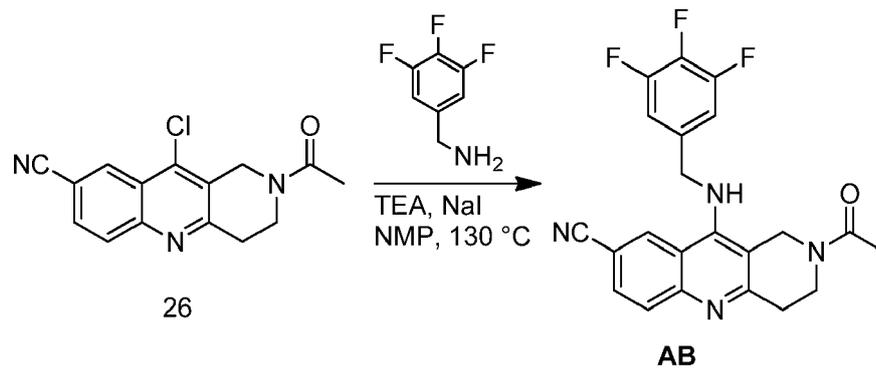
R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>5</sup>	A	X	V	W	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	compuesto	Cl <sub>50</sub> de PDE5 (nM)
CN	H	Ac	NH	CH <sub>2</sub>	Enlace	enlace	1	2	OCF <sub>3</sub>	Cl	Q	337
CN	H	Ac	NH	CH <sub>2</sub>	Enlace	enlace	1	2	F	Cl	R	1,5
CN	H	Ac	NH	enlace	Enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	S	593
CN	H	Ac	NH	enlace	Enlace	enlace	1	2	Cl	OMe	T	425
CN	H	Ac	NH	CD <sub>2</sub>	Enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	U	0,044
CN	H	Ac	NH	CHMe	Enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	V	26,9
CN	H	Ac	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	W	10,6

Derivados de benzo[*b*][1,6]naftiridina - Fórmula la

Ejemplo 30:



15 Ejemplo 31:



Ejemplo 32:

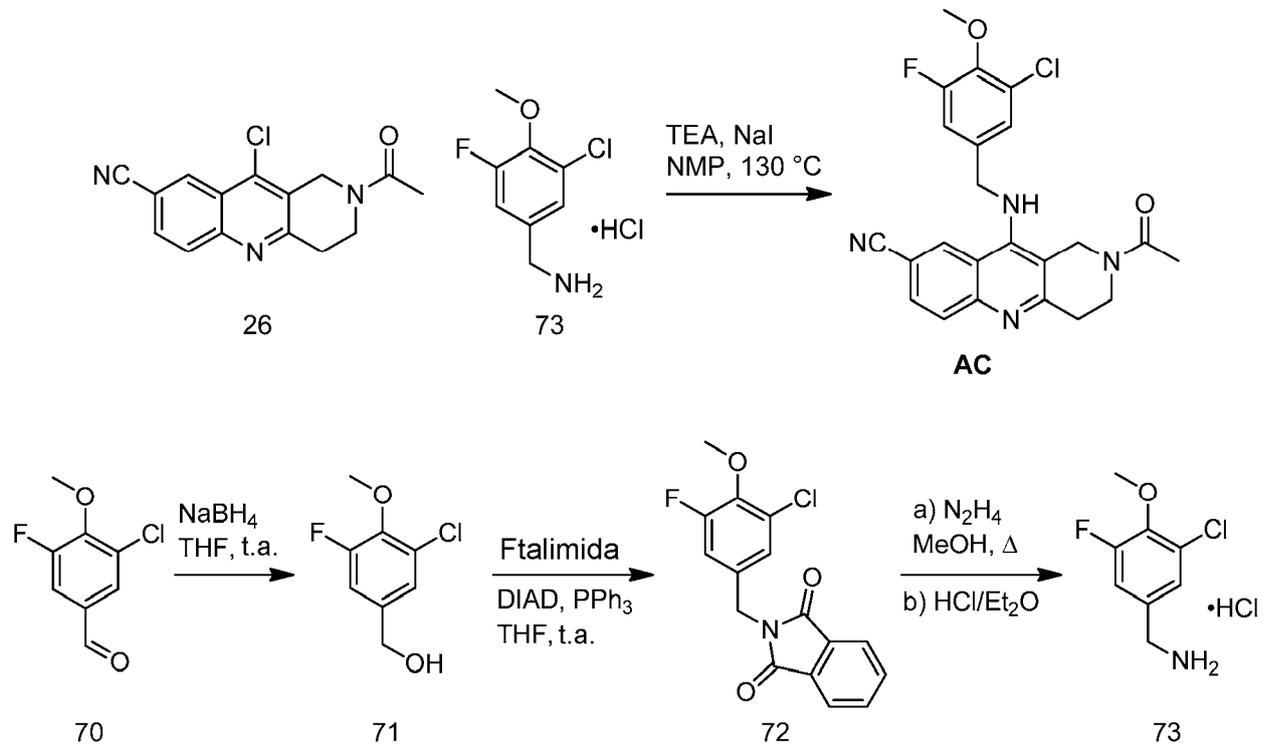
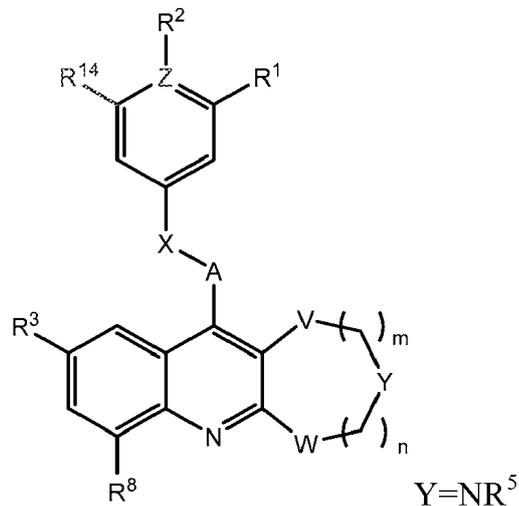


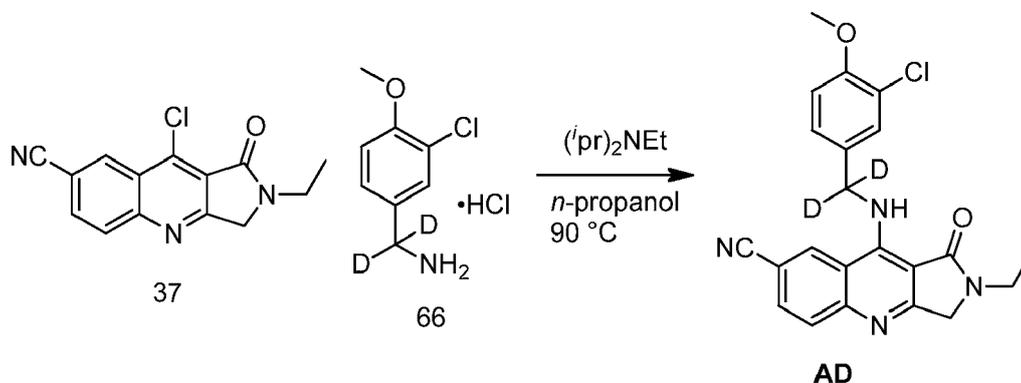
Tabla 5. Inhibición de la PDE5 de compuestos representativos - Fórmula Ia.



