OF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Oficina

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-2747

54. **TITULO** "Utilización de imidazo[1,5-A]-Pirido[3,2-E]- Pirazinonas como inhibidores de la fosfodiesterasa 5 Para tratar la difución eréctil, como inhibidores duales de la fosfodiesterasa 3 y de la fosfodiesterasa 5 para tratar la insuficiencia cardíaca, hipertonia pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguinea reducida y procedimientos para su preparación.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/395

71. **SOLICITANTE** ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH.

DOMICILIO Meissner Strasse 35, D-01445 Radebeul - ALEMANIA.

74. **APODERADO** DRA: MARGARITA CASTELLANOS ABONJANO.

18 DIC. 2000

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

202099

(FORMA P 10)

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 2747

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002747 00000000 Folios: 63
Fecha (AMD): 2000-01-19 16:13:19
Tramite : 052 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ALEMANIA

Departamento o Estado:

Ciudad: D-01445 RADEBEUL

Dirección: Meissner Strasse 35

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Dirección: CARRERA 9 No. 93-09, SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): (VER ANEXO No. 1)

Dirección y Domicilio:

Identificación:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: " UTILIZACION DE IMIDAZO [1,5-A]-PIRIDO [3,2-E]-PIRAZINONAS COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA DIFUCION ERECTIL, COMO INHIBIDORES DUALES DE LA FOSFODIESTERASA 3 Y DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDIACA, HIPERTONIA PULMONAR Y ANGIOPATIAS, QUE ESTAN ACOMPAÑADAS DE UNA IRRIGACION SANGUINEA REDUCIDA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION ".

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ]

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
DE	20/Enero/1999	199 02 082.5
DE	18/Diciembre/1999	199 61 302.8

SE REIVINDICA EXPRESAMENTE LA PRIORIDAD DERIVADA DE ESTA SOLICITUD, DE CONFORMIDAD CON EL ART. 4 DEL CONVENIO DE PARIS, VIGENTE EN LA LEY 178 DEL 28 DE DICIEMBRE DE 1.994.-

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL:

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a la utilización de imidazo [1,5-a]-pirido [3,2-e] pirazinonas de la fórmula 1 como inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de la difución eréctil (impotencia), la utilización de imidazo [1,5-a] pirido [3,2-e] pirazinonas de la fórmula 1 como inhibidores duales de la fosfodiesterasa 3 y de la fosfodiesterasa 3 y de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas con una irrigación sanguínea reducida, y procedimientos para su preparación.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica		☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C		☐
Recibo de la tasa respectiva	$ 608.000.oo	X
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)		☐
Traducción oficial		☐
Capítulo descriptivo		X
Dibujos, planos necesarios		☐
Capítulo reivindicatorio		X
Tarjeta archivo propietarios según formato		X
Tarjeta archivo temático según formato		X
Extracto para resumen o para publicación según formato		X
Arte final 12 x 12 cms		☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO 19 ENE. 2000 CC. 39'779.654 Usaquén TP No. 70819 del Consejo Superior de la Judicatura.

ANEXO No. 1

INVENTORES

1. Dr. Norbert Höfgen	**Hufenweg 1, D-01458 Medingen ALEMANIA**
2. Prof. Stefan Szelenyi	**Händelstrasse 32, D-90571 Schwaig ALEMANIA**
3. Dr. Degenhard Marx	**Gradsteg 16, D-01445 Radebeul ALEMANIA**
4. Ute Egerland	**Ledenweg 14, D-01445 Radebeul ALEMANIA**

4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002747 00000000 Folios: 63
Fecha (AMD): 2000-01-19 16:13:19
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 8001760027-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 4,006
FECHA : ENERO 18 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

BENEFICIARIO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
SUPERINTENDENCIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00024 9	734568	18/01/2000	600,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	CENTISIMOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	2020 01 01	SOLICITUDES : TARIFAS DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
		TOTAL : $	600,000.00

SON: SEISCIENTOS MIL PESOS

RECIBIDO : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE LA

PATENTE DE INVENCION

SOBRE

" UTILIZACION DE IMIDAZO (1,5-A) - PIRIDO (3,2-E)- PIRAZINONAS COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA DISFUNCION ERECTIL, COMO INHIBIDORES DUALES DE LA FOSFODIESTERASA 3 Y DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDIACA, HIPERTONIA PULMONAR Y ANGIOPATIAS, QUE ESTAN ACOMPAÑADAS DE UNA IRRIGACION SANGUINEA REDUCIDA Y PROCEDIMINTOS PARA SU PREPARACION"

PRIORIDAD ALEMANA No. 199 02 082.5 DEL: 20/Enero/1999
PRIORIDAD ALEMANA No. 199 61 302.8 DEL: 18/Diciembre/1999

SOLICITADA POR : ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH

DOMICILIO : D-01445 RADEBEUL, Meissner Strasse 35, ALEMANIA.

EXPEDIENTE No. DE FECHA:

APODERADA: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

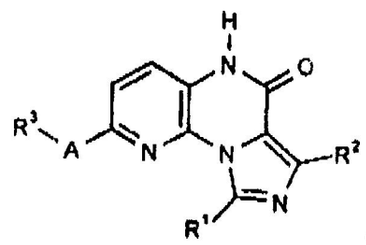
RESUMEN

La invención se refiere a la utilización de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] pirazinonas de la fórmula **1** como inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia), la utilización de imidazo [1, 5 - a] pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula **1** como inhibidores duales de la fosfodiesterasa 3 y de la fosfodiesterasa 5 para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas con una irrigación sanguínea reducida, y procedimientos para su preparación.

UTILIZACIÓN DE IMIDAZO [1, 5 - A] - PIRIDO [3, 2 - E] - PIRAZINONAS COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL, COMO INHIBIDORES DUALES DE LA FOSFODIESTERASA 3 Y DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDÍACA, HIPERTONÍA PULMONAR Y ANGIOPATÍAS, QUE ESTÁN ACOMPAÑADAS DE UNA IRRIGACIÓN SANGUÍNEA REDUCIDA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN

Área técnica

Esta invención se refiere a la utilización de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula **1** como principios activos para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia), a los procedimientos para su preparación, así como a los preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos.



1

Esta invención se refiere además a la utilización de las imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula 1 como principios activos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, de hipertonía pulmonar y de

angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida, así como a los preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos.

Estado de la técnica

La impotencia del hombre puede ser definida como su incapacidad para las relaciones sexuales debida a la falta de erección y / o la falta de eyaculación. Se habla de una disfunción eréctil cuando la erección con respecto a la fuerza o a la duración no es suficiente para las relaciones sexuales.

Los trastornos eréctiles afectan a aprox. el 10 % de la población masculina. Sufren especialmente de ellos aprox. el 52 % de los hombres entre los 40 y 70 años. En el mundo entero, varios millones de hombres padecen esta enfermedad (sólo en Alemania aprox. 7,5 millones), que en la mayoría de los casos es de origen orgánico, raras veces psíquico. La disfunción eréctil es un problema difundido entre los hombres mayores, en especial cuando existen otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la aterosclerosis y la diabetes.

A pesar de que diversos principios activos pueden inducir una erección, tienen efecto sólo después de una inyección directa en el pene (intracavernoso, i. c.) o una instilación en la uretra (intrauretral). Esta forma de la farmacoterapia está a disposición desde hace más de 10 años y contiene la inyección i. c. de sustancias vasoactivas como papaverina, fenoxibenzamina, fentolamina, moxisilita y prostaglandina E_1 (PGE_1). Sin embargo, la aplicación i. c. de estas sustancias está acompañada a menudo de efectos colaterales serios, como priapismo, dolores o fibrosis de pene. La

PGE_1 puede aplicarse en forma intrauretral, y la nitroglicerina y minoxidil, en forma transdermal (en el pene). Pero esto puede ocasionar efectos colaterales tanto en el hombre como en la pareja.

Una alternativa de la farmacoterapia es la intervención quirúrgica por implante de prótesis. Esta forma de tratamiento no es aceptada por el paciente debido a las complicaciones posteriores a esperar (infecciones, trastornos de irrigación sanguínea).

Una aparición en el tratamiento de la disfunción eréctil fue la introducción de Sildenafil (Viagra®) por Pfizer en los Estados Unidos y Europa. Sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 - (PDE5) de eficacia oral, que no ocasiona directamente una erección, sino que potencia el efecto del monóxido de nitrógeno (NO) liberado por la estimulación sexual en el pene. El NO ocasiona, tal como su "second messenger" cGMP un aumento de los vasos en el cuerpo cavernoso, de modo que puede fluir más cantidad de sangre que provoca la erección.

Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de isoenzimas a las que hasta ahora se pudieron asignar diversas isoenzimas. Las enzimas PDE separan por hidrólisis guanosina - 3', 5' - monofosfato cíclico (cGMP) o adenosina - 3', 5' - monofosfato cíclico (cAMP), que se presentan como "second messengers" en un sinnúmero de células. La fosfodiesterasa 5 (PDE 5) es específica del cGMP y domina en el tejido del cuerpo cavernoso humano. La inhibición de la PDE5 en el cuerpo cavernoso humano lleva al aumento del nivel del cGMP inducido intracelularmente. Unido a ello está una relajación de la musculatura lisa del cuerpo cavernoso y, como

consecuencia, una erección.

