444 133

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00332747 00000003 Folios: 37
Fecha (AMD): 2000-05-18 14:53:31
Vacite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

TRAMITE: 002 - EVENTO: 001 - ACTUACION: 008

Ref.: Expediente No. **00.002.747**
Solicitud de Patente de Invención para::
"COMPUESTOS DE IMIDAZO [1,5-a]-PIRIDO [3,2-e]-PIRAZINONAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN"
Solicitante: **ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH.**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, en atención a su auto No. **0102** notificado por estado el **23 de Marzo del 2000 ,** y estando dentro de la prórroga que solicité oportunamente con mi memorial radicado bajo el No.00.002.747 00000002 el 9 de mayo del 2000 me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera :

1. **<u>Presentación de los documentos faltantes</u>** :

   - El poder debidamente legalizado, junto con su certificación consular sobre la existencia y representación legal de la sociedad y con la respectiva sustitución a mi nombre. Se presentaron junto con el memorial de fecha 29 de Febrero del 2000 con número de radicación 00.002.747 00010000.

- Los documentos de prioridad Alemana No. **199 02 082.5** del 20 de Enero de 1999 y No.**199 61 302.8** del 18 de Diciembre de 1999, junto con su traducción. Se radicaron con el memorial número 00.002.747 00000001 del 22 de Febrero del 2000.

2. **Respuesta a las observaciones del funcionario examinador** :

2.1 Advierte el funcionario examinador 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"

Para atender a esta observación, presentamos un nuevo título de la siguiente manera:

"COMPUESTOS DE IMIDAZO [1,5-a]-PIRIDO[3,2-e]-PIRAZINONAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y MEDICAMENTOS QUE LOS CONTIENEN"

2.2 "Se menciona que debe tenerse en cuenta 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.

Con el objeto de atender a esta observación, presentamos nuevo capítulo reivindicatorio como sustitutivo del anteriormente presentado, donde los puntos suspensivos se cambiaron en unos casos por "-" y en otros casos por "a".

2.3 " Así mismo menciona el examinador "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 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"

De conformidad con esta observación presento una nueva reivindicación 2, la cual se ha dirigido a los Compuestos de fórmula 1, conforme a la reivindicación 1 en forma de sales

2.4 También advierte el examinador que "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.

Con respecto a esta observación, el solicitante aclara lo siguiente:

Las reivindicacioens 1 a 4 solamente reivindican al grupo A como oxígeno puesto que, como se desprende de la descripción, en la presentación anterior DE 195 10 965 (de la misma solicitante) ya eran conocidas las imidazo(1,5-a)-pirido(3,2-e)-pirazonas en las cuales A es NH. Para este grupo se describieron propiedades antiesmáticas y antialérgicas. Por tal motivo en las reivindicaciones 1 a 4 solamente se puede reivindicar el significado de A como oxígeno.

En cambio, en el procedimiento de preparación y en las otras reivindicaciones siempre puede reivindicarse el significado de A como oxígeno o como NH.

Teniendo en cuenta la anterior explicación, el cliente ruega a Usted se acepte el capítulo reivindicatorio con el significado de A como oxígeno en las reivindicaciones 1 a 4 y como oxígeno o NH en el procedimiento de preparación y en las demás reivindicaciones. Adjuntamos la patente equivalente US 5,723,463 en la cual se reivindica A = NH.

2.5 El examinador menciona que "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 más claro".

Para atender a esta observación se corrigió la redacción de dichas reivindicaciones de acuerdo con lo requerido.

2.6 Con respecto a las reivindicaciones 12 y 13 el examinador requiere: "Revisar y corregir las reivindicaciones 12 y 13 ya que técnicamente no aportan nada diferente a las reivindicaciones 10 y 11 respectivamente; pues básicamente desean proteger lo mismo. Esto se presta para confusión

Para atender a esta observación el solicitante aclara lo siguiente:

Las reivindicaciones 10 y 11 tienen por objeto la ciclización térmica de ureas mediante la **aplicación de solventes con punto de ebullición mayor de 80°C.** y las reivindicaciones 12 y 13 tienen por objeto la ciclización de ureas mediante la **aplicación de una temperatura de reacción mayor de 80°C.**

Teniendo en cuenta la anterior explicación, se concluye que las reivindicaciones 12 y 13 no protegen lo mismo que las reivindicaciones 10 y 11, ya que existe una diferencia: en un caso se indica un solvente, en el

otro solamente una temperatura (sin solvente). Por lo tanto, no existe lugar a confusión.

2.7 Advierte el funcionario examinador "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"

Para atender esta observación se cambió el enunciado de dichas reivindicaciones, dirigiendo dichas reivindicaciones a los compuestos según fórmula 1.

2.8 En cuanto a las reivindicaciones 16 y 26 el funcionario afirma: "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, caracterizándolo 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."

Con el objeto de atender a esta observación, se cancelaron las reivindicaciones 16 y 26 del capítulo reivindicatorio.

2.9 Finalmente el funcionario advierte: "Revisar y corregir 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 pueda delimitar el alcance de la invención"

Para atender a esta observación se corrigió la redacción de dichas reivindicaciones de acuerdo con lo requerido.

3. **De acuerdo con los requerimientos y las modificaciones introducidas, se adjuntan los siguientes anexos:**

- Nuevo capítulo reivindicatorio.
- Texto completo de la Patente **US 5,723,463.**
- Nuevo extracto para la publicación
- Nuevas tarjetas para el archivo temático y de propietarios.

- Anexo de los memoriales donde se acredita la presentación del poder y de los documentos de prioridad requeridos por su Despacho.
- Comprobante de pago por concepto de excedente de palabras en el extracto para publicación.
- Arte final de la figura característica.

Cumplido así con lo dispuesto, atentamente solicito a Ud. se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

Del Señor Jefe,

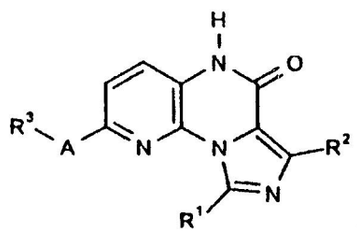
Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No.**70819** del C. Sup. de la Judicatura
Carrera 9 No. 93 - 09 - Santa Fe de Bogotá
Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 60

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
XGT/4729 16 MAYO 2996

1386
145

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 a 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 a 15 miembros del anillo y 1 a 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 a 14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 a 15 miembros del anillo y 1 a 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 a14 miembros del anillo, heterociclos saturados mono, bi o tricílicos o insaturados una o varias veces con 5 a15 miembros del anillo y 1 a 6 heteroátomos, que son preferentemente N, O y S,

- carbociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 3 a 14 miembros del anillo, 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,

- heterociclos saturados mono, bi o tricíclicos o insaturados una o varias veces con 5 a 15 miembros del anillo y 1 a 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}

1408
147

arilo, - OSO_2C_{1-6} alquilo, - OSO_2C_{6-14} arilo.