R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>5</sup>	A	X	V	W	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	Z	R <sup>14</sup>	compuesto	Cl <sub>50</sub> de PDE5 (nM)
CN	H	Ac	NH	CH <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	-	Cl	N	H	AA	57
CN	H	Ac	NH	CH <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	F	F	C	F	AB	3,3
CN	H	Ac	NH	CH <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	C	F	AC	0,32

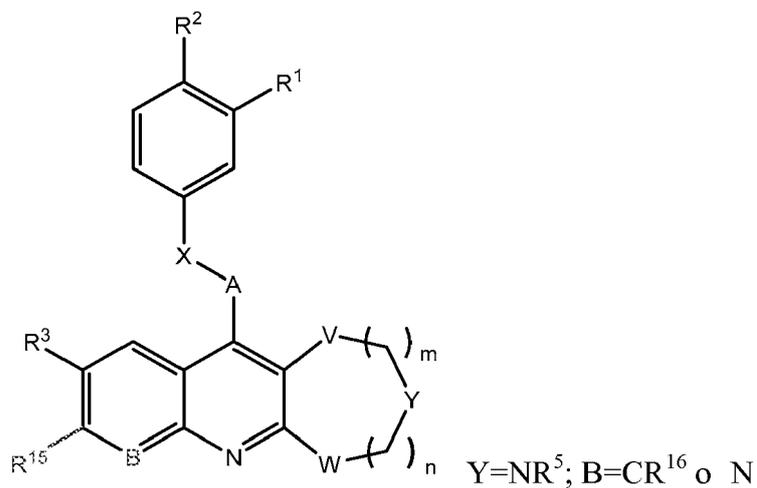
Derivados 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]quinolin-1-ona, con deuterio (D)

Ejemplo 33:



R <sup>3</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>5</sup>	A	X	V	W	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	compuesto
CN	H	Et	NH	CD <sub>2</sub>	C(O)	enlace	0	1	OMe	Cl	AD

Los siguientes ejemplos proféticos se proporcionan para ilustrar otros aspectos de la presente invención:

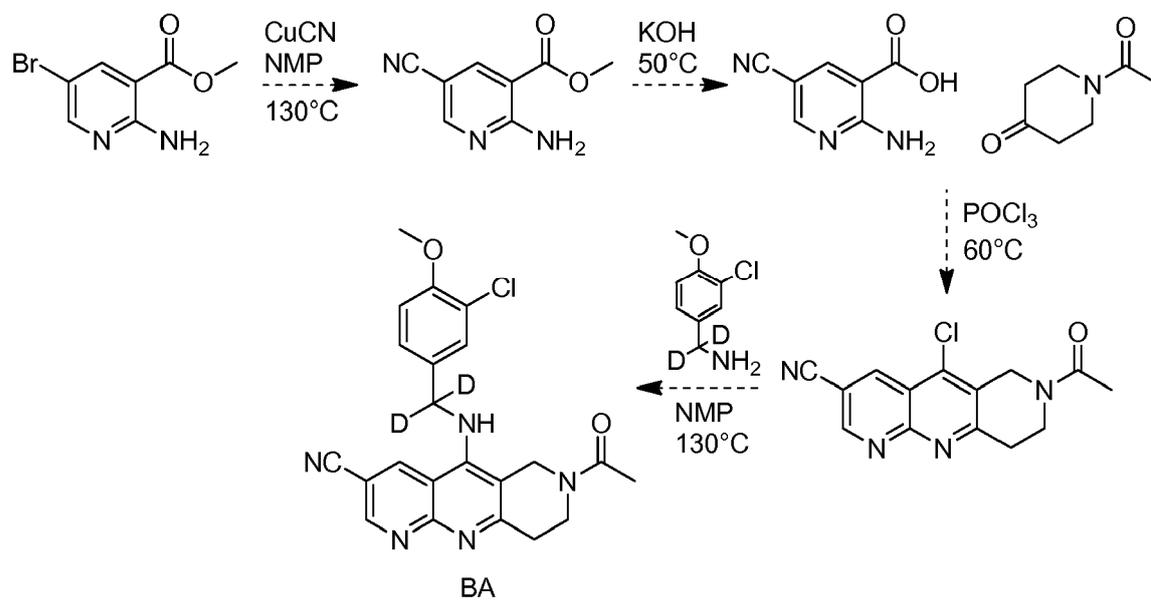


R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	B	A	X	V	W	m	n	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	compuesto
CN	Ac	H	-	N	NH	CD <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	BA
CN	Ac	H	F	C	NH	CD <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	BB

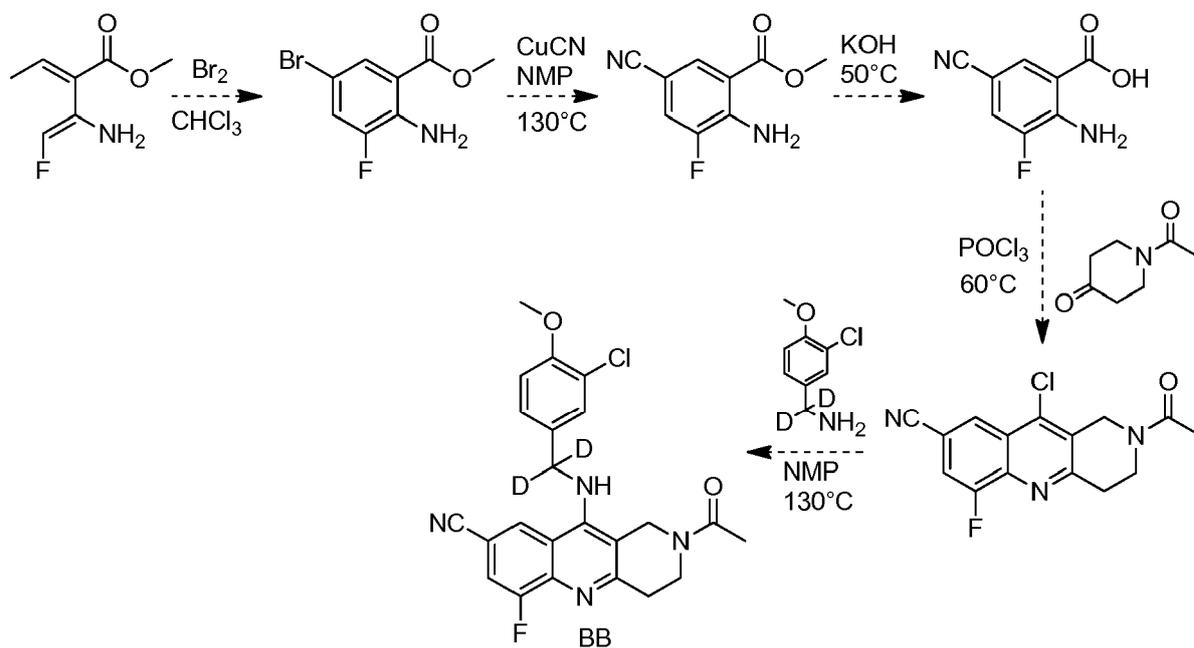
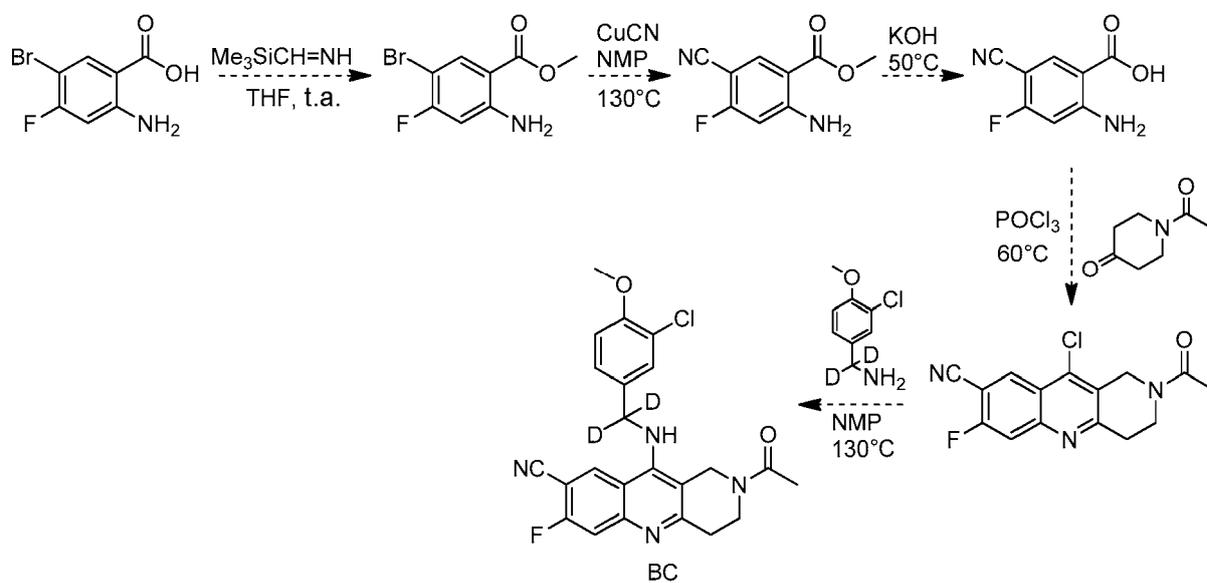
CN	Ac	F	H	C	NH	CD <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	BC
CN	Ac	H	OH	C	NH	CD <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	BD
CN	Ac	OH	H	C	NH	CD <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	BE
CN	Ac	H	OMe	C	NH	CD <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	BF
CN	Ac	OMe	H	C	NH	CD <sub>2</sub>	enlace	enlace	1	2	OMe	Cl	BG