Los inhibidores de la PDE 5 son adecuados como terapéuticos para la indicación de disfunción eréctil. Aquí existe sobre todo una necesidad de estos nuevos inhibidores de la PDE 5, que se pueden utilizar como principios activos de aplicación oral.

Las imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas eran hasta ahora totalmente desconocidas como principios activos para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Las enfermedades cardiovasculares son una de las causas de muerte más frecuentes a nivel mundial. En 1998, había que remitir el 30,9 % de todos los casos de muerte a enfermedades cardiocirculatorias en los países miembros de la OMS, y de allí, el 13,7 % a enfermedades coronarias (*The World Health Report* 1999). Pero las enfermedades cardiovasculares no afectan únicamente a personas mayores, sino que ya aparecen frecuentemente a partir de los 30 años de vida. Perjudican no sólo la calidad de vida de los pacientes, sino que tienen una elevada importancia económica, condicionada por los costos directos e indirectos. Junto a factores genéticos, en la patogénesis de las enfermedades cardiocirculatorias desempeñan un papel importante sobre todo la mala alimentación y el sobrepeso, el abuso del alcohol y la nicotina, así como una falta de movimiento corporal.

Un cuadro clínico frecuente es la **enfermedad coronaria**, bajo la cual se reúnen la angina de pecho y el infarto cardíaco. La angina de pecho es un cuadro clínico multifactorial que se origina por una aterosclerosis de las arterias coronarias. Por las estenosis coronarias que limitan el flujo se

produce una irrigación sanguínea reducida de la musculatura cardíaca en forma de una angina de pecho estable o inestable, una isquemia silenciosa del miocardio, una insuficiencia cardíaca de origen isquémico, trastornos del ritmo cardíaco o un infarto agudo del miocardio. El infarto cardíaco es desencadenado por la obstrucción de una arteria coronaria con un trombo. El trombo queda detenido la mayoría de las veces en un estrechamiento de los vasos coronarios. Las regiones del músculo cardíaco que quedan detrás ya no son suministradas con sangre. Según el lugar del infarto pueden estar afectadas áreas más o menos grandes.

El tratamiento básico consiste en la eliminación de los factores de riesgo conocidos y una inhibición medicamentosa de la agregación de trombocitos por medio de ácido acetilsalicílico o ticlopidina. Para tratar los ataques de angina de pecho se utilizan dilatadores vasculares como nitratos, bloqueantes de los betareceptores o antagonistas de calcio, pero que pueden tener efectos no deseados como hipotonía, redistribución de la sangre (fenónemo *steal*) o efectos colaterales cardiodepresivos. En caso de pacientes con estenosis coronaria de localización exacta puede realizarse una operación de bypass (directriz: enfermedad coronaria / Angina de pecho. Directriz 019 / 001 del 22 de junio de 1998 de la *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* - Investigación cardiocirculatoria en la *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*).

Otra afección significativa es la **insuficiencia cardíaca**. Condicionado por diversos factores, el rendimiento de bombeo del corazón ya dejó de ser suficiente para garantizar el suministro de sangre y, así, el suministro de

oxígeno del cuerpo. Se distinguen tres formas de insuficiencia cardíaca: insuficiencia cardíaca derecha, izquierda y global. En el caso de la insuficiencia cardíaca derecha, el ventrículo derecho ya no está en condiciones de bombear la cantidad necesaria de sangre al circuito pulmonar. Pero como siempre llega sangre del circuito del organismo al corazón derecho, porque el ventrículo izquierdo sigue trabajando ininterrumpidamente, la sangre se estanca en el estómago, el hígado e incluso en las piernas.

Se habla de insuficiencia cardíaca izquierda cuando el ventrículo izquierdo no produce el rendimiento necesario. En este caso, la sangre se estanca en los pulmones. En el caso de la insuficiencia cardíaca global, están afectados ambos ventrículos, frecuentemente como consecuencia de una insuficiencia cardíaca derecha o izquierda previa.

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la enfermedad primaria siempre está en primer plano, por ejemplo trastornos del ritmo cardíaco (y otras enfermedades cardíacas) o hipertonía. Además, se prescriben a menudo medicamentos para fortalecer o descongestionar el corazón (según la causa de la insuficiencia cardíaca) y medicamentos deshidratantes (diuréticos, aligeramiento del volumen). Frecuentemente se prescriben glicósidos para el corazón (por ejemplo digoxina, g - estrofantina) que 'economizan' el trabajo cardíaco y que pueden ser ingeridos durante un período más prolongado. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 (PDE3) aumentan la concentración del monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) en el miocardio, que incrementan la fuerza de contracción a través de quinasas de proteína dependientes de

diversas cAMP. Se pudo demostrar en distintos estudios clínicos que los inhibidores de la PDE3 (amrinona, milrinona) son inotrópicas positivamente, pero que una utilización prolongada más bien acorta la esperanza de vida. Por ello, estas sustancias sólo pueden aplicarse para el tratamiento de estadios agudos (duración de aplicación: 2 - 3 semanas). Esto atañe también a la utilización de antagonistas ß - adrenoceptores como la dopamina y la dobutamina que tienen un efecto directo, inotrópico positivamente, pero sólo son apropiados para el tratamiento de una fase aguda de insuficiencia cardíaca.

Para disminuir el llamado '*afterload*', se aplican inhibidores de las enzimas convertidoras de la angiotensina (inhibidores ACE, por ejemplo, captopril, enalapril) o antagonistas de receptores de la angiotensina (por ejemplo losartan), bloqueantes selectivos α1 - adreno - receptores (por ejemplo, prazosina) o nitratos orgánicos.

Sólo en casos absolutamente necesarios se lleva a cabo un trasplante de corazón. Es la última posibilidad cuando salieron mal todas las demás acciones.

A pesar de que entretanto los trasplantes, incluso a otros órganos, se convirtieron en una rutina, los trasplantes de corazón no dejan de ser problemáticos.

Existe **hipertonía pulmonar** cuando la presión arterial de los pulmones asciende a más de 25 mm Hg. Esto lleva a posteriori al desarrollo de un Cor pulmonale (aumento del ventrículo derecho). En el caso de la hipertonía primaria, las causas no son claras. Son posibles una predisposición

genética o causas medicamentosas. La hipertonía pulmonar primaria afecta particularmente a las mujeres en la tercera década de vida. La hipertonía pulmonar secundaria es desencadenada por trastornos circulatorios capilares y puede tener diversas causas. Las congestiones precapilares aparecen por estrechamientos de las arterias pulmonares en un enfisema pulmonar obstructivo, estado asmático, fibrosis pulmonar o embolias. El tratamiento consiste en la reducción de la presión pulmonar y, así, en la descarga del ventrículo derecho. Hasta ahora sólo se hallan a disposición sustancias que actúan no selectivamente dilatando los vasos (inhibidores ACE, antagonistas Ca - dihidropiridina) o que se aplican sólo en forma experimental (monóxido de nitrógeno inhalativo (NO), epoprostenol (PGI2) o prostaciclina, adenosina y PGE1, *Medical and Surgical Treatment of Advanced Pulmonary Hipertension* por Kennet W. Presberg, *Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical College of Wisconsin. Thoracic Medical and Surgical Managment*, Volumen III, Número 2 1996).

Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de isoenzimas, a las que pudieron asignarse hasta ahora diversas isoenzimas. Las enzimas PDE separan por hidrólisis el guanosina - 3', 5' - monofosfato cíclico (cGMP) o el adenosina - 3', 5' - monofosfato cíclico (cAMP), que están presentes como 'second messengers' en un sinnúmero de células. La fosfodiesterasa 3 (PDE 3) es específica del cAMP, la fosfodiesterasa 5 (PDE 5) es específica del cGMP.

De los inhibidores conocidos de las fosfodiesterasas, hasta ahora sólo algunos inhibidores selectivos de la PDE 3, tal como se describió

recién, tienen aplicación terapéutica limitada en caso de insuficiencia cardíaca.

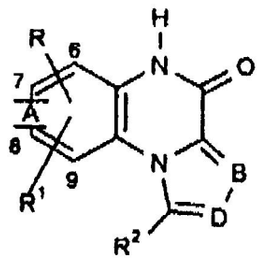
La invención se refiere a la utilización de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] pirazinonas de la fórmula 1 como principios activos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, de hipertonía pulmonar y de angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida, que inhiben al mismo tiempo y del mismo modo la PDE 3 y la PDE 5.

La inhibición de la PDE 3 en la musculatura cardíaca lleva de un modo conocido en sí a un aumento de la contractilidad cardíaca (efecto inotrópico positivamente). La inhibición de la PDE 5 lleva a una vasodilatación, en especial en los vasos arteriales, disminuyendo así, por ejemplo, la resistencia vascular en los vasos coronarios o la A. pulmonalis.

La utilización simultánea de ambos principios activos, es decir, el efecto inotrópico positivamente en el corazón combinado con la aligeración de la presión por dilatación de los vasos arteriales por uno y el mismo principio activo, era desconocida hasta ahora, y se realiza técnicamente por primera vez a través de los compuestos de la fórmula **1** conformes a la invención.

Las imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas eran completamente desconocidas como inhibidores duales de la PDE 3 y la PDE 5.