2.- Compuestos de fórmula I conforme a la reivindicación 1 en forma de sales tolerables fisiológicamente, caracterizados porque se obtienen 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,

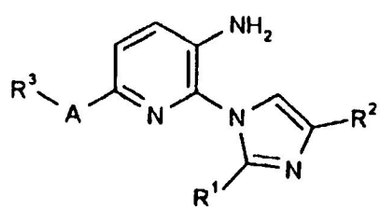
1 - etil - 3 - metil - 8 - (2 - oxopropil) - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona,

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;

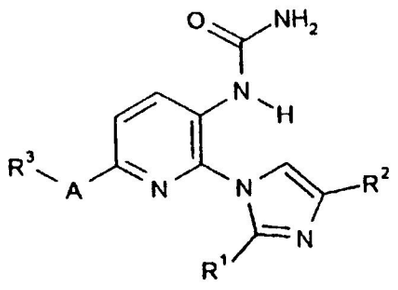
8 - metoxi - 3 - phenil - imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinona.

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 porque 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.- Procedimiento conforme a la reivindicación 5, para la preparación de compuestos según fórmula 1, utilizando de preferencia particular cianatos alcalinos para la obtención de los productos intermedios de fórmula 3.

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

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

9.- Procedimiento conforme a la reivindicación 8, para la preparación de compuestos según fórmula 1, con una obtención de preferencia particular de los productos intermedios de fórmula 3 en presencia de un ácido mineral concentrado, miscible con el solvente prótico utilizado según reivindicación 7.

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

11.- Procedimiento conforme a la reivindicación 10, para la preparación de compuestos según fórmula 1, 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.- Procedimiento conforme a las reivindicaciones 5 a 11, para la

143
150

preparación de compuestos según fórmula 1, con una ciclización de preferencia especial de las ureas según la fórmula 3, utilizando una temperatura de reacción de > 80° C.

13.- Procedimiento conforme a la reivindicación 12, para la preparación de compuestos según fórmula 1, 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.- 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, utilizados como principios activos terapéuticos para preparar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia).

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.

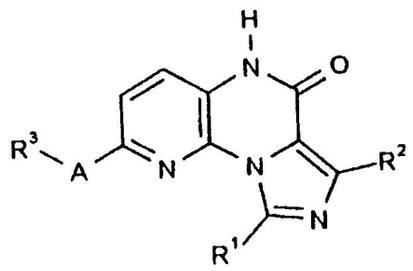
16.- Compuestos según la fórmula 1 conforme a las reivindicaciones 1 a 4, así como de otros compuestos según la fórmula 1, donde A es NH, R^1, R^2, R^3 pueden ser iguales o diferentes y poseen nuevamente el significado descrito en la reivindicación 1, y / o de preparados farmacéuticos según la reivindicación 15 solo o en combinación entre sí o en combinación con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes, utilizados para formar preparados farmacéuticos, o porque se llevan a una forma de aplicación terapéutica.

17.- 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 descrito en la reivindicación 1, utilizados 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.

18.- 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, utilizados como terapéuticos veterinarios para la profilaxis y el tratamiento de la disfunción eréctil en mamíferos machos.

19.- Compuestos de imidazo [1, 5 - a] - pirido [3, 2 - e] - pirazinonas de



1

fórmula 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,

utilizados 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.

20.- Compuestos según la fórmula 1 conforme a la reivindicación 19 en forma de sales tolerables fisiológicamente, 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, utilizados 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.- Compuestos según la fórmula 1 conformes a las reivindicaciones 19 y 20 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 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.

22.- Compuestos según la fórmula 1 conformes a las reivindicaciones 19 a 21, especialmente uno de los siguientes compuestos:

8 - metoxi - 3 - metil - I - 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.

23.- Compuestos según la fórmula 1 conformes a las reivindicaciones 19 a 22, utilizados 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.

24.- Medicamentos conteniendo uno o varios compuestos según las reivindicaciones 19 a 22 junto a vehículos y / o diluyentes o excipientes usuales de tolerancia fisiológica.

25.- Compuestos de la fórmula general 1 conforme a las reivindicaciones 19 a 22 y / o de preparados farmacéuticos según la reivindicación 24 solos o en combinación entre sí o en combinación con vehículos y / o diluyentes u otros excipientes, utilizados en farmacia para formar preparados farmacéuticos o por que se llevan a una forma de aplicación terapéutica.

26.- Compuestos según las reivindicaciones 19 a 22, utilizados 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.

Se retiraron los folios.

154, 155, 156 = Extracto para publicación

Folios → 157 = Tarjeta de archivo temático.

158 = Tarjeta de propietario.

147 25
4729 +59
COPIA

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

Radicación : 20022747
Fecha (AMD): 2000-02-29
Trámite : 002 PATENTES I
Dependencia: 2020 DIVISION DE

Señor

JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **00.002.747**
Solicitud de Patente de Invención titulada : **"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 PULMUNAR Y ANGIOPATIAS, QUE ESTAN ACOMPAÑADAS DE UNA IRRIGACION SANGUINEA REDUCIDA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION"**

Solicitante: **ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH.**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma y actuando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de invención de la referencia, atentamente me permito presentar poder debidamente legalizado, hasta por el Cónsul de Colombia junto con su certificación consular sobre la existencia y representación legal de la sociedad **ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH** . Adjunto la sustitución de dicho documento a mi nombre.