Ejemplo 34:

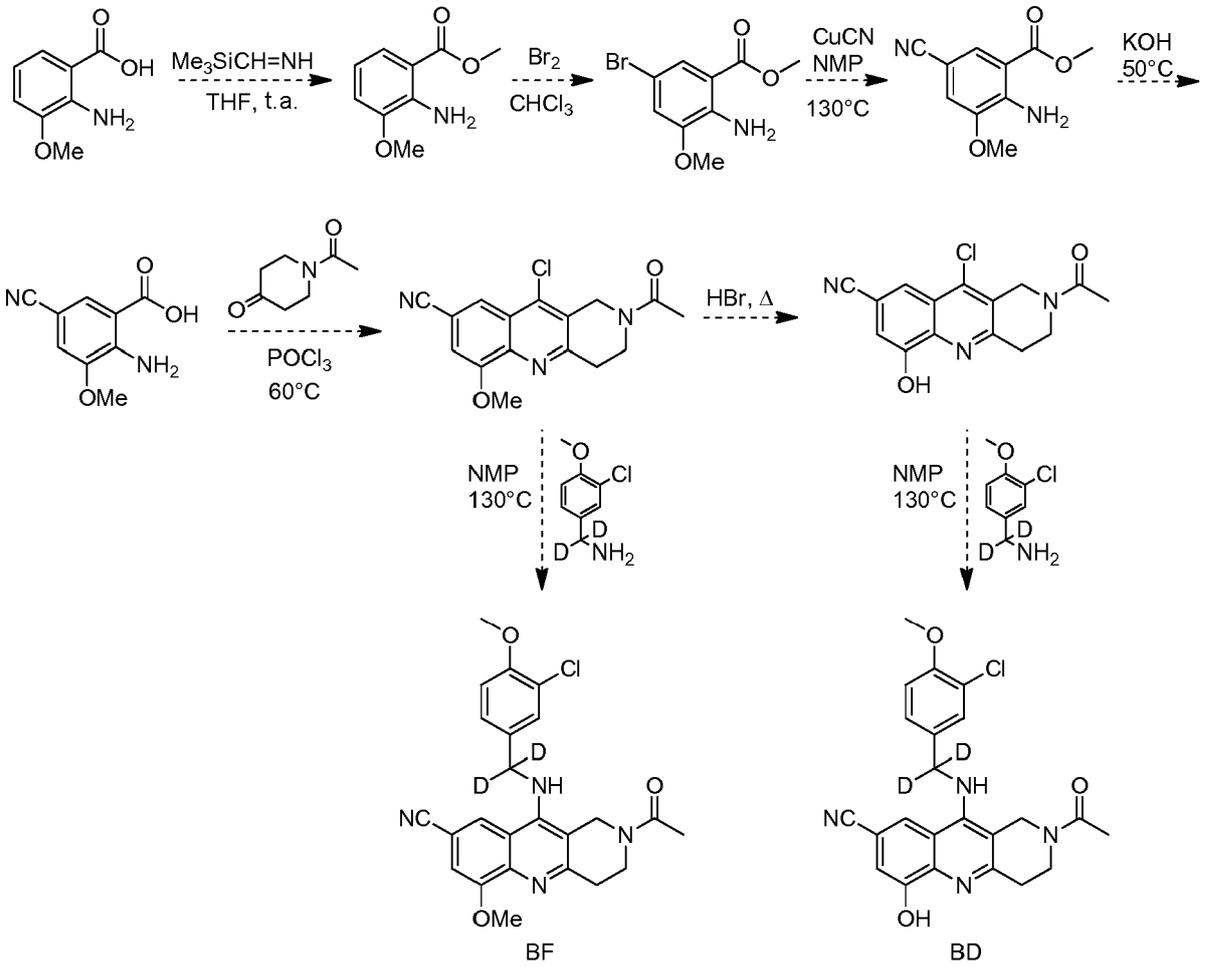
## Derivado BA



Ejemplo 35:

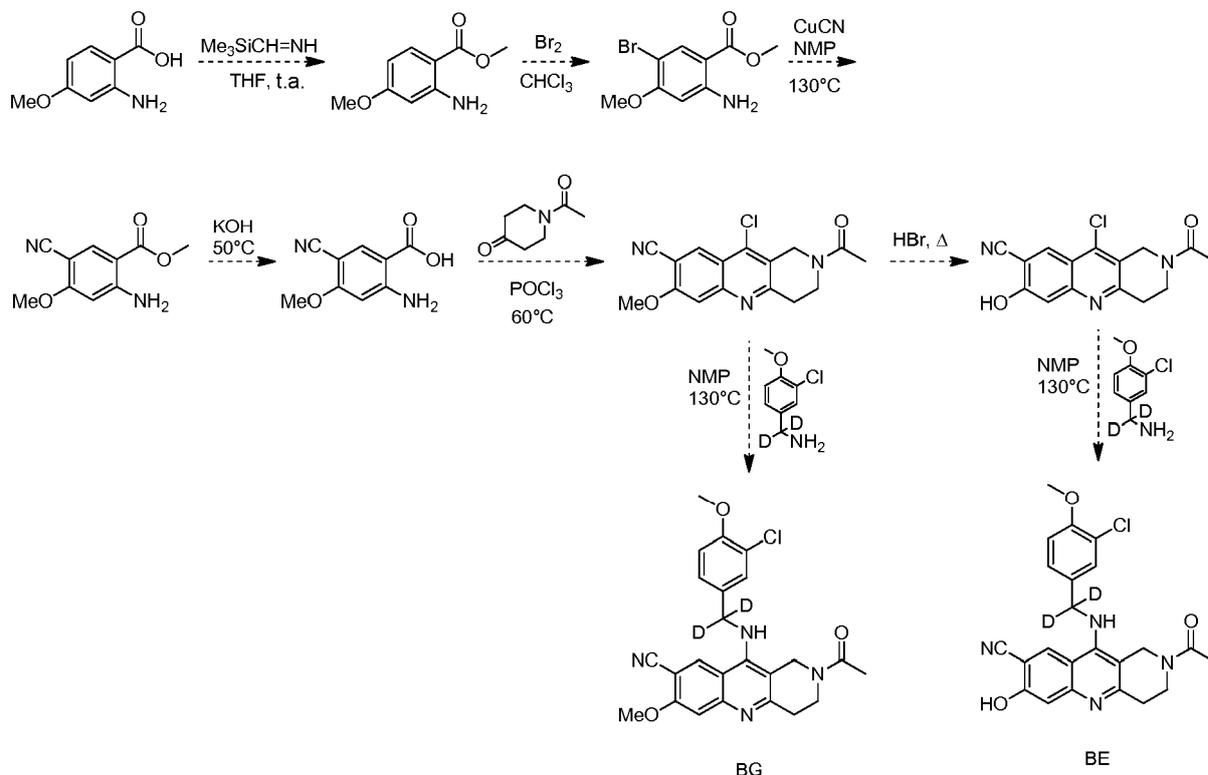
**Derivado BB**Ejemplo 36:**Derivado BC**Ejemplo 37:

**Derivado BD y BF**



Ejemplo 38:

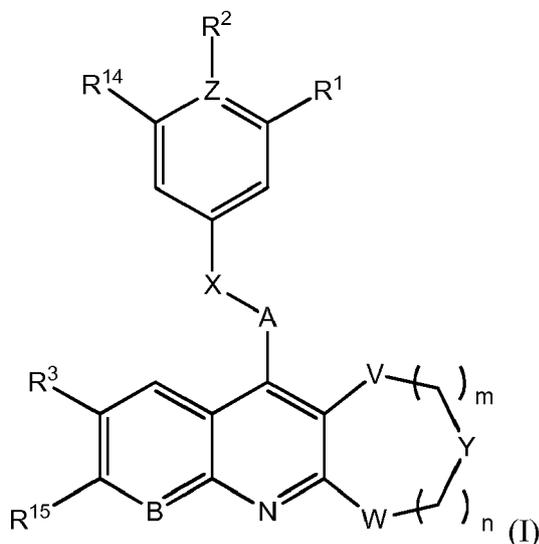
Derivado BE y BG



Aunque la invención se ha descrito e ilustrado en las realizaciones ilustrativas anteriores, se entiende que la presente divulgación se ha realizado únicamente a modo de ejemplo, y que pueden realizarse numerosos cambios en los detalles de la implementación de la invención sin alejarse del espíritu y alcance de la invención, que está limitada únicamente por las reivindicaciones que siguen a continuación. Las características de las realizaciones dadas a conocer pueden combinarse y/o reorganizarse de diversos modos dentro del alcance y espíritu de la invención para producir realizaciones adicionales que están también dentro del alcance de la invención. Los expertos en la técnica podrán determinar usando tan sólo experimentación de rutina, numerosos equivalentes de las realizaciones específicas descritas específicamente en esta divulgación. Se pretende que tales equivalentes se abarquen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

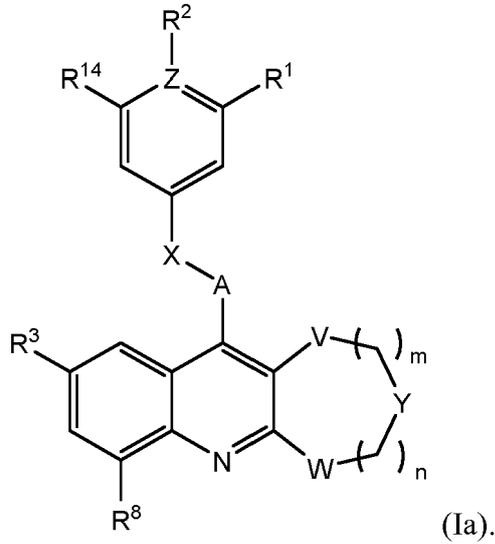
1. Compuesto de fórmula (I),



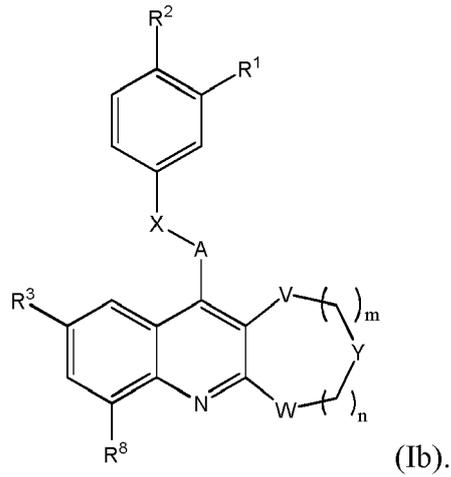
en la que

- 5 A es NR<sup>4</sup>;  
 B es CR<sup>16</sup> o N;  
 V es un enlace o C(O);  
 W es un enlace o NR<sup>13</sup>;
- 10 X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al menos un D;  
 Y es NR<sup>5</sup>;  
 Z es C;  
 R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;
- 15 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>;  
 R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>7</sup> es independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);
- 20 R<sup>13</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 R<sup>14</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>15</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;  
 R<sup>16</sup> es hidrógeno, -OR<sup>17</sup>, -OH o halógeno;  
 R<sup>17</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);
- 25 m y n son cada uno 0, 1 ó 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3;  
 o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

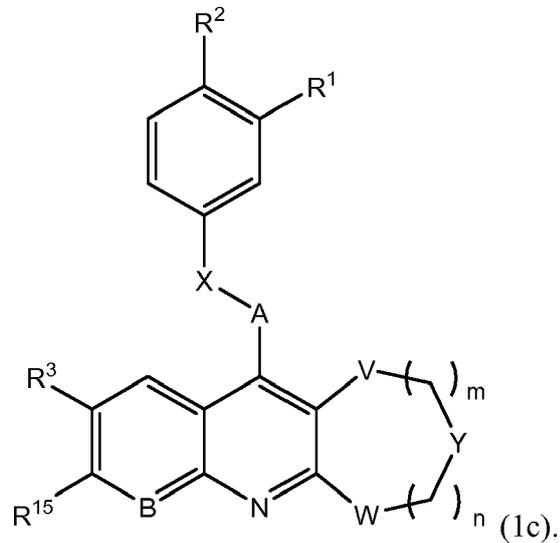
2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia):



3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ib):



- 5 4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ic):



5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al

menos un D.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que

A es NH;

V es un enlace o C(O);

5 W es un enlace o NR<sup>13</sup>;

X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al menos un D;

Y es NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es halógeno;

R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

15 R<sup>13</sup> es hidrógeno;

m es 0 ó 1; y

n es 2; o

en el que

A es NH;

20 V es un enlace o C(O);

W es un enlace o NH;

X es CH<sub>2</sub> o CD<sub>2</sub>;

Y es NR<sup>5</sup>;

R<sup>1</sup> es halógeno;

25 R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

m es 0 ó 1; y

30 n es 2; o

en el que

V y W son cada uno un enlace, o V es C(O) y W es NR<sup>13</sup>;

X es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con al menos un D;

Y es NR<sup>5</sup>; y

35 m y n son cada uno 0, 1 ó 2, siempre que la suma de m + n sea un número entero de desde 2-3; o

en el que

A es NH;

- V es C(O);  
W es NH;  
X es CH<sub>2</sub> o CD<sub>2</sub>;  
Y es NR<sup>5</sup>;
- 5 R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>;  
R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);
- 10 R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
m es 0 ó 1; y  
n es 2; o
- en el que
- 15 A es NH;  
V es C(O);  
W es NH;  
X es CH<sub>2</sub> o CD<sub>2</sub>;  
Y es NR<sup>5</sup>;
- 20 R<sup>1</sup> es halógeno;  
R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>;  
R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);
- 25 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
m es 0; y  
n es 2; o
- en el que
- A es NH;
- 30 V y W son cada uno un enlace, o V es C(O) y W es NH;  
X es CH<sub>2</sub> o CD<sub>2</sub>;  
Y es NR<sup>5</sup>;  
R<sup>1</sup> es halógeno o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
R<sup>2</sup> es -OR<sup>6</sup>;
- 35 R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o -C(O)R<sup>7</sup>;  
R<sup>6</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>);

R<sup>7</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

m es 0 ó 1; y

n es 2; o

5 en el que

A es NH;

V y W son cada uno un enlace;

X es CH<sub>2</sub> o CD<sub>2</sub>;

Y es NR<sup>5</sup>;

10 R<sup>1</sup> es cloro;

R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es -CN;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

15 m es 1; y

n es 2; o

en el que

A es NH;

V y W son cada uno un enlace;

20 X es CH<sub>2</sub> o CD<sub>2</sub>;

Y es NC(O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> es halógeno;

R<sup>2</sup> es -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CN o halógeno;

25 R<sup>8</sup> es hidrógeno;

m es 1; y

n es 2.

7. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o composición según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto.

9. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

35 10. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que se aumenta la potenciación a largo plazo en el sujeto.

11. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 10, en el que el sujeto tiene una enfermedad neurodegenerativa; y opcionalmente en el que la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

40 12. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que se mejora la memoria en el sujeto.

13. Compuesto o composición para su uso según la reivindicación 12, en el que el sujeto tiene una enfermedad neurodegenerativa; y opcionalmente en el que la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

FIG. 1

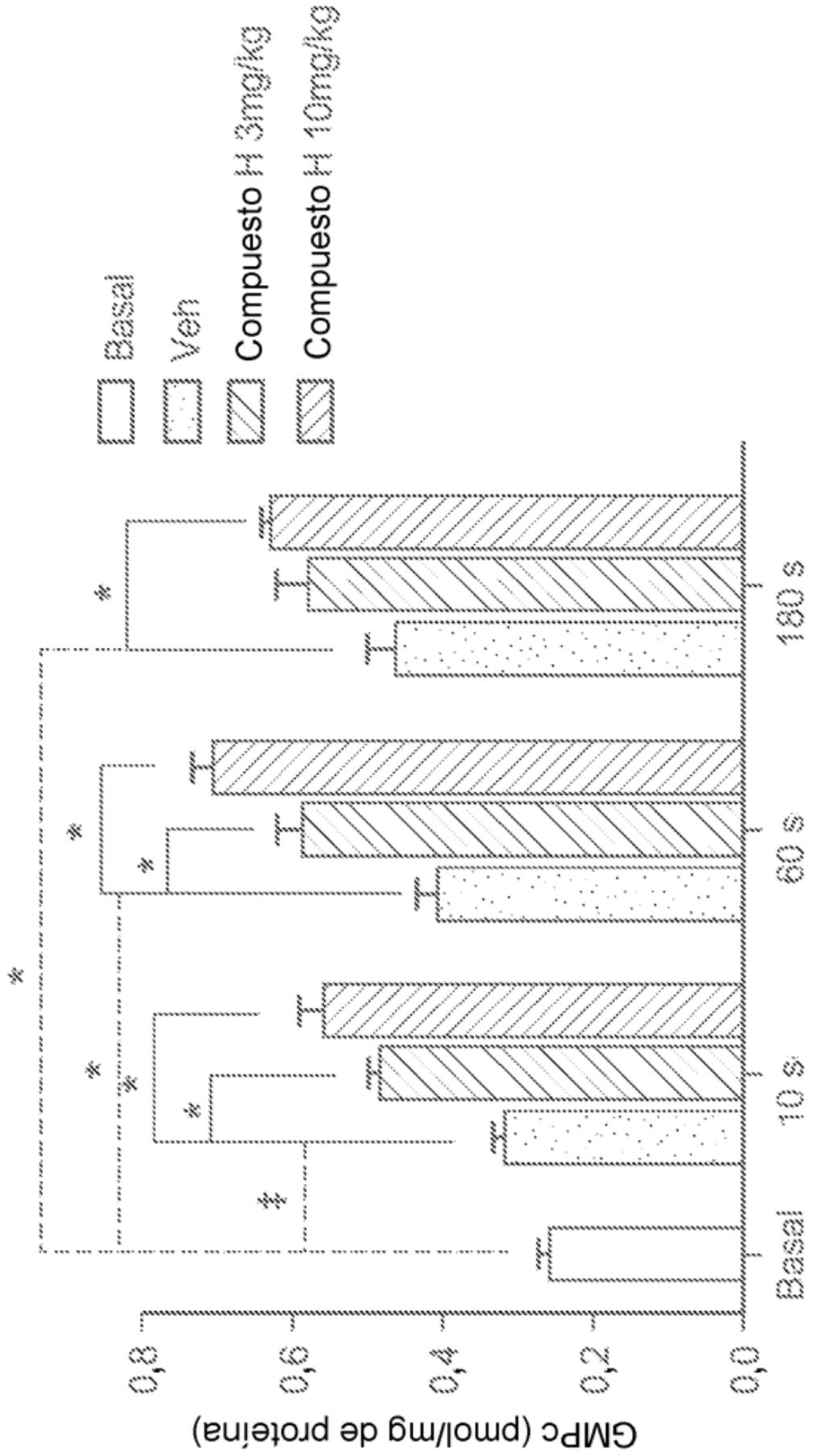


FIG. 2

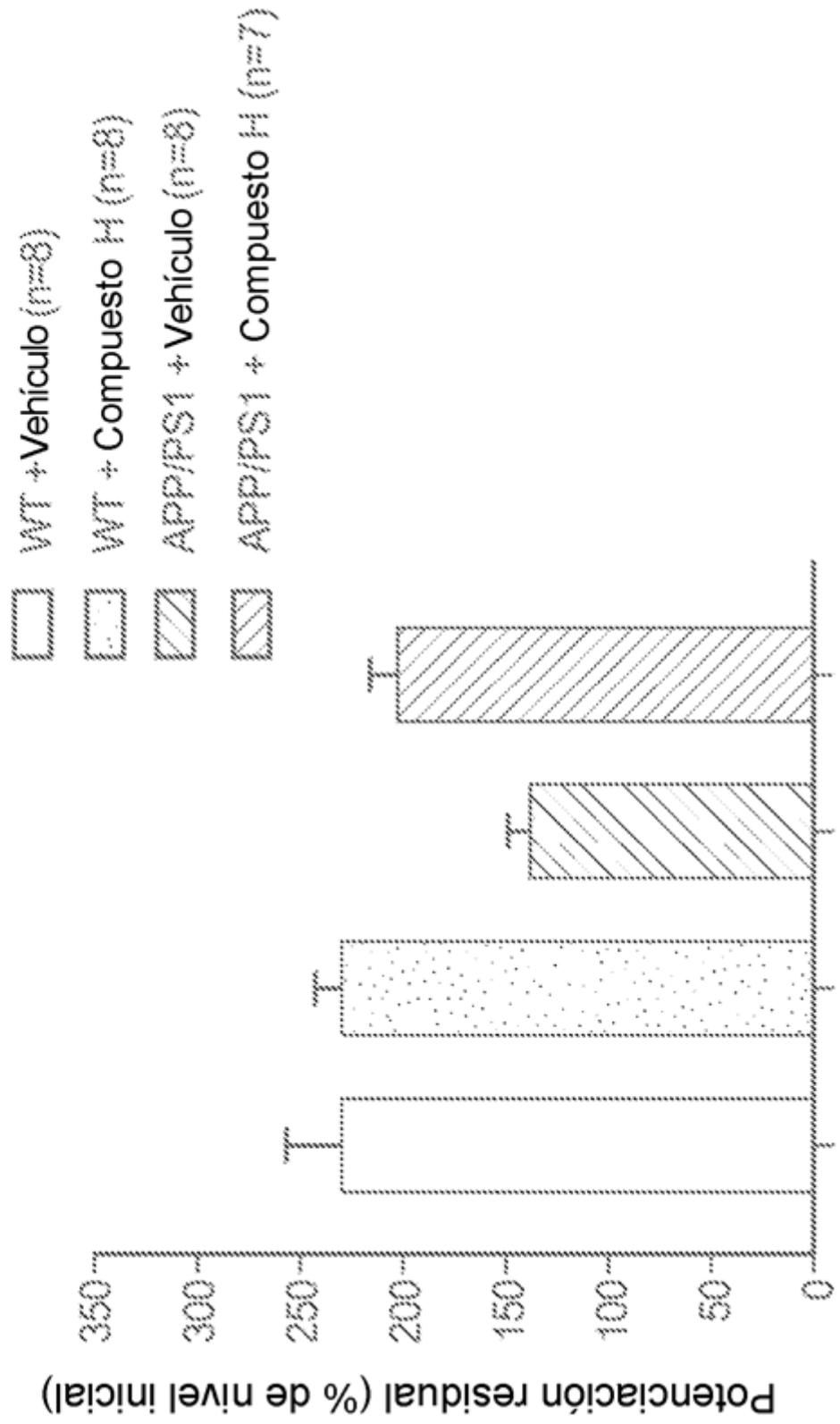


FIG. 3

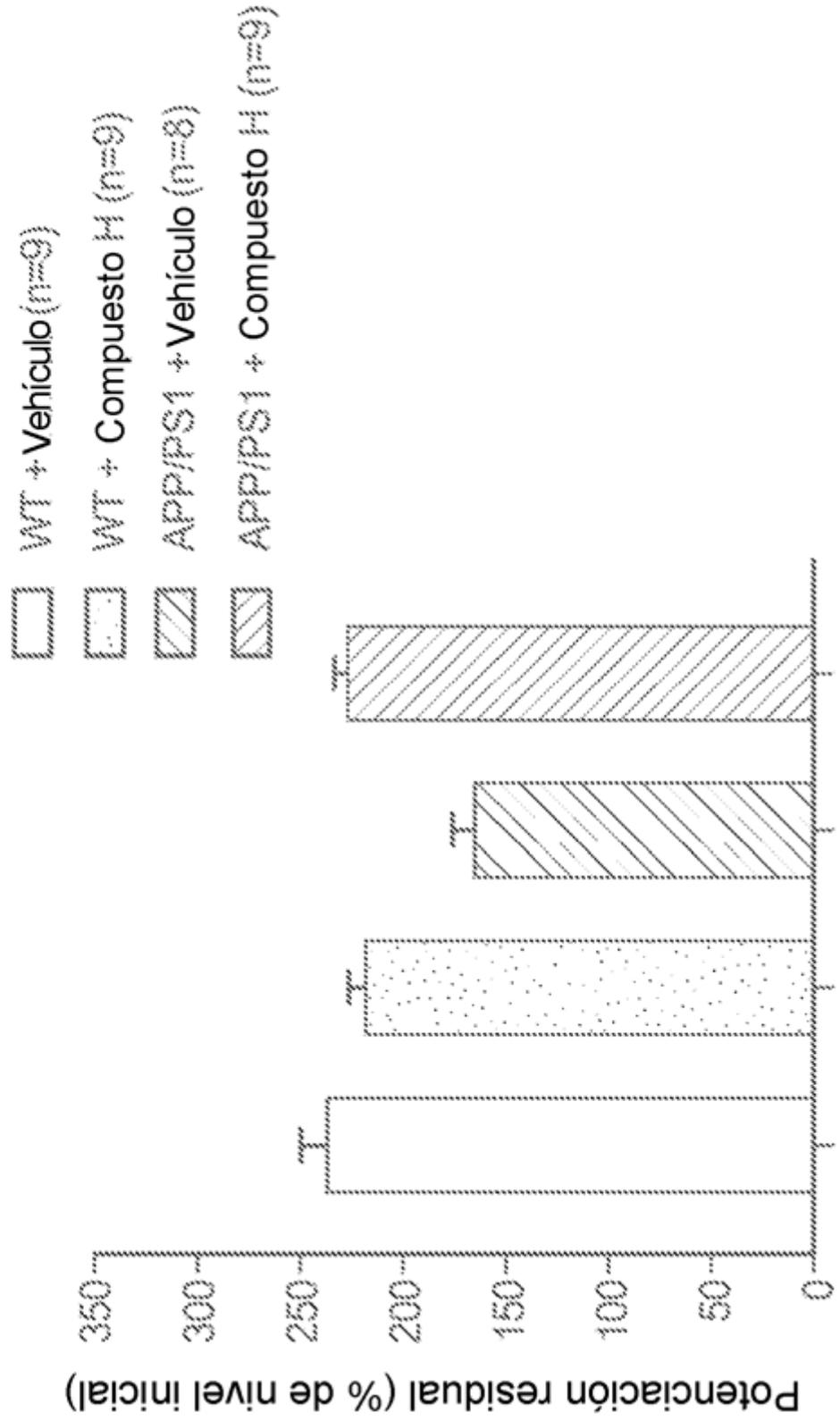
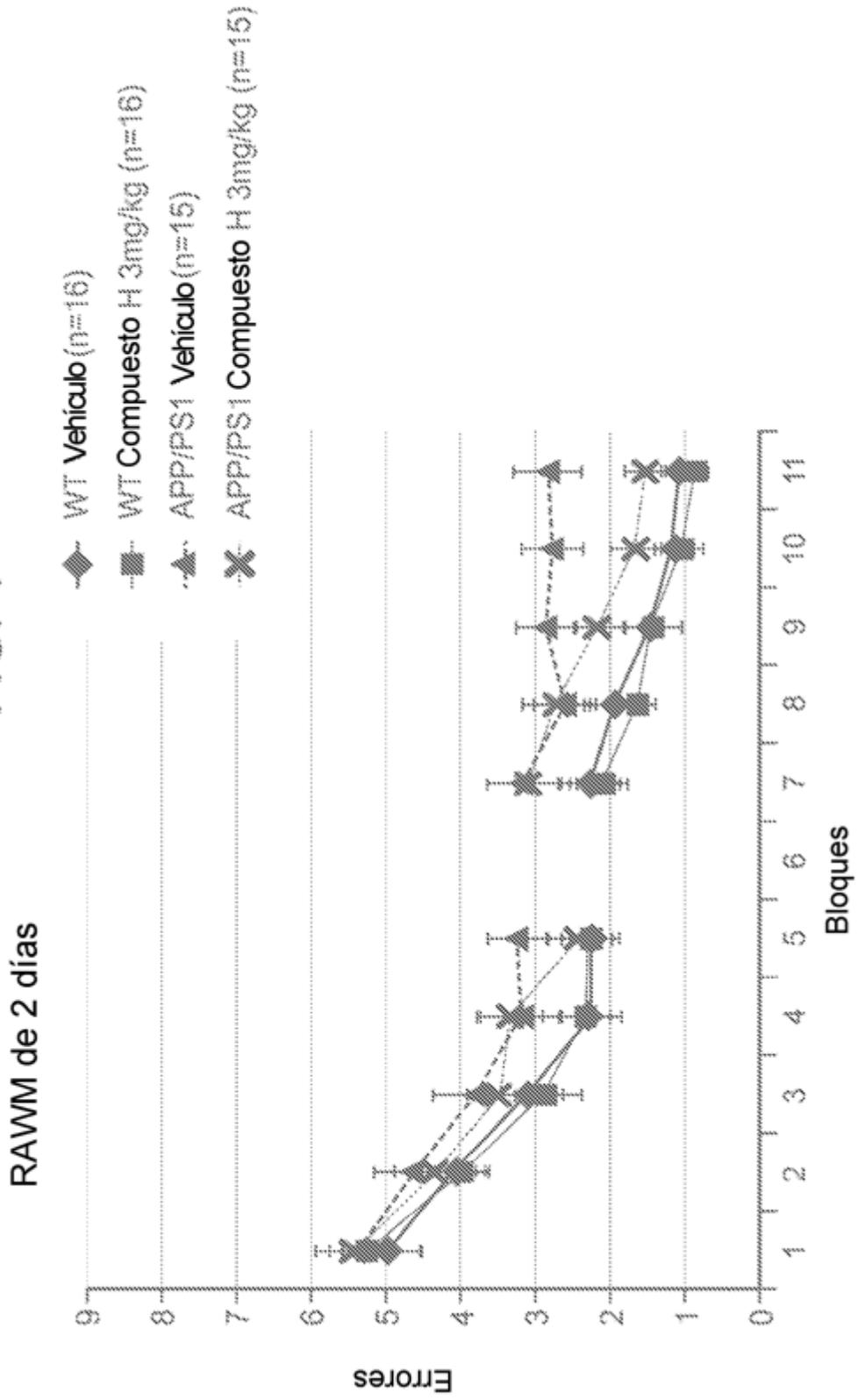