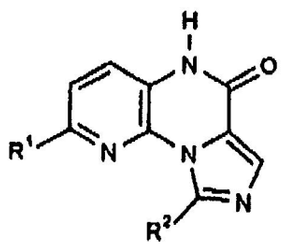
La Patente Europea 0 400 583 se refiere a las imidazoquinoxalinas de la fórmula general



donde A significa para las posiciones 7 ú 8 un átomo de nitrógeno o CH , B y D un átomo de nitrógeno o CH o un átomo de carbono sustituido, y los radicales R, R^1, R^2 representan hidrógeno o distintos sustituyentes orgánicos.

Para estos compuestos se indica un efecto vasodilatador.

D. D. Davey et al. (J. Med. Chem. **34** (1991), 2671 - 2677) describió, además de diversas imidazo [1,2 - a] - quinoxalinonas, también las 2 - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] pirazinonas de la fórmula



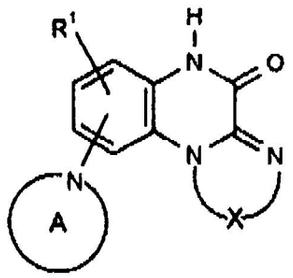
que significan, por un lado, $R^1 = H$ y $R^2 = C_2H_5$,

y, por el otro, R^1 = 2 - metilimidazolo - y $R^2 = CH^3$.

Ambos compuestos se caracterizan como inhibidores de PDE 3 con efecto inotrópico positivamente.

La solicitud de patente WO 93/20077 se refiere a las

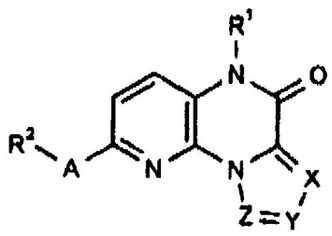
imidazoquinoxalinonas de la fórmula general



donde A son heterociclos de cinco anillos con 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo, R^1 puede ser NO_2 o CF_3 y X son diversas cadenas que, en parte, contienen nitrógeno con hasta 4 miembros de la cadena.

Estos compuestos se describen como antagonistas del receptor de glutamato con efecto psicotrópico y antiisquémico.

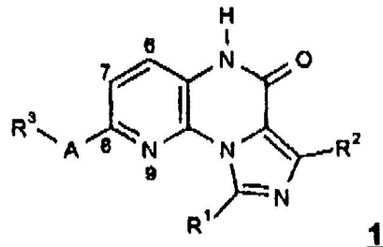
En la Patente DE 195 10 965 se reivindican las pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula



Aquí corresponden también las imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas. Pero para éstas se declaró R^1 sólo como hidrógeno cuando A = N - R^3 (R^3 = H, $C_{1...6}$ - alquilo). Para el grupo de sustancias reivindicadas se obtuvieron propiedades antiasmáticas y antialérgicas.

Descripción de la invención

La invención se refiere a las imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula **1**



1

donde

A es O o NH,

R^1, R^2 , R^3 pueden ser iguales o diferentes y pueden significar hidrógeno, así como

- $C_{1...8}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1 \ldots 6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6 \ldots 14}$arilo, - N ($C_{6 \ldots 14}$arilo)$_2$, - N ($C_{1 \ldots 6}$alquil) ($C_{6 \ldots 14}$arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1 \ldots 5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1 \ldots 5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1 \ldots 6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1 \ldots 6}$ - alquilo, - S - $C_{6 \ldots 14}$arilo, - $OSO_2C_{1...6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6 \ldots 14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,
- $C_{2...8}$ - alquenilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena

ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1 ... 6}$ - alquilo) $_2$, - $NHC_{6 ... 14}$ arilo, - N ($C_{6 ... 14}$ arilo) $_2$, - N ($C_{1 ... 6}$ alquil) ($C_{6... 14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1 ... 5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1 ... 5}$ alquilo, - F, - C_1, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6 ... 14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6... 14}$ arilo, - $OSO_2C_{1 ... 6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6 ... 14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que preferentemente son N, O y S,

- $C_{2 ... 8}$ - alquinilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1 ... 6}$ - alquilo, - N ($C_{1 ... 6}$ - alquilo) $_2$, - $NHC_{6 ... 14}$ arilo, - N ($C_{6 ... 14}$ arilo) $_2$, - N ($C_{1 ... 6}$ alquil) ($C_{6 ... 14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1 ... 5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1... 5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1 ... 6}$ - alquilo, - O - $C_{6 ... 14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6 ... 14}$ arilo, - $OSO_2C_{1...6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6 ... 14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S, carbociclos saturados

- mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, llegado el caso, sustituidos una o varias veces con

-OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1...6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6...14}$arilo, - N ($C_{6...14}$arilo)$_2$, - N ($C_{1...6}$alquil) ($C_{6...14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1...5}$alquilo, - (C = O) $C_{1...5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6...14}$ arilo, - $OSO_2C_{1...6}$alquilo, - $OSO_2C_{6...14}$arilo,

- heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1...6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6...14}$arilo, - N ($C_{6...14}$ arilo)$_2$, - N ($C_{1...6}$alquil) ($C_{6...14}$arilo), - NO_2 - CN, - COOH, - $COOC_{1...5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1...5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6...14}$ arilo, - $OSO_2C_{1...6}$alquilo, - $OSO_2C_{6...14}$ arilo.

Es un componente esencial de esta invención el hecho de que los compuestos según la fórmula **1** posean un átomo de nitrógeno en la posición 9 como condición estructural esencial para la aplicación conforme a la invención como terapéuticos para el tratamiento de disfunción eréctil, como también que exista el fragmento A con A = O o NH.

Los compuestos conformes a la invención de la fórmula **1** con A = O son nuevos. Los compuestos conformes a la invención de la fórmula **1** con A = NH son conocidos en sí de la Patente DE 195 10 965, a la que se remitió en el estado de la técnica.

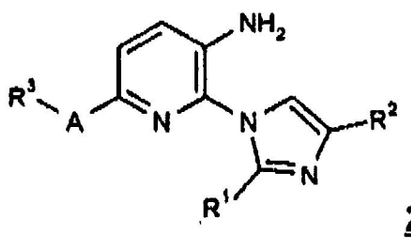
La invención también se refiere a las sales de tolerancia fisiológica de

los compuestos según la fórmula **1**, que pueden ser obtenidas por neutralización de las bases con ácidos inorgánicos u orgánicos, o por neutralización de los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas, o por cuaternización de aminas terciarias para formar sales de amonio cuaternarias.

En el caso de los compuestos según la fórmula **1** con un átomo de carbono asimétrico, la invención se refiere a la forma D, la forma L y las mezclas D, L, así como en el caso de varios átomos de carbono asimétricos, a las formas diastereómeras.

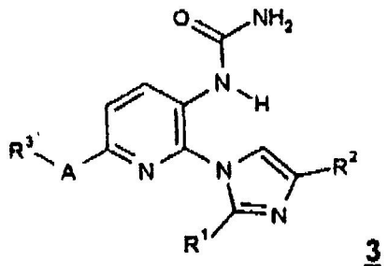
Por otra parte, la invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos conformes a la invención que responden a la fórmula **1**.

Según la invención, los compuestos de la fórmula general **1** se preparan con los significados representados anteriormente de A, R^1, R^2 y R^3, transformando 3 - aminopiridinas de la fórmula **2** con igual significado de A, R^1, R^2 y R^3



2

en un solvente orgánico en presencia de un ácido con un cianato. Las ureas de la fórmula **3** que se producen con idéntico significado de A, R^1, R^2 y R^3

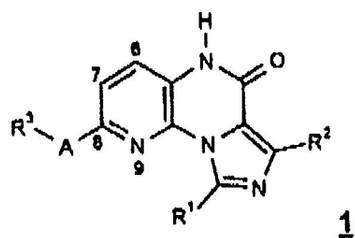


3

se calientan a continuación en un solvente orgánico de modo tal que resulta una ciclización para formar los compuestos conformes a la invención de la fórmula 1.

Una variante de particular preferencia en el sentido del método de preparación conforme a la invención para preparar las ureas de la fórmula 3 consiste en la utilización de cianatos alcalinos.

Una variante de particular preferencia en el sentido del método de preparación conforme a la invención para preparar las ureas de la fórmula 3 consiste en la transformación en solvente próticos, de particular preferencia en ácido acético.



1

Una variante de particular preferencia en el sentido del método de

preparación conforme a la invención para preparar las ureas de la fórmula **3** consiste en la transformación en presencia de un ácido mineral, de particular preferencia en presencia de un ácido mineral concentrado miscible con el solvente utilizado, como por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico concentrado.

Una variante de particular preferencia en el sentido del método de preparación conforme a la invención para ciclizar las ureas de la fórmula **3** con la formación de los compuestos conformes a la invención de la fórmula **1** consiste en la utilización de solventes con punto de ebullición > 80° C, de preferencia particular de solventes con un punto de ebullición > 100° C.

Una variante de particular preferencia en el sentido del método de preparación conforme a la invención para ciclizar las ureas de la fórmula **3** con la formación de los compuestos conformes a la invención de la fórmula **1** consiste en realizar la reacción a una temperatura de reacción de > 80° C, de preferencia especial a una temperatura de reacción > 100° C.