Ruego al Señor Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señor Jefe,

Margarita Castellanos

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39'779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del C. Sup de la Judicatura
Carrera 9 No. 93-09 Bogotá.
Teléfonos 6 10 74 80 y 6 10 74 60

Santafé de Bogotá, 29 FEB. 2000

149 24 161

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 28,284
FECHA : MAYO 8 DE 2000

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

CONSIGNANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
MONICA VALENCIA ARONDANO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00024-9	1000451	387,000.00

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

CANT.	CENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
47	50005-01 01 SOLICITUDES	9 POR PALABRA ADICIONAL (A PARTIR D	237,000.00
		TOTAL : $	237,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y SIETE MIL PESOS

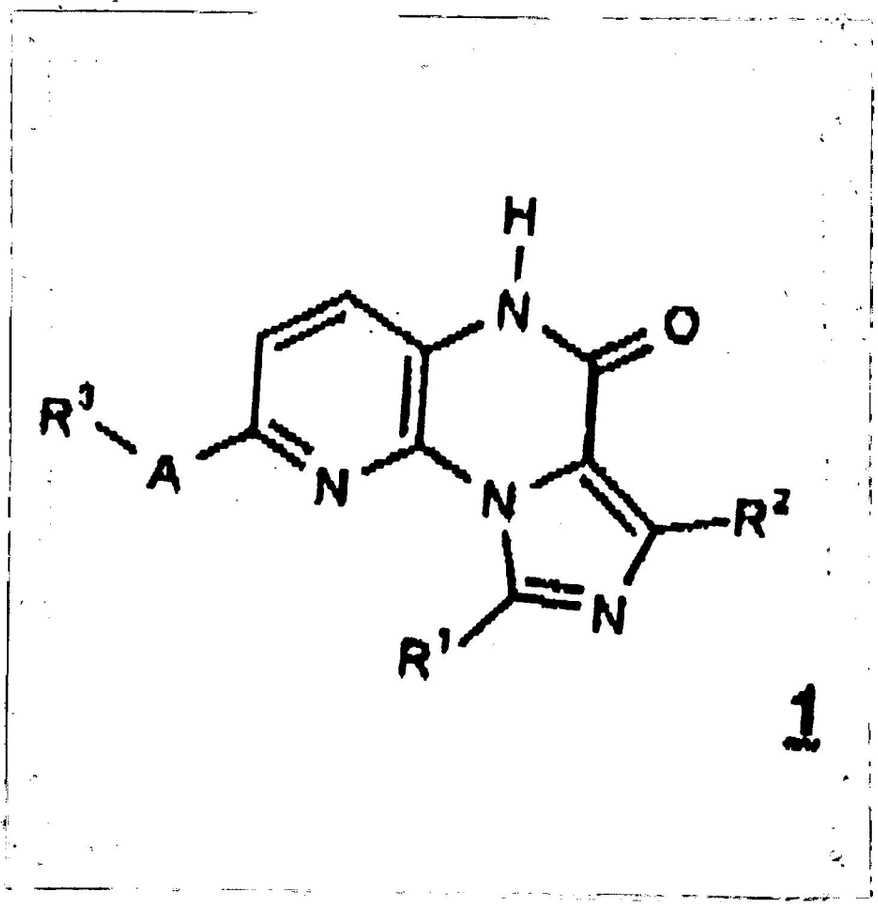
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PAGADO

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

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



1

US005723463A

United States Patent [19]

Höfgen et al.

[11] Patent Number: 5,723,463

[45] Date of Patent: Mar. 3, 1998

[54] PYRIDO [3,2-E]PYRAZINONES WITH ANTI-ASTHMATIC ACTION AND PROCESSES FOR THEIR MANUFACTURE

[75] Inventors: Norbert Höfgen, Dresden; Thomas Büchner, Bonn; Ute Achterrath-Tuckermann, Maintal; Stefan Szelenyi, Schwaig; Bernhard Kutscher, Maintal, all of Germany

[73] Assignee: ASTA Medica Aktiengesellschaft, Dresden, Germany

[21] Appl. No.: 621,315

[22] Filed: Mar. 25, 1996

[30] Foreign Application Priority Data

Mar. 24, 1995 [DE] Germany 19510965.1

[51] Int. Cl.[6] C07D 241/00; A61K 31/495

[52] U.S. Cl. 514/250; 544/346

[58] Field of Search 544/346; 514/250

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,055,465	10/1991	Davey	514/212
5,153,196	10/1992	McQuaid et al.	514/250
5,166,344	11/1992	Davey	514/212
5,405,847	4/1995	Dieter et al.	514/212
5,473,073	12/1995	Albaugh et al.	544/346
5,532,236	7/1996	Jacobsen et al.	514/228.5
5,541,324	7/1996	Ten Brink et al.	544/346

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2112290	10/1994	Canada .
43 29 970 A1	10/1994	Denmark .
0 400 583	12/1990	European Pat. Off. .
0 584 487 A2	3/1994	European Pat. Off. .
623 620 A1	4/1994	European Pat. Off. .
WO 93/20077	10/1993	Japan .
06128261 A	5/1994	Japan .
06128262 A	5/1994	Japan .
94/2246	3/1994	South Africa .
94/2964	4/1994	South Africa .

OTHER PUBLICATIONS

Davey et al., "Novel Compounds Possessing Potent cAMP and cGMP Phosphodiesterase Inhibitory . . . and Their Aza Analogues", *J. Med. Chem.*, 1991, 34:2671–2677.

Derwent Abstract No. 94–343271/43 re EP dated Nov. 1994.

Derwent Abstract No. 94–311439/39 re DE 4329970 dated Oct. 1994.

Nagarajan et al., Condensed Heterotricycles: Pyrrolo [1,2–α]quinoxaline Derivatives, Indian Journal of Chemistry, vol. 10, Apr. 1972, pp. 344–350.

Primary Examiner—Matthew V. Grumbling

Attorney, Agent, or Firm—Cushman Darby & Cushman IP Group of Pillsbury Madison & Sutro LLP

[57] ABSTRACT

The invention relates to novel pyrido[3,2-e]pyrazinones, processes for their preparation and their pharmaceutical use.

The compounds have anti-asthmatic and anti-allergic effects.

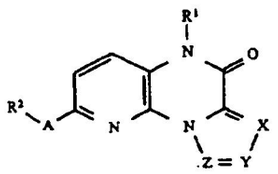
12 Claims, No Drawings

PYRIDO [3,2-E]PYRAZINONES WITH ANTI-ASTHMATIC ACTION AND PROCESSES FOR THEIR MANUFACTURE

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

The invention relates to novel compounds of the formula



I

where

A either represent CH_2, NR^3 or O;

X, Y and Z stand for N or CR^4, where at least one of X, Y and Z must represent N.