FIG. 4



**FIG. 5**  
**FC, contextual a las 24 h**

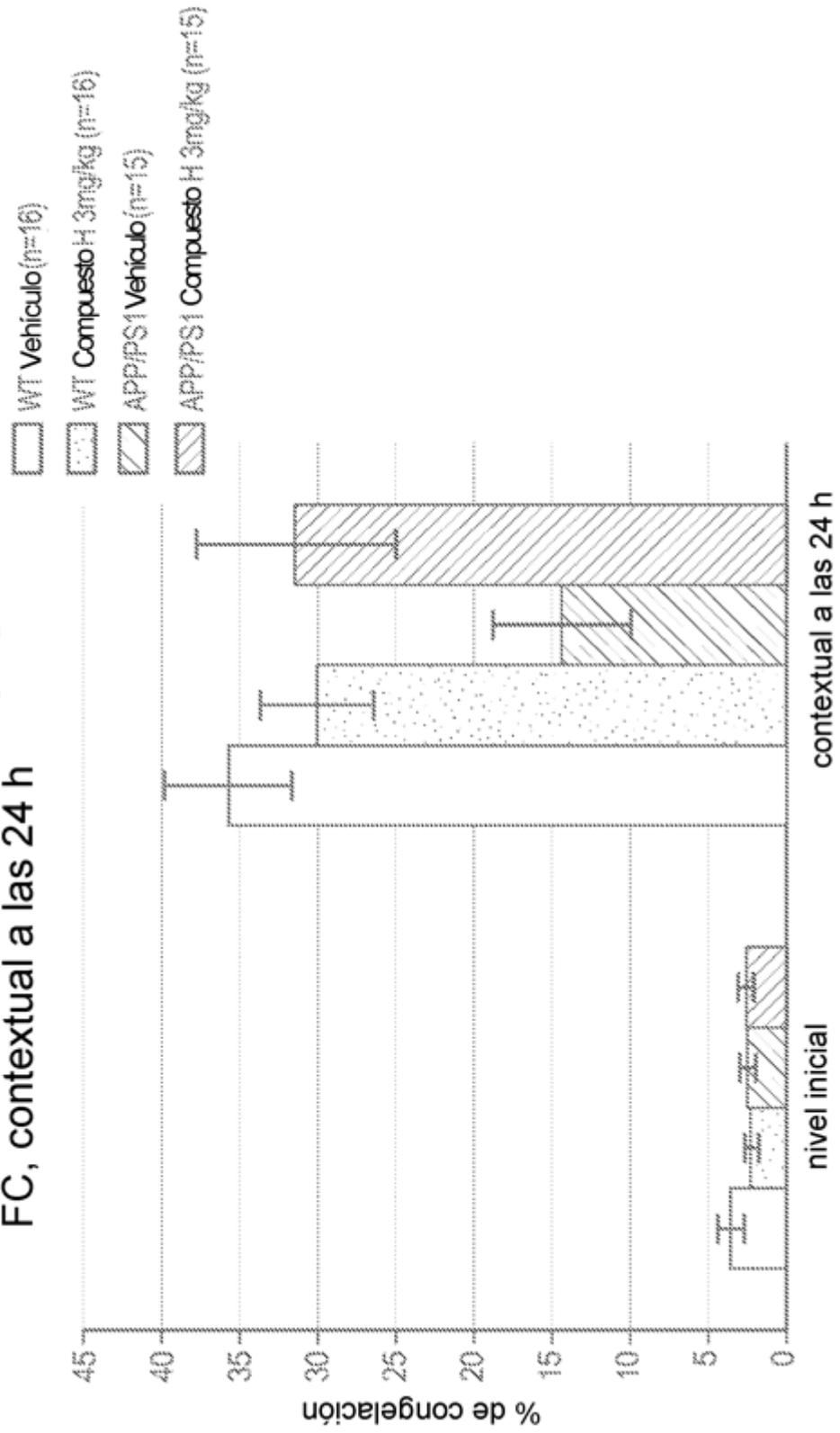


FIG. 6

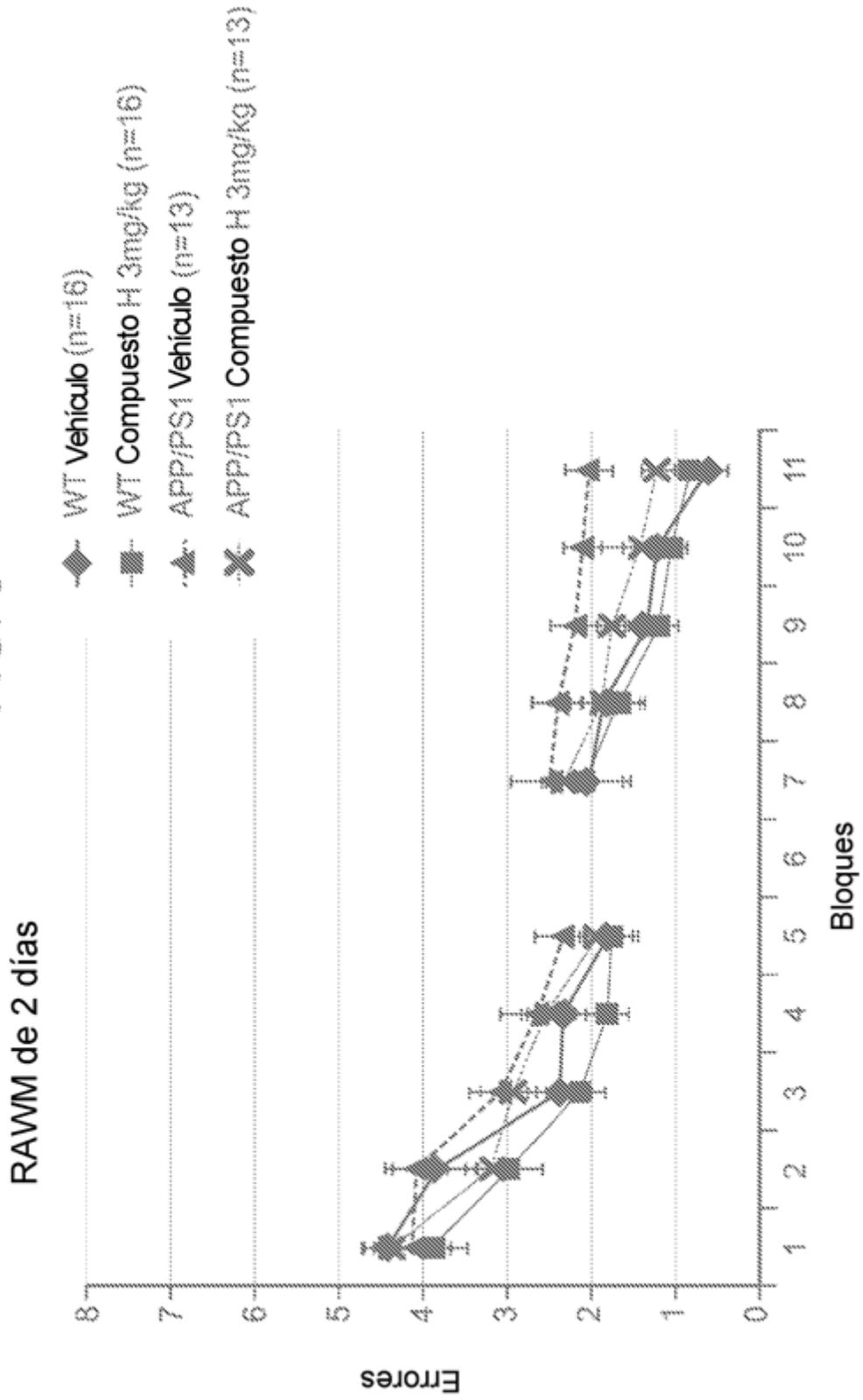