Una ventaja especial de los compuestos conformes a la invención consiste en que se pueden aplicar en forma oral como nuevos terapéuticos para la indicación de la disfunción eréctil.

Además, es componente de esta invención que la solución descripta en los ejemplos de ejecución de los compuestos conformes a la invención se utiliza con particular preferencia para la aplicación oral.

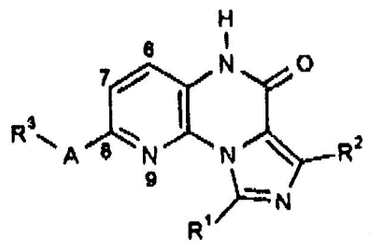
La aplicación oral de 5 - 200 mg del compuesto antes de las relaciones sexuales representa el esquema terapéutico preferido. El compuesto también puede aplicarse como solución de forma parenteral, oral, bucal o sublingual.

Los medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos conformes a la invención de la fórmula **1**, además de los vehículos y / o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica, así como procedimientos para preparar estos medicamentos también son componentes de esta invención.

Los compuestos de la fórmula **1** conformes a la invención y los medicamentos que contienen los compuestos conformes a la invención de la fórmula **1** pueden ser aplicados en forma aislada o en combinación entre sí.

También es componente de esta invención el hecho de que los compuestos conformes a la invención pueden ser utilizados como terapéuticos en veterinaria para la profilaxis y el tratamiento de la disfunción eréctil en mamíferos machos. La posología, el esquema de aplicación y la formulación galénica del compuesto se realiza teniendo en cuenta las diferencias de las especies y los requerimientos de la práctica veterinaria.

La invención se refiere, además, aquellas imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] pirazinonas de la fórmula **1**



1

donde

A es O o NH

R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y pueden significar

hidrógeno, así como

- $C_{1...5}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - NO_2, - CN, - COOH, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo y

R^3 es

hidrógeno, así como

- $C_{1...5}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - NO_2, - CN, - COOH, - F, - C_l, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo o fenilo,

su utilización como terapéuticos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida.

Es un componente primordial de esta invención que los compuestos según la fórmula **1** como condición estructural esencial para la aplicación conforme a la invención como terapéuticos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, acompañadas por una irrigación sanguínea reducida, que posean en la posición 9 un átomo de nitrógeno, como que exista el fragmento A con A = O o NH.

Con respecto a la utilización de los compuestos mencionados según la fórmula **1** como terapéuticos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas por una irrigación

sanguínea reducida, la invención también se refiere a las sales de tolerancia fisiológica de estos compuestos, que pueden ser obtenidos por neutralización de las bases con ácidos inorgánicos u orgánicos, o por neutralización de los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas, o por cuaternización de aminas terciarias para formar sales de amonio cuaternarias.

Respecto de la utilización de los compuestos mencionados según la fórmula **1** como terapéuticos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, acompañadas por una irrigación sanguínea reducida, la invención se refiere en el caso de los compuestos con un átomo de carbono asimétrico a la forma D, a la forma L y a las mezclas D, L, así como a las formas diastereómeras en el caso de varios átomos de carbono asimétricos.

Respecto de la utilización de los compuestos mencionados según la fórmula **1** como terapéuticos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, acompañadas por una irrigación sanguínea reducida, los compuestos conformes a la invención pueden ser aplicados en forma sistémica, por ejemplo en forma intravenosa, intramuscular, subcutánea, como también en forma oral. Se prefiere de manera especial la aplicación oral de los compuestos conformes a la invención.

Además es objeto de la presente invención que la solución descripta en los ejemplos de ejecución de los compuestos conformes a la invención respecto de la utilización de los compuestos mencionados según la fórmula **1** se utilizan de forma preferida para aplicación oral como terapéuticos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías,

acompañadas por una irrigación sanguínea reducida.

Los compuestos pueden ser aplicados como soluciones, también de modo parenteral, bucal o sublingual.

También son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos de la fórmula **1** conformes a la invención, además de los vehículos y / o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica, así como procedimientos para preparar estos medicamentos.

Los compuestos mencionados conformes a la invención de la fórmula **1** y los medicamentos que contienen los compuestos mencionados de la fórmula **1** conformes a la invención, pueden aplicarse en forma aislada, o también en combinación entre sí.

Los compuestos de la fórmula **1** conformes a la invención inhiben la PDE 3 y la PDE 5 in vitro al mismo tiempo y con la misma fuerza. Se halló que los compuestos de la fórmula **1** *in vivo* conformes a la invención producen un aumento de la contractilidad del corazón (efecto inotrópico positivamente) y al mismo tiempo una vasodilatación, en especial en los vasos arteriales.

Es objeto de la presente invención que, por el principio de acción dual descripto de los compuestos conformes a la invención se reducen los peligros de modificaciones importantes de la tensión arterial o de arritmias condicionadas hipóxicamente.

Es objeto de la presente invención que los compuestos de la fórmula **1** mencionados pueden ser utilizados en especial para el tratamiento de la fase

aguda de la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria y el cor pulmonale.

Ejemplos de ejecución

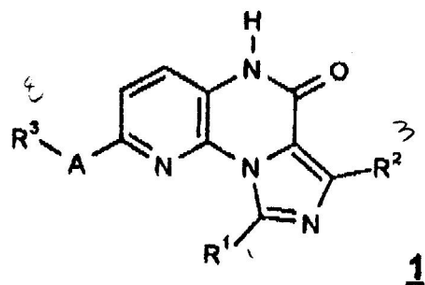
8 - metoxi - 3 - metil - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona (1)

29,6 g (0,1 mol) de 3 - amino - 6 - metoxi - 2 - (4 - metil - 2 - propilimidazol - 1 - il) - piridina se colocan en 165 ml de ácido acético y se mezclan con una solución de 11,8 g (0,14 mol) de cianato de potasio en 15 ml de agua. Luego se agregan bajo agitación 15,5 ml de ácido clorhídrico concentrado (al 37 %) y la mezcla se agita a 25 - 30° C durante 4 horas. Después la solución de reacción se mezcla con 400 ml de agua y con hidróxido de sodio concentrado se lleva a pH = 8. Bajo enfriamiento con hielo se cristaliza la N - [6 - metoxi - 2 - (4 - metil - 2 - propil - imidazol - 1 - il) - pirid - 3 - il] - urea. Este producto intermedio se separa, se lava con agua y se seca a 60° C. Esta urea se calienta a reflujo en 100 ml de DMF durante 4 horas. El producto se cristaliza con un posterior enfriamiento con hielo de la solución de reacción. Se separa, se lava con DMF y se seca a 80° C.

Rendimiento: 14 g (51 % del teórico)

Punto de fusión: 294 - 295° C

Utilizando la variante indicada a manera de ejemplo pueden prepararse numerosos compuestos más de la fórmula **1**, de los cuales se detallan ejemplificativamente los siguientes:



1

Comp.	A	R^1	R^2	R^3	Punto de fusión [°C]
1	O	C_3H_7	CH_3	CH_3	294 - 295 (DMF)
2	O	H	H	CH_3	314 - 317 (DMF)
3	O	H	CH_3	CH_3	321 - 323 (DMF)
4	O	CH_3	H	CH_3	309 - 311 (DMF)
5	O	C_3H_7	H	CH_3	289 - 290 (DMF)
6	O	C_2H_5	CH_3	H	320 - desint. (DMF)
7	O	C_2H_5	CH_3	CH_3	314 - 315 (DMF)
8	NH	C_2H_5	CH_3	$CH_2 - C_6H_5$	276 - 278 (DMF)

9	O	C_2H_5	CH_3	$(CH_2)_3$ - OH	303 - 305 desint. (DMF)
10	O	C_2H_5	CH_3	CH_2 (C = O) CH_3	312 - 314 desint. (DMF)
11	O	C_2H_5	CH_3	CH_2 - 2 - piridilo	299 - 301 (DMF)
12	O	C_6H_5	H	CH_3	323 (DMF)
13	O	H	C_6H_5	CH_3	326 desint. (DMF)

Preparación de una solución de aplicación oral para el compuesto 1

El compuesto **1** puede disolverse, por ejemplo, en una relación de 10 - 50 mg por ml en ácido clorhídrico 1 N. Al seguir diluyendo con agua destilada, al que se agrega el 10 % en volumen de polietilenglicol - 660 - 12 hidroxiestearato (Solutol® HS 15), en una relación de 1 : 9, se obtiene una solución clara que contiene 1 - 5 mg / ml del compuesto **1** y que puede ser utilizado como solución bebible o con fines inyectables.

Efectos biológicos de los compuestos según la invención con respecto a su utilización para el tratamiento de la disfunción eréctil

Los compuestos conformes a la invención son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Su potencial terapéutico es documentado in vitro por ejemplo por el incremento del efecto de NO sobre el nivel de cGMP

intracelular en los fibroblastos de la rata y la relajación del cuerpo cavernoso humano.