R^1 can represent H (but only when A stands for NR^3); and C_1–C_{10}-alkyl (optionally also branched), that can be substituted once or several times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy-, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy (optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted), heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CN, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 2); C_1–C_{10}-alkenyl (optionally also branched), that can be substituted once or several times with hydroxy, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy (optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted), heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CN, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 2); C_1–C_{10}-alkinyl (optionally also branched), that can be substituted once or several times with hydroxy, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy (optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted, heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CN, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 2); C_5–C_7-cycloalkyl that can be substituted once or several times with hydroxy, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy (optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted), heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CN, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 2).

R^2 can stand for H; C_1–C_{10}-alkyl (optionally also branched), that can be substituted once or several times with hydroxy, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy (optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted), heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CN, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 3); C_1–C_{10}-alkenyl (optionally also branched), that can be substituted once or several times with hydroxy, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy-(optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted), heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CH, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 2); C_1–C_{10}-alkinyl (optionally also branched) that can be substituted once or several times with hydroxy, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy (optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted), heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CN, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 2); C_5–C_7-cycloalkyl, that can be substituted once or several times with hydroxy, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6-alkenyloxy, C_1–C_6-alkinyloxy, aryl (optionally substituted), aryloxy (optionally substituted), heteroaryl (optionally substituted), heteroaryloxy (optionally substituted), amino, substituted amino groups, but also with halogen, NO_2, CN, $C{=}OR^5$ or $S(O)_nR^6$ (with n from 0 to 2).

R^3 stands for H or C_1–C_6-alkyl.

R^4 represents H; C_1–C_6-alkyl (optionally branched); halogen.

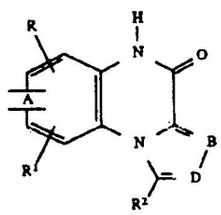
R^5 stands for H; C_1–C_6-alkyl (optionally branched); phenyl; OH; C_1–C_6-alkyloxy (optionally branched); aryloxy (optionally substituted); amino (optionally substituted).

R^6 represents H; C_1–C_6-alkyl; aryl (optionally substituted); OH; C_1–C_6-alkyloxy; aryloxy (optionally substituted); amino (optionally substituted).

The invention also relates to the physiologically acceptable salts of the compounds of formula I, the processes for the preparation of the compounds of formula I and their pharmaceutical use.

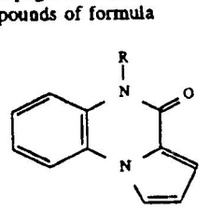
2. Background Information

European patent application 0 400 583 relates to imidoquinoxalines and their aza-analogs of the general formula



where A represent a nitrogen atom or CH, B and D a nitrogen atom or CH or a substituted carbon atom and the radicals R, R^1, R^2 represent hydrogen or various organic substituents. These compounds are said to have a positive inotropic vessel-dilating effect.

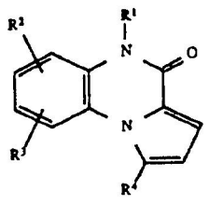
Furthermore, indian Journal of Chemistry, Volume 10, 1972, pages 344–350 describes inter alia the preparation of compounds of formula



$R{=}-(CH_2)_nNR^1R^2$,

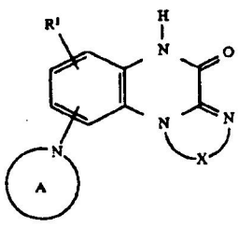
where the radical R can be 3-dimethylaminopropyl-(1), 2-morpholinoethyl-(1), 2-pyrrolidinoethyl-(1) or 2-dimethylaminoethyl-(1). No pharmacological effect is given.

European patent application 0 584 487 relates to 4,5-dihydro-4-oxo-pyrrolo[1,2-a]-quinoxalines and their aza-analogs of general formula



where the radicals R^1, R^2R^3 and R^4 stand for a plurality of organic substituents. These compounds are described as having anti-allergic, anti-asthmatic, anxiolytic, hypotensive and vasodilatory effects as well as a positive inotropic effect which are causatively based on a selective PDE III inhibition.

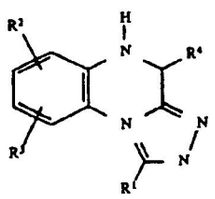
Patent application WO(PCT) 93 20 077 relates to imidazoquinoxalinones of general formula



where A stands for 5-ring heterocycles with 2 or 3 nitrogen atoms in the ring. R^1 can be NO_2 or CF_3 and X stands for various in part nitrogen-containing chains with up to 4 chain members.

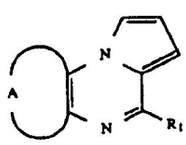
These compounds are described as glutamate receptor antagonists with psychotropic and anti-ischaemic effect.

Japanese patent application JP 06 128 261 and JP 06 128 262 relate to the preparation of compounds of general formula



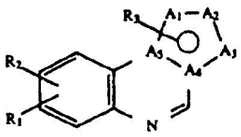
where the radicals R^1, R^2, R^3 and R^4 stand for various organic substituents. No pharmacological effect is given.

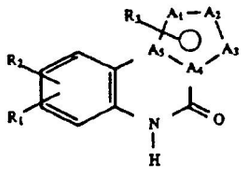
European patent application 0 623 620 relates to the preparation of compounds of general formula



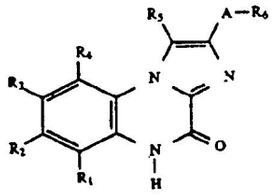
where A stands for anellated aromatic or heteroaromatic ring systems and R_1 for substituted amino groups. The compounds described have in part $5HT_3$-antagonist effects.

European patent application 0 518 530 relates to the preparation of compounds of the general formulae





where R_1, R_2 and R_3 stand for various organic substituents and A^1 to A_5 for C or N, where at least two of them represent N. These compounds are antagonists of receptors of excitatory amino acids. Published German patent application DE 43 29 970 relates to the preparation of compounds of general formula



where A stands for a saturated or unsaturated alkylene group with 1–5 carbon atoms. R_1, R_2, R_3, R_4 and R_5 represent various organic substituents and R_6 stands for a functional group that contains a carbonyl group. These compounds are described as antagonists of receptors of excitatory amino acids.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention describes the compounds set out in the patent claims. The new compounds according to the invention are pharmacologically active and have in particular strong anti-asthmatic and anti-allergic effects on the basis of selective PDE IVN inhibition.