FIG. 7

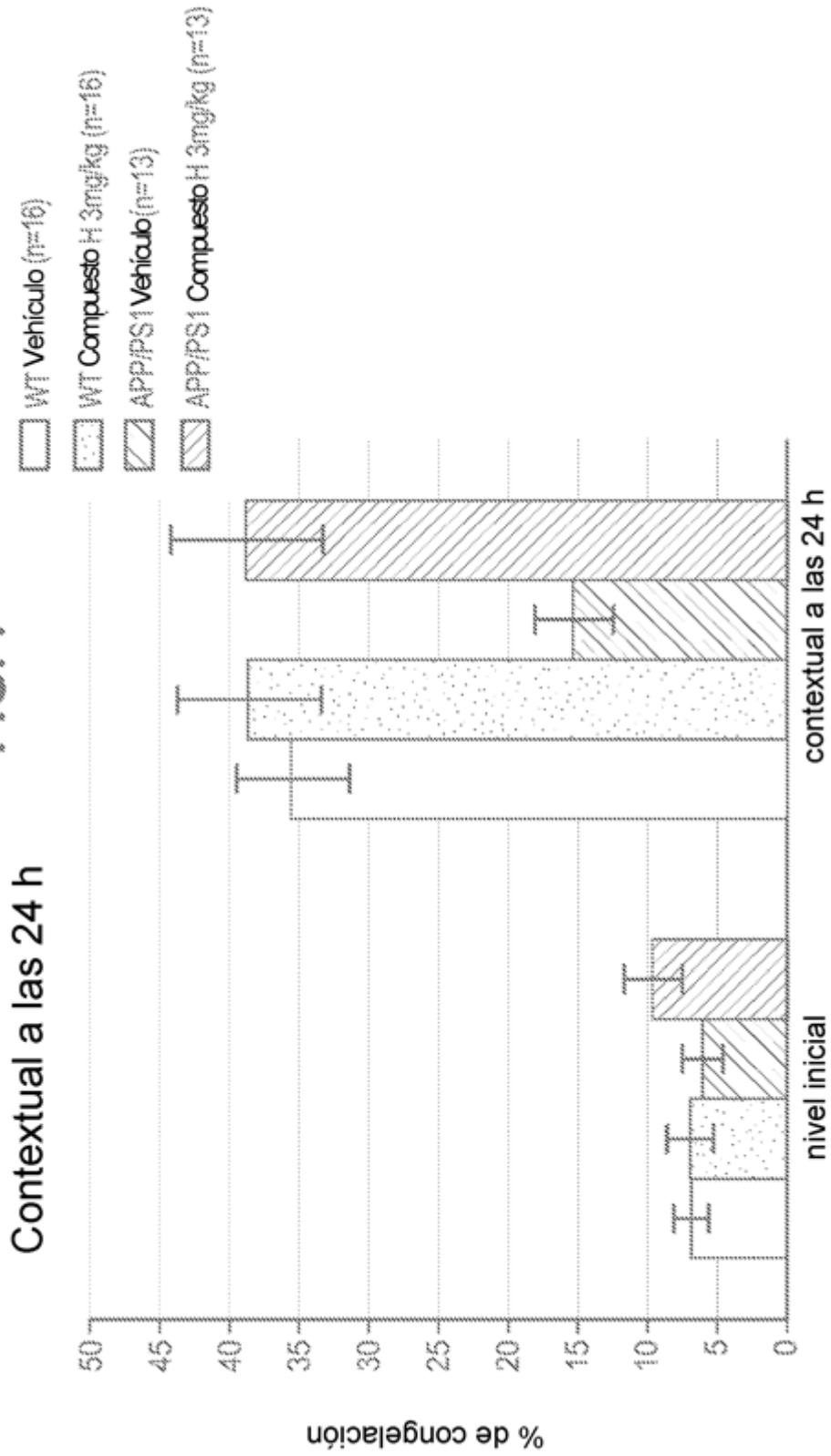


FIG. 8

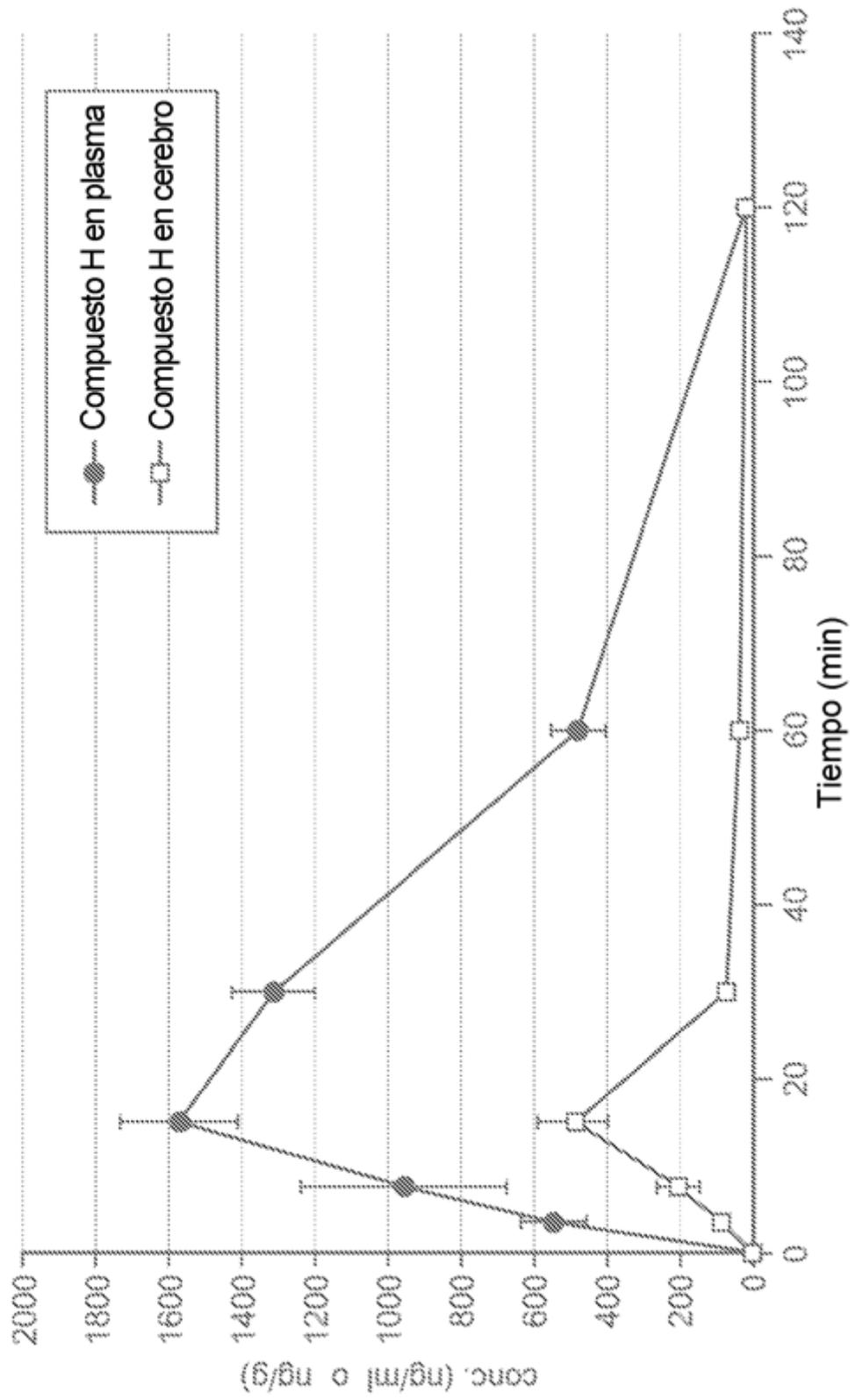


FIG. 9