Inhibición de la fosfodiesterasa 5

La actividad de la PDE 5 es determinada en preparaciones de enzima de trombocitos humanos. La sangre humana se anticoaguló con citrato. Por medio de una centrifugación a 700 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente se separa el plasma rico en trombocitos en exceso de los eritrocitos y leucocitos. Los trombocitos se lisan con ultrasonido y se aplican en ensayo de PDE 5. La actividad de la fosfodiesterasa se determina con algunas modificaciones según el método descripto por Thompson et al. (Thompson, W.J.; Appleman, M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69 - 92). Las mezclas de reacción contenían 50 mM de tris - HCl (pH 7,4), 5 mM de $MgCl_2$, los inhibidores en concentraciones variables, la preparación de enzimas, así como los otros componentes necesarios para determinar la isoenzima aislada PDE 5 (véase más abajo). Con el agregado del sustrato 0,5 µM [^{3}H] - cGMP (aprox. 6000 20 CPM / ensayo) se inicia la reacción. El volumen final es de 100 ml. Las sustancias de ensayo se aplican como soluciones base en DMSO. La concentración de DMSO en la mezcla de reacción es del 1 % v / v. Con esta concentración de DMSO no se influye sobre la actividad de la PDE 5. Luego de iniciada la reacción por medio del agregado del sustrato, se incuban las muestras durante 30 minutos a 37° C. Con el calentamiento del tubo de ensayo durante 2 minutos a 110° C se

detiene la reacción. Las muestras permanecen otros 10 minutos en hielo. Tras agregar 30 µl de 5' nucleotidasa (1 mg / ml, de una suspensión de veneno de serpiente de Crotalus adamanteus) resulta una incubación de 10 minutos a 37° C. Las muestras se paran en hielo, agregando en cada caso 400 µl de una mezcla de Dowex - agua - etanol (1 + 1 + 1), bien mezclados e incubando nuevamente sobre hielo durante 15 minutos. Los recipientes de reacción se centrifugan 20 minutos a 3000 x g. 200 µl de alícuotas del excedente se pasan directamente a recipientes de escintilación. Tras agregar 3 ml de escintilador, las muestras se miden en el contador de partículas beta. Las actividades inespecíficas de las enzimas se calculan en presencia de 100 µM IBMX en la determinación de la PDE 5 y se sustraen de los valores de ensayo. Para los compuestos conformes a la invención se determinaron, respecto de la inhibición de la fosfodiesterasa 5, valores IC_{50} en un rango de 10^{-9} a 10^{-5} M.

A manera de ejemplo se determinaron los siguientes valores para los ejemplos de ejecución seleccionados:

Ejemplo	IC_{50} [µmol / l]
1	0,01
5	0,12
7	0,10
8	0,07

Inducción de la producción de NO en fibroblastos (rata)

Los fibroblastos pulmonares fetales de la rata (Rat fetal lung fibroblast cells (RFL - 6)) representan un medio apropiado para investigar la influencia del efecto de NO sobre el nivel de cGMP intracelular (Ishii et al. 1991). El mecanismo básico es transferible a la musculatura lisa de los vasos en el cuerpo cavernoso.

Los compuestos conformes a la invención intensifican en función de la concentración el aumento del nivel de cGMP intracelular inducido por el donante de NO S - nitroso - N - acetil - D, L - penicilamina.

De esta manera, el compuesto **1** induce, por ejemplo con una concentración de 0,010 µmol / l, significativamente un aumento del nivel de cGMP. La eficacia del compuesto **1** es 10 000 veces más potente, lo cual se logra por utilización del inhibidor inespecífico de PDE 3 - isobutil - l - metilxantina (IBMX).

Relajación del cuerpo cavernoso humano *in vitro*

En un baño para órganos se precontraen tiras de cuerpo cavernoso humano con noradrenalina. Para los compuestos de ensayo se calcula el efecto relajante en función de la concentración.

Los compuestos conformes a la invención actúan en forma relajante en función de la concentración sobre las tiras de cuerpo cavernoso precontraído con noradrenalina. De esta manera se calculó, por ejemplo, para el compuesto **1**, un valor EC_{50} de 0,35 µmol / l.

Efectos biológicos de los compuestos de acuerdo con la invención en lo que respecta a su utilización para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida

Los compuestos mencionados de la fórmula **1** conformes a la invención son inhibidores duales de la fosfodiesterasa 3 y de la fosfodiesterasa 5. Su potencial terapéutico es documentado in vitro, por ejemplo por el incremento del efecto de NO sobre el nivel de cGMP intracelular en fibroblastos de la rata.

Inhibición de la fosfodiesterasa 3

La actividad de la PDE 3 es determinada en preparaciones de enzima de trombocitos humanos. La sangre humana se anticoaguló con citrato. Por medio de una centrifugación a 700 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente se separa el plasma rico en trombocitos en exceso de los eritrocitos y leucocitos. Los trombocitos se lisan con ultrasonido y se aplican en ensayo de PDE 3. La actividad de la fosfodiesterasa se determina con algunas modificaciones según el método descripto por Thompson et al. (Thompson, W.J.; Appleman, M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69 - 92). Las mezclas de reacción contenían 50 mM de tris - HCl (pH 7,4), 5 mM de $MgCl_2$, los inhibidores en concentraciones variables, la preparación de enzimas, así como los otros componentes necesarios para determinar la isoenzima aislada PDE 3 (véase más abajo). Con el agregado

del sustrato 0,5 µM [^{3}H] - cAMP (aprox. 6000 20 CPM / ensayo) se inicia la reacción. El volumen final es de 100 ml. Las sustancias de ensayo se aplican como soluciones base en DMSO. La concentración de DMSO en la mezcla de reacción es del 1 % v / v. Con esta concentración de DMSO no se influye sobre la actividad de la PDE 3. Luego de iniciada la reacción por medio del agregado del sustrato, se incuban las muestras durante 30 minutos a 37° C. Con el calentamiento del tubo de ensayo durante 2 minutos a 110° C se detiene la reacción. Las muestras permanecen otros 10 minutos en hielo. Tras agregar 30 µl de 5' nucleotidasa (1 mg / ml, de una suspensión de veneno de serpiente de Crotalus adamanteus) resulta una incubación de 10 minutos a 37° C. Las muestras se paran en hielo, agregando en cada caso 400 µl de una mezcla de Dowex - agua - etanol (1 + 1 + 1), bien mezclados e incubando nuevamente sobre hielo durante 15 minutos. Los recipientes de reacción se centrifugan 20 minutos a 3000 x g. 200 µl de alícuotas del excedente se pasan directamente a recipientes de escintilación. Tras agregar 3 ml de escintilador, se miden las muestras en el contador de partículas beta. Las actividades inespecíficas de las enzimas se calculan en presencia de 100 µM IBMX en la determinación de la PDE 3 y se sustraen de los valores de ensayo. Para los compuestos conformes a la invención se determinaron, respecto de la inhibición de la fosfodiesterasa 3, valores IC_{50} en un rango de 10^{-9} a 10^{-5} M.

A manera de ejemplo se determinaron los siguientes valores para los ejemplos de ejecución seleccionados:

Ejemplo	IC_{50} [µmol / l]
1	0,02
5	0,04
7	0,07
8	0,07

Inhibición de la fosfodiesterasa 5

La actividad de la PDE 5 es determinada en preparaciones de enzima de trombocitos humanos. La sangre humana se anticoaguló con citrato. Por medio de una centrifugación a 700 x g durante 20 minutos a temperatura ambiente se separa el plasma rico en trombocitos en exceso de los eritrocitos y leucocitos. Los trombocitos se lisan con ultrasonido y se aplican en ensayo de PDE 5. La actividad de la fosfodiesterasa se determina con algunas modificaciones según el método descripto por Thompson et al. (Thompson, W.J.; Appleman, M. M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69 - 92) . Las mezclas de reacción contenían 50 mM de tris - HCl (pH 7,4), 5 mM de $MgCl_2$, los inhibidores en concentraciones variables, la preparación de enzimas, así como los otros componentes necesarios para determinar la isoenzima aislada PDE 5 (véase más abajo). Con el agregado del sustrato 0,5 µM [^{3}H] - cGMP (aprox. 6000 20 CPM / ensayo) se inicia la reacción. El volumen final es de 100 ml. Las sustancias de ensayo se aplican como soluciones base en DMSO. La concentración de DMSO en la mezcla de reacción es del 1 % v / v. Con esta concentración de DMSO no se influye

sobre la actividad de la PDE 5. Luego de iniciada la reacción por medio del agregado del sustrato, se incuban las muestras durante 30 minutos a 37° C. Con el calentamiento del tubo de ensayo durante 2 minutos a 110° C se detiene la reacción. Las muestras permanecen otros 10 minutos en hielo. Tras agregar 30 µl de 5' nucleotidasa (1 mg / ml, de una suspensión de veneno de serpiente de Crotalus adamanteus) resulta una incubación de 10 minutos a 37°C. Las muestras se paran en hielo, agregando en cada caso 400 µl de una mezcla de Dowex - agua - etanol (1 + 1 + 1), bien mezclados e incubando nuevamente sobre hielo durante 15 minutos. Los recipientes de reacción se centrifugan 20 minutos a 3000 x g. 200 µl de alícuotas del excedente se pasan directamente a recipientes de escintilación. Tras agregar 3 ml de escintilador, las muestras se miden en el contador de partículas beta. Las actividades inespecíficas de las enzimas se calculan en presencia de 100 µM IBMX en la determinación de la PDE 5 y se sustraen de los valores de ensayo. Para los compuestos conformes a la invención se determinaron, respecto de la inhibición de la fosfodiesterasa 5, valores IC_{50} en un rango de 10^{-9} a 10^{-5} M.