It is an object of the invention to provide new compounds having valuable pharmacological properties.

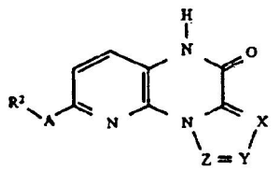
The invention also relates to processes for the preparation of the new compounds described in the patent claims as well as to the use thereof.

Those compounds of formula I. which contain asymmetric carbon atoms and generally occur as racemates can be separated into the optically active isomers in a manner known per se. for example with an optically active acid. It is, however, also possible from the beginning to use an optically active starting substance, a correspondingly optically active or diastereomeric compound then being obtained. Of compounds of formula I. which contain an asymmetric carbon atom, the invention therefore comprises the D-form, the L-form and D,L-mixtures as well as the diastereomeric forms in the case of several asymmetric carbon atoms. Depending on the process conditions and starting substances, the compounds of formula I can be obtained as free compounds or in the form of their salts. The salts obtained can be converted into the free bases in a manner known per se. for example with alkali or ion

exchangers, or into the free acids with inorganic or organic acids. Salts can be obtained from the compounds of formula I released in this manner by reaction with inorganic or organic acids or with inorganic or organic bases that are suitable for the formation of therapeutically usable salts.

The compounds of the invention are suitable for the preparation of pharmaceutical formulations. The pharmaceutical formulations can contain one or several of the compounds of the invention. Conventional physiologically acceptable diluting agents, carriers and auxiliary substances can be used to prepare the pharmaceutical formulations or therapeutically usable forms.

In accordance with the invention compounds of formula I are prepared by reacting compounds of formula

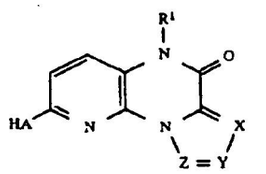


II

where X, Y, Z, A and R^2 have the meaning given, with R^1 - Hal (Hal=halogen) in the presence of an inorganic or organic basic catalyst, where R^1 has the meaning given. The process can be carried out without solvents or in a suitable solvent or dispersing agent. Solvents or dispersing agents that can for example be considered are: aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, mesitylene; lower aliphatic ketones such as acetone, methylethyl ketone, diethyl ketone; ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan; sulfoxides such as dimethylsulfoxide; tertiary acid amides such as dimethyl formamide, dimethyl acetamide, tetramethylurea, hexamethylphosphoric acid triamide, N-methylpyrrolidone; halogenated hydrocarbons such as chlorobenzene, dichlorobenzene, carbon tetrachloride; lower alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol as well as mixtures of the agents stated, optionally also with water. The reaction is for example carried out at temperatures between 20° and 200° C., preferably 50° to t 30° C. In the case of the starting component R^1 - Hal, Hal preferably represents chlorine, bromine or iodine.

The reaction is preferably carried out in the presence of acid binding agents such as alkali carbonates (sodium carbonate, potassium carbonate), alkali acetates, alkali hydroxides or tertiary basis (triethylamine, pyridine). The starting components of formula II are preferably used in the form of their metal salts. Alkali salts can be used in particular. The preparation of alkali salts is effected for example by reaction with the corresponding alkali hydrides, alkali amides, alkali alcoholates or also alkali metals in a solvent (lower alcohol, aromatic hydrocarbon, tertiary acid amides) or with aqueous alkali (for example NaOH).

In accordance of the invention, compounds of formula I are also prepared by reacting compounds of formula



III

where A, X, Y, Z and R^1 have the meaning given, with R^2-Hal (Hal=halogen) in the presence of an inorganic or organic basic catalyst, where R^2 has the meaning given. The process can be carried out without solvent or in a suitable solvent or dispersing agent. Solvents or dispersing agents that can, for example, be considered are: aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, mesitylene; lower aliphatic ketones such as acetone, methylethyl ketone, diethyl ketone; ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxan; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; tertiary acid amides such as dimethylformamide, dimethylacetamide, tetramethylurea, hexamethylphosphoric acid triamide, N-methylpyrrolidone; halogenated hydrocarbons such as chlorobenzene, dichlorobenzene, carbon tetrachloride; lower alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and mixtures of the agents mentioned, optionally also with water. The reaction is for example carried out at temperatures between 20° and 200° C., preferably at 50° to 130° C.

In the case of the starting component R^2 - Hal, Hal preferably represents chlorine, bromine or iodine.

The reaction is preferably carried out in the presence of acid-binding agents such as alkalicarbonates (sodium carbonate, potassium carbonate), alkali acetates, alkali hydroxides or tertiary bases (triethylamine, pyridine). The starting components of formula III are preferably used in the form of their metal salts. The alkali salts are particularly suitable. The preparation of the alkali salts is effected for example by reaction with the corresponding alkali hydrides, alkali amides, alkali alcoholates or also alkali metals in a solvent (lower alcohol, aromatic hydrocarbon, tertiary acid amides) or with aqueous alkali (for example NaOH).

The new pyrido[3,2-e]pyrazinones can be converted into the corresponding salts with inorganic or organic acids or bases in water or in organic solvents. The compounds of the invention of formula I and their salts are biologically active. The compounds of the invention display a strong in vitro inhibition of the phosphodiesterase isoenzyme IV and V, a strong influence of the trachea recontracted by histamine (guinea pigs) as well as good effects in in vivo asthma models, such as in the asthmatic late phase reaction (eosinosphilia) in guinea pigs.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Methods

Determination of phosphodiesterase activity

Phosphodiesterase (PDE) activity is determined with a few modifications (Bauer, A. C.; Schwabe, U., An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311 193–198 (1980)) after the method described by 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. 10 69–92 (1979)) The reaction mixture contains 40 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM $MgCl_2$, 0.5 µM cAMP or cGMP, [^{3}H]cAMP or [^{3}H]cGMP (approx. 20,000 cpm/test) and the other components needed to record the individual isoenzymes (see below). The final volume is 200 µl. Test substances are prepared as stock solutions in DMSO. The DMSO concentration in the reaction mixture is the same or less than 1% v/v. The PDE activity is not influenced at this DMSO concentration. After pre-incubation for 5 minutes at 37° C. the reaction is started by adding the substrate (cAMP or cGMP). The samples are incubated for a further 15 minutes at 37° C. The reaction is stopped by adding 50 µl 0.2N HCl. The samples remain in the ice for a further 10 minutes. After incubation with 25 µg 5'-nucleotidase (Crotalus atrox) for 10 minutes at 37° C. the samples are applied to QAE Sephadex A-25 columns (Econor columns.