A manera de ejemplo se determinaron los siguientes valores para los ejemplos de ejecución seleccionados:

Ejemplo	IC_{50} [µmol / l]
1	0,01
5	0,12
7	0,10
8	0,07

Inducción de la producción de NO en fibroblastos (rata)

Los fibroblastos pulmonares fetales de la rata (Rat fetal lung fibroblast cells (RFL - 6)) representan un medio apropiado para investigar la influencia del efecto de NO sobre el nivel de cGMP intracelular (Ishii et al. 1991). El mecanismo básico es transferible a la musculatura lisa de los vasos en el cuerpo cavernoso.

Los compuestos conformes a la invención intensifican en función de la concentración el aumento del nivel de cGMP intracelular inducido por el donante de NO S - nitroso - N - acetil - D, L - penicilamina.

De esta manera, el compuesto **1** induce, por ejemplo con una concentración de 0,010 µmol / l, significativamente un aumento del nivel de cGMP. La eficacia del compuesto **1** es 10 000 veces más potente, lo cual se logra por utilización del inhibidor inespecífico de PDE 3 - isobutil - 1 - metilxantina (IBMX).

Análisis de la circulación en un perro Beagle anestesiado

Para este ensayo se utilizaron 4 perros Beagle machos con una masa corporal de 9,0 a 15,0 kg. Los animales se anestesiaron por medio de 80 mg / kg de cloralosa y 400 mg / kg de uretano en forma intravenosa. Los perros fueron entubados, pero no se practicó respiración artificial.

Luego se realizó la preparación de A. brachialis para tomar la tensión arterial periférica. Para registrar la presión sistólica / diastólica del ventrículo izquierdo se introdujo a través de la A. carotis derecha un microcatéter. El volumen de sangre que bombea del corazón por minuto se determinó por

medio de la termodilución. Para ello se introdujo un catéter de Swan - Ganz a través de la V. femoralis. El catéter se posicionó de manera tal que a través de su punta se pudo calcular la tensión arterial en la A. pulmonalis. Se inyectaron 3,0 ml de solución fisiológica (temp. 4,0° C) y se determinó el volumen de sangre que bombea del corazón por minuto a partir de la modificación de la temperatura en la base de la aorta.

La derivación de los valores del ECG superficial resultó de las medidas de los miembros. La evaluación de los parámetros del ECG fue automática.

El registro y el cálculo de todos los valores de la tensión arterial se realizaron con un sistema asistido por computadora.

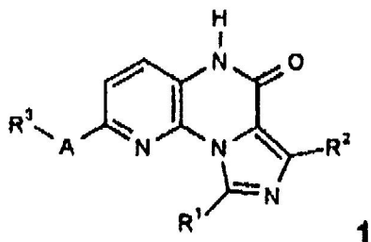
En estos ensayos pudo demostrarse que, por ejemplo, el compuesto 1 conforme a la invención luego de una aplicación intragástrica en un rango posológico de 0,25 a 3,0 mg / kg incrementa la fuerza de contracción del corazón en función de la dosis (incremento de la velocidad de aumento de la presión del ventrículo izquierdo hasta 4 veces) con un incremento del volumen de sangre que bombea del corazón por minuto al doble. A pesar del fuerte aumento del trabajo cardíaco, la tensión arterial aumentó ligeramente al principio, y la amplitud de la presión aumentó. Dosis más elevadas redujeron la tensión arterial sistólica en forma leve.

A pesar del aumento inmenso y duradero del rendimiento cardíaco por medio del compuesto **1**, no se observaron arritmias ni extrasístoles condicionados hipóxicamente, lo cual es documentado por el fuerte efecto dilatador coronario.

REIVINDICACIONES

1.- Imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de la fórmula

1



1

donde

A es O,

R^1, R^2 , R^3 pueden ser iguales o diferentes y pueden significar

hidrógeno, así como

- $C_{1...8}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada,

llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1 ... 6}$ - alquilo) $_2$, - $NHC_{6 ... 14}$arilo, - N ($C_{6 ... 14}$arilo)$_2$, - N ($C_{1 ... 6}$alquil) ($C_{6 ... 14}$arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1 ... 5}$alquilo, - (C = O) $C_{1... 5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1... 6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1... 6}$ - alquilo, - S - $C_{6 ... 14}$arilo, - $OSO_2C_{1...6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6 ... 14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

- $C_{2...8}$ - alquenilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1...6}$ - alquilo) $_2$, - $NHC_{6...14}$ arilo, - N ($C_{6...14}$ arilo) $_2$, - N ($C_{1...6}$ alquil) ($C_{6...14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1...5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1...5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6...14}$ arilo, - $OSO_2C_{1...6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6...14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que preferentemente son N, O y S,
- $C_{2...8}$ - alquinilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1...6}$ - alquilo) $_2$, - $NHC_{6...14}$ arilo, - N ($C_{6...14}$ arilo) $_2$, - N ($C_{1...6}$ alquil) ($C_{6...14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1...5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1...5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6...14}$ - arilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{6...14}$ arilo, - $OSO_2C_{1...6}$ alquilo, - $OSO_2C_{6...14}$ arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricílicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricílicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,
- carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 ... 14 miembros del anillo, llegado el caso, sustituido una o varias

41
42

veces con -OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1...6}$ - alquilo, - N ($C_{1 ... 6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6 ... 14}$ arilo, - N ($C_{6 ... 14}$ arilo)$_2$, - N ($C_{1 ... 6}$ alquil) ($C_{6 ... 14}$ arilo), - NO_2, - CN, - COOH, - $COOC_{1 ... 5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1 ... 5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6 ... 14}$ - arilo, - S - $C_{1 ... 6}$ - alquilo, - S - $C_{6 ... 14}$ arilo, - $OSO_2C_{1 ... 6}$alquilo, - $OSO_2C_{6 ... 14}$ arilo,

- heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 ... 15 miembros del anillo y 1 ... 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - $NHC_{1 ... 6}$ - alquilo, - N ($C_{1 ... 6}$ - alquilo)$_2$, - $NHC_{6...14}$ aril, - N ($C_{6 ... 14}$ arilo)$_2$, - N ($C_{1 ... 6}$alquil) ($C_{6 ... 14}$arilo), - NO_2 - CN, - COOH, - $COOC_{1 ... 5}$ alquilo, - (C = O) $C_{1 ... 5}$ alquilo, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - O - $C_{6 ... 14}$ - arilo, - S - $C_{1 ... 6}$ - alquilo, - S - $C_{6 ... 14}$ arilo, - $OSO_2C_{1 ... 6}$alquilo, - $OSO_2C_{6 ... 14}$ arilo.

2.- Sales de tolerancia fisiológica de los compuestos según fórmula **1** conforme a la reivindicación 1, caracterizadas por neutralización de las bases con ácidos inorgánicos u orgánicos o por neutralización de los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas o por cuaternización de aminas terciarias para formar sales de amonio cuaternarias.

3.- Compuestos según fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 y 2 con un átomo de carbono asimétrico en la forma D, la forma L y mezclas D, L, así como en el caso de varios átomos de carbono asimétricos, las formas diastereómeras.

4.- Compuestos según la fórmula 1 conforme a las reivindicaciones 1 a 3, en especial uno de los siguientes compuestos:

8 - metoxi - 3 - metil - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - metoxi - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - metoxi - 1 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - metoxi - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona

1 - etil - 8 - hidroxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 8 - metoxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 8 - (3 - hidroxipropil) - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 3 - metil - 8 - (2 - oxopropil) - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 -

43
44

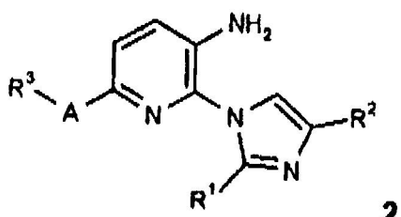
e] - pirazinona,

1 - etil - 3 - metil - 8 - (2 - piridilmetil) - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 1 - fenil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

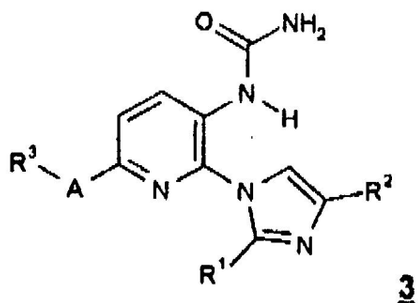
8 - metoxi - 3 - phenil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona.

5.- Procedimiento para preparar compuestos según la fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según fórmula **1**, donde A es NH, **R^1, R^2 , R^3** pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, caracterizado por que se transforman las 3 - aminopiridina de fórmula **2** con idéntico significado de A, R^1, R^2 y R^3



2

en un solvente orgánico en presencia de un ácido con un cianato y por que las ureas formadas de fórmula **3** con idéntico significado de A, R^1, R^2 y R^3



3

se calientan a continuación en un solvente orgánico de manera tal que resulta una ciclización para formar los compuestos de fórmula 1 conformes a la invención.

6.- Preparación de compuestos según la fórmula 1 según el procedimiento conforme a la reivindicación 5, utilizando de preferencia particular cianatos alcalinos para la obtención de los productos intermedios de fórmula 3.

7.- Preparación de compuestos según la fórmula 1 según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 y 6, utilizando de preferencia especial solventes próticos para la obtención de los productos intermedios de fórmula 3.

8.- Preparación de compuestos según la fórmula 1 según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 a 7, con una obtención de preferencia particular de los productos intermedios de fórmula 3 en presencia de un ácido mineral.

9.- Preparación de compuestos según la fórmula 1 según el procedimiento conforme a la reivindicación 8, con una obtención de preferencia particular de los productos intermedios de fórmula 3 en presencia

45
46

de un ácido mineral concentrado, miscible con el solvente prótico utilizado según reivindicación 7.

10.- Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 a 9, con una ciclización de preferencia particular de las ureas según la fórmula **3**, utilizando solventes con un punto de ebullición > 80° C.

11.- Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a la reivindicación 10, con una ciclización de preferencia particular de las ureas según la fórmula **3**, particularmente ventajoso al utilizar solventes con un punto de ebullición > 100° C.

12.- Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 a 11, con una ciclización de preferencia especial de las ureas según la fórmula **3**, utilizando una temperatura de reacción de > 80° C.

13.- Preparación de compuestos según la fórmula **1** según el procedimiento conforme a la reivindicación 12, con una ciclización de preferencia especial de las ureas según la fórmula **3**, particularmente ventajoso al utilizar una temperatura de reacción de > 100° C.

14.- Utilización de los compuestos según la fórmula **1** conforme a las reivindicaciones 1 a 4 así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde A es NH, R^1, R^2 , R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia).

47 46

15.- Medicamentos que contienen uno o varios compuestos según reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según la fórmula **1**, donde A es NH, R^1, R^2, R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, junto a vehículos y / o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica.

16.- Procedimiento para preparar un medicamento según reivindicación 15, caracterizado por que uno o varios compuestos según las reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según la fórmula **1**, donde A es NH, R^1, R^2, R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, se elaboran con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes de uso en farmacia para formar preparados farmacéuticos, o por que se llevan a una forma de aplicación terapéutica.

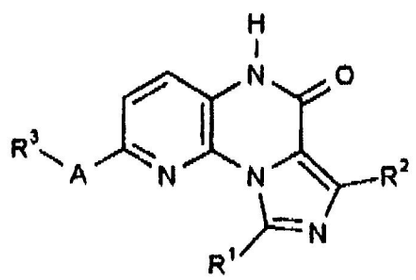
17.- Utilización de compuestos de la fórmula general **1** según las reivindicaciones 1 a 4, así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde A es NH, R^1, R^2, R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, y / o de preparados farmacéuticos según las reivindicaciones 15 y 16 solos o en combinación entre sí o en combinación con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes.

18.- Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde A es NH, R^1, R^2, R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia) según

la reivindicación 14, de preferencia especial por aplicación oral, parenteral, bucal o sublingual.

19.- Utilización de compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, así como de otros compuestos según la fórmula **1**, donde **A** es NH, **R^1**, **R^2**, **R^3** pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, como terapéuticos veterinarios para la profilaxis y el tratamiento de la disfunción eréctil en mamíferos machos.

20.- Utilización de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de fórmula **1**



1

donde

A es O o NH,

R^1 y **R^2** pueden ser iguales o diferentes y pueden significar hidrógeno, así como

- $C_{1...5}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - NO_2, - CN, - COOH, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo y

R^3 es

hidrógeno, así como

- $C_{1...5}$ - alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con - OH, - SH, - NH_2, - NO_2, - CN, - COOH, - F, - Cl, - Br, - I, - O - $C_{1...6}$ - alquilo, - S - $C_{1...6}$ - alquilo o fenilo,

como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida.

21.- Utilización de sales de tolerancia fisiológica de los compuestos según la fórmula **1** conforme a la reivindicación 20, caracterizada por neutralización de las bases con ácidos inorgánicos u orgánicos, o por neutralización de los ácidos con bases inorgánicas u orgánicas o por cuaternización de aminas terciarias para formar sales de amonio cuaternarias, como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida.

22.- En el caso de los compuestos según la fórmula **1** conformes a las reivindicaciones 20 y 21 con un átomo de carbono asimétrico, la utilización de estos compuestos en la forma D, la forma L y las mezclas D, L, así como en el caso de los compuestos según la fórmula **1** conformes a las reivindicaciones 20 y 21 con varios átomos de carbono asimétricos, la utilización de las formas diastereómeras y sus mezclas como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y enfermedades coronarias que

están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida.

23.- De los compuestos según la fórmula **1** conformes a las reivindicaciones 20 a 22, especialmente uno de los siguientes compuestos:

8 - metoxi - 3 - metil - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 1 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

8 - metoxi - 1 - propil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

1 - etil - 8 - hidroxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

1 - etil - 8 - metoxi - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

8 - bencilamino - 1 - etil - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona;

1 - etil - 8 - (3 - hidroxipropil) - 3 - metil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona.

24.- Utilización de compuestos según la fórmula **1** conformes a las reivindicaciones 20 a 23 como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y enfermedades coronarias que están acompañadas de una irrigación sanguínea reducida, caracterizada por que con estos compuestos se inhiben en forma dual -al mismo tiempo y con la misma potencia- la fosfodiesterasa 3 y la fosfodiesterasa 5, con lo cual se logra un efecto inotrópico positivamente en el corazón, combinado con una aligeración de la presión por dilatación de vasos arteriales por medio de uno y el mismo principio activo.

25.- Medicamentos conteniendo uno o varios compuestos según las reivindicaciones 20 a 23 junto a vehículos y / o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica.

26.- Procedimiento para preparar un medicamento según reivindicación 25, caracterizado por que se elaboran uno o varios compuestos según las reivindicaciones 20 a 23 con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes de uso en farmacia para formar preparados farmacéuticos o por que se llevan a una forma de aplicación terapéutica.

27.- Utilización de compuestos de la fórmula general **1** conforme a las reivindicaciones 20 a 23 y / o de preparados farmacéuticos según las reivindicaciones 25 y 26 solos o en combinación entre sí o en combinación con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes.

52
81

28.- Utilización de los compuestos según las reivindicaciones 20 a 23 como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, hipertonía pulmonar y angiopatías, que están acompañadas con una irrigación sanguínea reducida, de preferencia especial por aplicación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, bucal o sublingual.

de retirar los folios 52
a 59 correspondientes a
la tarjeta para el archivo temático
la tarjeta para el archivo del
y su
propietario.

Cali 20 de 10 de 2000

5360

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

EXTRACTO

(21) No. SOLICITUD 00-2747

(22) FECHA DE PRESENTACION 2000-01-19

(30) PRIORIDAD SI

(31) No. DE SOLICITUD 199 02 082.5 y 199 61 302.8

(32) FECHA DE PRESENTACION 20/Enero/1999 y 18/Dic/1999

(33) PAIS DE

(51) INT.CL. A61K 31/395

(71) SOLICITANTE ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH

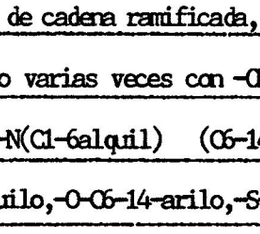
(72) INVENTORES (VER ANEXO No. 1)

(74) APODERADO DRA.: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO.

(54) TITULO " UTILIZACION DE IMIDAZO [1,5-A] PIRIDO [3,2-E]-PIRAZINONAS COMO INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA DISFUCION ERECTIL, COMO INHIBIDORES DUALES DE LA FOSFODIESTERASA 3 Y DE LA FOSFODIESTERASA 5 PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDIACA, HIPERTONIA PULMONAR Y ANGIOPATIAS, QUE ESTAN ACOMPAÑADAS DE UNA IRRIGACION SANGUINEA REDUCIDA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION ".