Bio-Rad). The columns are eluted with 2 ml 30 mM ammonium formiate (pH 6.0). The radioactivity of the individual fractions is recorded using scintigraphy.

The PDE IV (cAMP-specific) activity is determined after the method described by Schudt et al. (Schudt C.; Winter S.; Forderkurz S.; Hatzelmann A.; Ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344, 682–690 (1991)) describe a method in the cytosol of human polymorphonuclear leucocytes. The substrate is cAMP. Addition of motapizon, a specific PDE III inhibitor (1 μM) totally suppresses the PDE III activity stemming from the possible thrombolytic impurity.

PDE V (cGMP-specific) is isolated from human blood platelets (Schudt C.; Winder S.; Müller B.; Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes. Biochem. Pharmacol. 42, 153–162 (1991)). cGMP is used as substrate.

Influence on the trachea precontracted using histamine

Guinea pigs are exsanguinated under narcosis. The trachea is then prepared free from adjacent tissue and cut into five equal parts (at least 3 trachea-rings wide). The trachea parts are suspended in a bath filled with a nutrient solution (Krebs-Henseleit). The strength of contraction of the trachea can be measured using force transducers. After suspension, a 15-minute acclimatisation period is allowed. The trachea is then totally relaxed using isoprenaline (1×10^{-7} mol/l). The bath vessel is then rinsed. A contraction maximum is triggered using metacholine (10×10^{-5} mol/l). The bath vessel is then rinsed again. Histamine (1×10^{4} mol/l) is then added. The contraction maximum is reached after approx. 10 minutes. The test substance is then added to the bath in increasing concentration and the contraction-triggering effect determined in percent to an untreated control. The mean contraction-triggering concentration is calculated using regression apparatuses. To check the function of the organs, isoprenaline (1×10^{-5} mol/l) is then added to the bath to see whether the organs are still able to relax.

Determination of the asthmatic late phase reaction (oesinophilia) in guinea pigs

Male guinea pigs (250–300 g, Pirbright white, Charles River Wiga) are actively sensitised by s.c. injection of ovalbumin (10 μg+100 mg aluminium hydroxide) and boosted 2 weeks later. One week after the boosting (10 μg+100 mg aluminium hydroxide) the animals are exposed of an aerosol of nebulised 0.5 % ovalbumin solution for 20 seconds. 24 hours later, the bronchoalveolar lavage (BAL) is carried out using 2×5 ml sodium chloride solution on animals sacrificed with an overdose of pentobarbital. The lavage liquid is pooled and centrifuged for 10 minutes. The cell pellet is suspended in 1 ml physiological sodium chloride solution and the eosinophils are counted microscopically in a counting chamber using a Becton-Dickinson eosinophil kit. The eosinophils are counted for each guinea pig. The mean value is calculated for each group. The inhibition of the eosinophils for the group treated with substance is obtained using the formula:

$$(A-C)-(B-C)/(A-C)\times100=\%\ \text{inhibition}$$

A=Eosinophils in the untreated control group challenged with ovalbumin

B=Eosinophils in the group treated with the substance and challenged with ovalbumin

C=Eosinophils in the control group not challenged with ovalbumin

The substance was applied 2 hours before allergen challenge p.o. (in 1% methocel) or i.p. (in 0.5% methocel). The control groups receive 1% methocel p.o. or 0.5% methocel i.p. 2 hours before allergen challenge.

The following effects were for example obtained for the compound according to embodiment 1:

PDE IV—inhibition (in vitro): IC_{50}=0.1 μmol/l

PDE V—inhibition (in vitro): IC_{50}=0.095 μmol/l

Histamine precontracted trachea: IC_{50}=0.7 μmol/l

Ovalbumin-induced eosinophilia (guinea pigs): 1 mg/kg i.p. 74% inhibition.

EMBODIMENTS

Examples for the preparation of compounds of formula I from compounds of formula II:

EXAMPLE 1

1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-5-propyloimidazo[1.5-a]pyrido[3.2-e]-pyrazinone

Variant A

10 g (0.038 mol) 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1.5-a]pyrido[3.2-e]pyrazinone are stirred into 200 ml dimethylformamide. 3 g (0.095 mol) sodium hydride (80%) are added in portions at 20° C. with stirring. After the mixture has been stirred for 2 hours, 8.5 g (0.07 mol) n-propyibromide are added dropwise within 15 minutes. The resulting solution is heated to 70°–80° C. for 2 hours with stirring and then heated for a further 8 hours to 100° C. The solvent is removed in a vacuum after cooling to 20° C. The raw product crystallising is first stirred out with 150 ml of water at about 50° C. and then recrystallised from cyclohexane.

Yield: 8.5 g (73% of theory)

Melting point: 136°–137° C.

Variant B

10 g (0.038 mol) 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1.5-a]pyrido[3.2-e]pyrazinone are stirred into 200 ml dimethylacetamide. 3 g (0.095 mol) sodium hydride (80%) are added in portions at 20° C. with stirring. After the mixture has been stirred for 2 hours 8.5 g (0.07 mol) n-propyl bromide are added dropwise within 15 minutes. The resultant solution is stirred for a further 15 hours at 20°–25° C. The solvent is then removed in a vacuum. The crystallising raw product is purified as described for variant A. Yield:

8.1 g (70% of theory)

Melting point: 135°–137° C.

Variant C

10 g (0.038 mol) 1-ethyl-8-methoxy-3-methyl-imidazo[1.5-a]pyrido[3.2-e]pyrazinone are heated to 120° C. with 6.9 g (0.05 mol) anhydrous potassium carbonate in 80 ml dimethylformamide with stirring. 8.5 g (0.07 mol) n-propyl bromide are then added dropwise within 15 minutes. The reaction mixture is stirred for 7 hours at 120°–130° C. After cooling the inorganic salts are suctioned off and the solvent removed from the filtrate in the vacuum. The mixture is recrystallised from cyclohexane to purify the crystallising raw product.

Yield: 8.0 g (69% of theory)

Melting point: 135°–137° C.

Numerous further compounds of formula I can be prepared using the variants given by way of example, the following being set out by way of example:

TABLE 1

Example	X	Y	Z	A	R^1	R^2	Variant	Yield [%]	Melting pt. [°C.]
2	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	CH_3	H	B	92	276–278 Ethanol
3	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	C_2H_5	H	B	90	157–160 Ethanol
4	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	C_3H_7	H	B	77	295 Ethanol
5	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	CH_3	CH_3	B	74	173 DMF
6	C—CH_3	N	C—H	O	CH_3	CH_3	B	76	254 Ethyl acetate
7	C—H	N	C—CH_3	O	CH_3	CH_3	B	80	279 DMF
8	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	C_2H_5	CH_3	B	68	145–147 DMF
9	C—CH_3	N	C—H	O	C_2H_5	CH_3	B	67	177 Ethyl acetate
10	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	C_4H_9	CH_3	C	54	99–102 Cyclohexane
11	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	C_5H_{11}	CH_3	A	33	72–74 Cyclohexane
12	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	CH_3	A	11	113–116 Cyclohexane
13	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_5$	CH_3	B	44	166–167 Acetone
14	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$C_2H_4C_6H_5$	CH_3	C	10	174–176 Acetone
15	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_4$(2-Cl)	CH_3	A	58	245–246 DMF
16	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_4$(4-Cl)	CH_3	A	64	201–202 DMF
17	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_3$(2,4-di-Cl)	CH_3	C	17	211–213 Acetone
18	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_3$(2,6-di-Cl)	CH_3	A	33	209–212 Toluene
19	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_4$(2-F)	CH_3	A	51	186–187 Ethanol
20	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_4$(4-F)	CH_3	A	60	189–191 DMF
21	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_3$(2-Cl,6-F)	CH_3	A	26	197–200 Acetone
22	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_4$(2-CH_3)	CH_3	A	50	240–242 Toluene
23	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_4$(4-OCH_3)	CH_3	A	61	156–158 Ethanol
24	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_2$(3,4,5-tri-OCH_3)	CH_3	A	69	191–192 Ethanol
25	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$CH_2C_6H_4$(4-OCH_2—C_6H_5)	CH_3	A	54	147–149 Ethanol
26	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$(CH_2)_2COOC_2H_5$	CH_3	B	57	130–132 Isopropanol
27	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	$(CH_2)_2COONa$	CH_3	B	65	293–295 Ethanol
28	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	C_3H_7	C_2H_5	B	67	124–126 Ethanol
29	C—CH_3	N	C—C_2H_5	O	C_2H_5	CH_2COCH_3	B	70	174–176 Ethanol

Examples for the preparation of compounds of formula I from compounds of formula III:

EXAMPLE 30

8-cyclopentyloxy-1-ethyl-3-methyl-5-propyl-imidazo[1.5-a]pyrido[3.2-e]-pyrazinone

Variant A

3.2 g (0.11 mol) 1-ethyl-8-hydroxy-3-methyl-imidazo[1.5-a]pyrido[3.2-e]pyrazinone are stirred into 60 ml dimethylformamide. 0.9 g (0.03 mol) sodium hydride (80%) are added in portions at 20° C. After the mixture has been stirred for 2 hours 2.1 g (0.02 mol) cyclopentyl chloride are added dropwise within 15 minutes. The resulting solution is heated to 70°–80° C. with stirring for 2 hours and then heated for a further 8 hours to 100° C. After cooling to 20° C. the solvent is removed in a vacuum. The raw product that crystallises is first stirred out with 50 ml hot water at about 50° C. and then recrystallised from ethyl acetate.

Yield: 3.0 g (77% of theory)

Melting point: 138°–140° C.

Variant B

3.2 g (0.011 mol) 1-ethyl-8-hydroxy-3-methyl-imidazo[1.5-a]pyrido[3.2-e]pyrazinone are stirred into 60 ml dimethylacetamide. 0.9 g (0.03 mol) sodium hydride (80%) are added in portions at 20° C. with stirring. After the mixture has been stirred for 2 hours 2.1 g (0.02 mol) cyclopentyl chloride are added dropwise within 15 minutes. The resultant solution is stirred for a further 15 hours at 20°–25° C.

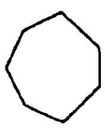
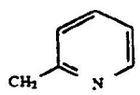
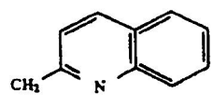
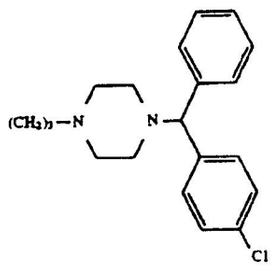
The solvent is then removed in a vacuum. Purification of the crystallising raw product is carried out as described for variant A.

Yield: 2.7 g (70% of theory)

Melting point: 138°–140° C.

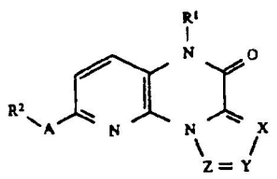
Numerous further compounds of formula I can be prepared using the variants given by way of example. the following being set out by way of example:

TABLE 2

Example	X	Y	Z	A	R^1	R^2	Variant	Yield [%]	Melting pt. [°C.]
31	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3	C_2H_5	B	97	216 DMF
32	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	C_2H_5	A	43	132–134 Isopropanol
33	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3	CH_2COCH_3	B	61	174–175 Ethanol
34	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3	$(CH_2)_3COCH_3$	B	22	142–143 Ethanol
35	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	$(CH_3)_2CH_2OH$	B	24	140–142 Isopropanol
36	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	$(CH_3)_2CH_2SO_3H$	B	67	336–337 Isopropanol
37	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3	$(CH_2)_5COOH$	B	37	233–235 Isopropanol
38	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	$(CH_2)_5COOH$	B	70	165 Ethanol
39	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3	$(CH_2)_3COOC_2H_5$	B	94	140–141 DMF
40	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	$(CH_2)_3COOC_2H_5$	B	17	78 Ethanol
41	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	$(CH_2)_2CON(CH_3)C_6H_{11}$	B	11	133–135 Ethyl acetate
42	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3	$CH_2C_6H_5$	B	70	165 DMF
43	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	$CH_2C_6H_5$	B	27	147–148 Isopropanol
44	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3	$CH_2C_6H_4$(4-F)	B	67	223 Isopropanol
45	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5	$CH_2C_6H_4$(4-F)	B	52	148–150 Isopropanol
46	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	$CH_2C_6H_2$(3,4,5-tri-OCH_3)	$CH_2C_6H_2$(3,4,5-tri-OCH_3)	A	52	172–174 Cyclohexane
47	C–CH_3	N	C–C_2H_5	NH	H	$CH_2C_6H_5$	B	40	276–278 Ethanol
48	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3		B	9	173–175 Isopropanol
49	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3		B	3	184–186 Ethanol
50	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	CH_3		B	18	237–239 DMF
51	C–CH_3	N	C–C_2H_5	O	C_2H_5		A	13	54–56 Cyclohexane

What is claimed is:

1. Pyrido [3.2-e] pyrazinones of formula



I

where

A represents CH_2, NR^3 or O;

X, Y, and Z represent N or CR^4, where at least one of X, Y and Z represents N;

R^1 represents

C_1–C_{10}-alkyl (optionally branched) which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–2.

C_1–C_{10}-alkenyl (optionally branched) which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–2.

C_1–C_{10}-alkinyl (optionally branched) which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–2, or

C_5–C_7-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–2;

R^2 represents

H,

C_1–C_{10}-alkyl (optionally branched) which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–3.

C_1–C_{10}-alkenyl (optionally branched) which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–2.

C_5–C_7-alkinyl (optionally branched) which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–2.

C_5–C_7-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times with hydroxy-, C_1–C_6-alkyloxy, C_1–C_6 alkenyloxy-, C_1–C_6 alkinyloxy-, aryl, aryloxy, heteroaryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, di-C_1–C_6-alkylamino, halogen, NO_2, CN, C=OR^5, or S(O)$_n R^6$ where n is 0–2.

4-(1-chlorophenyl-1-phenylmethyl)-1-piperazinylmethyl, quinolinylmethyl or pyridinylmethyl;

R^3 represents H or C_1–C_6-alkyl;

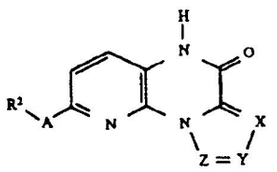
R^4 represents H, a branched or unbranched C_1–C_6-alkyl or a halogen;

R^5 represents H, branched or unbranched C_1–C_6-alkyl, phenyl, OH, branched or unbranched C_1–C_6 alkyloxy, aryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, or di-C_1–C_6-alkylamino;

R^6 represents H, C_1–C_6-alkyl, aryl, OH, C_1–C_6 alkyloxy, aryloxy, amino, mono-C_1–C_6-alkylamino, or di-C_1–C_6-alkylamino;

and physiologically acceptable salts thereof.

2. A process for the preparation of pyrido[3.2-e] pyrazinones of formula I comprising reacting compounds of formula



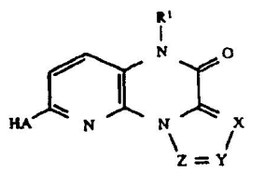
II

with R^1-Hal, wherein Hal represents a halogen and A, X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings set forth in claim 1, in the presence of an inorganic or organic basic catalyst.

3. A process according to claim 2, wherein basic compounds of formula I are converted into salts.

4. A process according to claim 2, wherein acid compounds of formula I are converted into salts.

5. A process for the preparation of pyrido[3.2-e] pyrazinones of formula I where A, X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings set forth in claim 1, comprising reacting compounds of formula



III

where A, X, Y, Z and R^1 have the meanings set forth in claim 1, with R^2-Hal, wherein Hal represents a halogen and R^2 has the meaning set forth in claim 1, in the presence of an inorganic or organic basic catalyst.

6. A process according to claim 5, wherein basic compounds of formula I are converted into salts.

7. A process according to claim 5, wherein acid compounds of formula I are converted into salts.

8. A method of treating asthma comprising administering a compound according to claim 1.

9. A method of treating allergy comprising administering a compound according to claim 1.

10. A medicament comprising at least one compound according to claim 1 and a conventional physiologically acceptable carrier or diluting agent.

11. A process for preparation of a medicament, said process comprising processing one or more compounds

according to claim 1 with a conventional pharmaceutical carrier and/or a diluting agent to obtain a pharmaceutical formulation.

12. A method of treating asthma or allergy comprising administering a medicament according to claim 10.

* * * * *

160

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 172.

Radicación no 00-2747

Concepto Técnico no 253 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/395.

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [X]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
SI [X]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
SI [X]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [X]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [X] Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-I).
SI [ ]	NO [X]	La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
SI [X]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [X]	NO [ ]	CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s) * Nuevo título de la invención Folio 141 * Se anexa nuevo capítulo reivindicatorio q^e reemplaza el anteriormente presentado. Folios 145 a 153. * Se anexa nueva tarjeta de propietario Folio: 158; se anexa nuevo extracto para publicación Folios 154, 155, 156; Se anexa nueva Tarjeta de archivo temático Folio: 157 * se Anexa el arte final 2 (12x12cm); 1 (6x6cm).

EXAMINADOR TÉCNICO
202039

Bogotá D. C., 8 Marzo / 2002.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2002-05-22
416.

2020
Bogotá D.C.,

Doctora:
Margarita Castellanos Abondano
Apoderada

REFERENCIA:	**Radicación N°**	**00-2747**
	Trámite	**002**
	Evento	**001**
	Actuación	**416**
	Oficio N°	**1006**
	Folios	**001**

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente de invención que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C., a los 22 MAYO 2002

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, DC, El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 519 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha . El término hábil señalado por la ley expiró el y SI ___ NO___ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. **00-2747**

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **519**, DE FECHA **29** DE **AGOSTO** DE **2002**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL **26** DE **NOVIEMBRE** DE **2002**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión
486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO _____

163

2000-03-14
372

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 459

EXPEDIENTE N° 0-2747 IPC A61K 31/395

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.

Copia para el solicitante

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

165

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: **0-2747** EDICTO No. **12359**

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución** No. **22490** de **10-SEP-2004**. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención contenida en el expediente de la referencia.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Margarita Castellanos Abondano, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de Arzneimittelwerk Dresden GmbH., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 dias hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 10 SET. 2004

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **27-SEP-2004** Este edicto se desfija hoy **08-OCT-2004** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. **12359**