(57) RESUMEN

Imidazo [1,5-a]-pirido [3,2-e]-pirazinonas de la fórmula 1



1

donde

A es O,

R1, R2, R3 pueden ser iguales o diferentes y pueden significar hidrógeno, así como

- C1-8-alquilo, de cadena recta o de cadena ramificada,

llegado el caso, sustituido una o varias veces con -CH, -SH, -NH2,- NHC1-6-alquilo, -N(C1-6-alquilo)2, -NHC6-14arilo, -N(C6-14arilo)2,-N(C1-6alquil) (C6-14arilo),-NO2,-CN,-COOH,-COOC1-5alquilo,-(C=O)C1-5 alquilo,-F,-Cl,-Br,-I,-O-C1-6-alquilo,-O-C6-14-arilo,-S-C1-6-alquilo,-S-C6-14arilo,-OSO2C1-6 alquilo,-OSO2C6-14arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3-14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5-15 miembros del anillo y 1-6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

-C2-8-alquenilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con -CH,-SH,-NH2,-NHC1-6-alquilo,-N(C1-6-alquilo)2,-NHC6-14

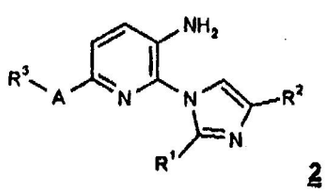
ARTE FINAL

TAMAÑO 6 X 6

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

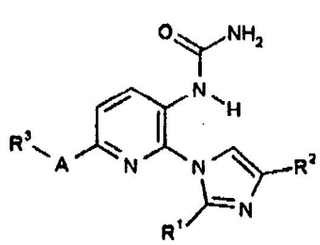
arilo,-N(C6-14arilo)2,-N(C1-6alquil)(C6-14arilo),-NO2,-CN, -COOH,-COOC1-5alquilo,-(C=O)C1-5alquilo,-F,-Cl,-Br,-I,-O-C1-6-alquilo,-O-C6-14-arilo,-S-C1-6-alquilo,-S-C6-14arilo,-OSO2C1-6alquilo,-OSO2C6-14arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3-14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5-15 miembros del anillo y 1-6 heteroátomos, que preferentemente son N, O y S,
-C2-8-alquinilo, insaturado una o varias veces, de cadena recta o de cadena ramificada, llegado el caso, sustituido una o varias veces con -OH,-SH,-NH2,-NHC1-6-alquilo,-N(C1-6-alquilo)2,-NHC6-14arilo, -N(C6-14arilo)2,-N(C1-6alquil)(C6-14arilo),-NO2,-CN,-COOH,-COOC1-5alquilo,-(C=O)C1-5alquilo,-F,-Cl,-Br,-I,-O-C1-6-alquilo,-O-C6-14-arilo,-S-C1-6-alquilo,-S-C6-14arilo,-OSO2C1-6alquilo,-OSO2C6-14arilo, carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3-14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5-15 miembros del anillo y 1-6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,
-carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos insaturados una o varias veces con 3-14 miembros del anillo, llegado el caso, sustituido una o varias veces con OH,-SH,-NH2,-NHC1-6-alquilo,-N(C1-6-alquilo)2 NHC6-14arilo,-N(C6-14arilo)2,-N(C1-6alquil)(C6-14arilo),-NO2,-CN,-COOH,-COOC1-5alquilo,-(C=O)C1-5alquilo -F,-Cl,-Br,-I,-O-C1-6-alquilo,-O-C6-14-arilo,-S-C1-6-alquilo,-S-C6-14arilo,-OSO2C1-6alquilo,-OSO2C6-14arilo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5-15 miembros del anillo y 1-6heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,
llegado el caso, sustituido una o varias veces con -OH, -SH,-NH2,- NHC1-6-alquilo,-N(C1-6-alquilo)2,-NHC6-14aril,- N(C6-14-arilo)2,-N(C1-6alquil)(C6-14-arilo), NO2-CN,-COOH,-COOC1-5-alquilo,-(C=O)C1-5-alquilo,-F,-Cl,-Br,-I,-O,-C1-6-alquilo,-O-C6-14-arilo,-S-C1-6-alquilo,-S-C6-14arilo,-OSO2C1-6alquilo,-OSO2C6-14arilo.

Procedimiento para preparar compuestos según la fórmula 1 conforme a las reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según fórmula 1, donde A es NH, R1, R2, R3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, caracterizado porque se transformar las 3 -aminopiridina de fórmula 2 con idéntico significado de A, R1, R2 y R3



2

en un solvente orgánico en presencia de un ácido con un cianato y por que las ureas formadas de fórmula 3 con idéntico significado de A, R1, R2 y R3



3

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93 - 09
A.A. 6349
Santa Fe de Bogotá, D.C., COLOMBIA

se calientan a continuación en un solvente orgánico de manera tal que resulta una ciclización para formar los compuestos de fórmula 1 conformes a la invención.

Medicamentos que contienen uno o varios compuestos según reivindicaciones 1 a 4 así como otros compuestos según la fórmula 1, donde A es NH, R1, R2, R3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descripto en la reivindicación 1, junto a vehículos y/ o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica.

Procedimiento para preparar un medicamento según reivindicación 25, caracterizado porque se elaboran uno o varios compuestos según las reivindicaciones 20 a 23 con vehículos y/ o diluyentes u otros excipientes de uso en farmacia para formar preparados farmacéuticos o por que se llevan a una forma de aplicación terapéutica.

ANEXO No. 1

INVENTORES

1. Dr. Norbert Höfgen	Hufenweg 1, D-01458 Medingen ALEMANIA
2. Prof. Stefan Szelenyi	Händelstrasse 32, D-90571 Schwaig ALEMANIA
3. Dr. Degenhard Marx	Gradsteg 16, D-01445 Radebeul ALEMANIA
4. Ute Egerland	Ledenweg 14, D-01445 Radebeul ALEMANIA

57

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002747 00000000 Folios: 63
Fecha (AMD): 2000-01-19 16:13:19
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

64

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☑ **Modelo de Utilidad** ☐

- ☑ Nombre e identificación del solicitante ☐
- ☑ Nombre e identificación del inventor ☐
- ☑ Título o nombre de la invención ☐
- ☑ Descripción ☐
- ☑ Reivindicaciones ☐
- ☑ Resumen ☐
- ☑ Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☑ INCOMPLETA ☐

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

FIRMA RESPONSABLE

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-01-20
430

EXPEDIENTE 0-2747

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses,** contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

OTRAS OBSERVACIONES: Debe presentar comprobante de pago por concepto de excedente de palabras, sobre 150, en el extracto para publicación (artículo Primero de la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,20 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

59

F 2000-03-14
CBO

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

RADICACIÓN Nº 00-2747
CONCEPTO TÉCNICO Nº 459 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES** A61K 31/395

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
* SI ☐ NO ☒	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☒	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
* SI ☐ NO ☒	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☐ NO ☒	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
* SI ☐ NO ☒	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
* SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 14/00

----------cód 202010---------
EXAMINADOR TÉCNICO

60
67

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 459

EXPEDIENTE N° 0-2747 IPC A61K 31/395

K Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención; y debe estar de acuerdo con la descripción y las reivindicaciones. Por este motivo, es necesario que en el título se haga referencia a los compuestos de la invención.

Debe tenerse en cuneta que para precisar y expresar mejor los rangos, es necesario que se cambie "..." por la letra "a". Principalmente en el capítulo reivindicatorio. Esto con el fin de evitar confusiones.

Debe tenerse en cuenta que el objeto de la solicitud son compuestos de fórmula 1. Por este motivo, la reivindicación 2 debe modificarse; ya que en ella se desea proteger sales de tolerancia fisiológica de los compuestos de fórmula 1 y por lo tanto no conservaría unidad de invención. Según esto, lo que se debe reivindicar es los compuestos de fórmula 1 en forma de sales y no las sales como tal. Además, la reivindicación 2 tampoco define las sales como tal, pues el hecho de caracterizarlas por su forma de obtención no es suficiente para tal fin.

Debe tenerse en cuenta que el objeto de la invención son los compuestos de fórmula 1 y que el capítulo reivindicatorio debe conservar unidad de invención. Por este motivo, las reivindicaciones 5, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23 y sus respectivas reivindicaciones dependientes deben revisarse y corregirse, ya que en dichas reivindicaciones se hace referencia a compuestos que no se encuentran incluidos en la reivindicación 1. Ya que en la reivindicación 1 se desean proteger compuestos de fórmula 1 donde A es O, pero según las reivindicaciones mencionadas, A es O o NH.

Debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones 6 a 13 lo que desean proteger realmente es un procedimiento según la reivindicación 5. Por lo tanto, la redacción de dichas reivindicaciones debe corregirse de forma tal que no se haga referencia a la preparación de compuestos, sino al procedimiento para preparar los compuestos. Esto con el fin de que el capítulo reivindicatorio sea mas claro.

Revisar y corregir las reivindicaciones 13 y 14, ya que técnicamente no aportan nada diferente a las reivindicaciones 11 y 12 respectivamente; pues básicamente desean proteger lo mismo. Esto se presta para confusión.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, las reivindicaciones 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27 y 28 deben modificarse de forma tal que no se reivindique la utilización.

Debe tenerse en cuenta que el objeto de la invención son los compuestos de fórmula 1, por lo tanto en el capítulo reivindicatorio solo conservarían unidad de invención los compuestos de fórmula 1, el procedimiento para obtener dichos compuestos y los medicamentos que contienen dichos compuestos. El proceso para preparar el medicamento no se considera como objeto de la invención, pues no se encuentra directa y estrechamente relacionado con los compuestos de fórmula 1. Por este motivo, la reivindicación 16 no conserva unidad de invención con las reivindicaciones precedentes. Además, debe tenerse en cuenta que cuando se desea proteger un procedimiento, este debe encontrarse definido como tal, caracterizandolo por cada uno de sus pasos o etapas principales. En el caso de dicha reivindicación no se está definiendo un procedimiento, ya que en ningún momento se establecen pasos característicos. Lo mismo ocurre con la reivindicación 26.

Revisar y corregirla redacción de las reivindicaciones 22 y 23 ya que de la forma en la cual se encuentran , no es claro lo que se desea proteger. Para esto debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras y precisas, de forma tal que se pueda delimitar el alcance de la invención.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula 1) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Al corregir el título debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Al corregir las reivindicaciones debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Santa Fe de Bogotá D.C., 14 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

62

2000-03-23
430

EXPEDIENTE 0-2747

AUTO 0102

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor xxxxx como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia