

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 089183 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 145
Radicación: 02089183 00000000
Fecha (MM): 2002-10-03 16:56:31
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: **Anexo, pto 4**Nacionalidad o Domicilio: **CH-4058 Basilea,**Lugar de Constitución: **Suiza**

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**E-mail: **escobaru@elsitio.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐Número **39.779.452 T.P.68.228**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP 01/03909** Fecha **Abril 5, 2001**Publicación Internacional No. **WO 01/77110 A1** Fecha **Octubre 18, 2001**

6

TÍTULO (54) **DERIVADOS DE 8-QUINOLINXANTINA Y 8-ISQUINOLINXANTINA COMO INHIBIDORES DE PDE 5.**

8

Clasificación Internacional (51) **C 07 D 423 / 06****A61K 31/52**7 **Prioridad**SI ☒ NO ☐(33) País de Origen
REINO UNIDO

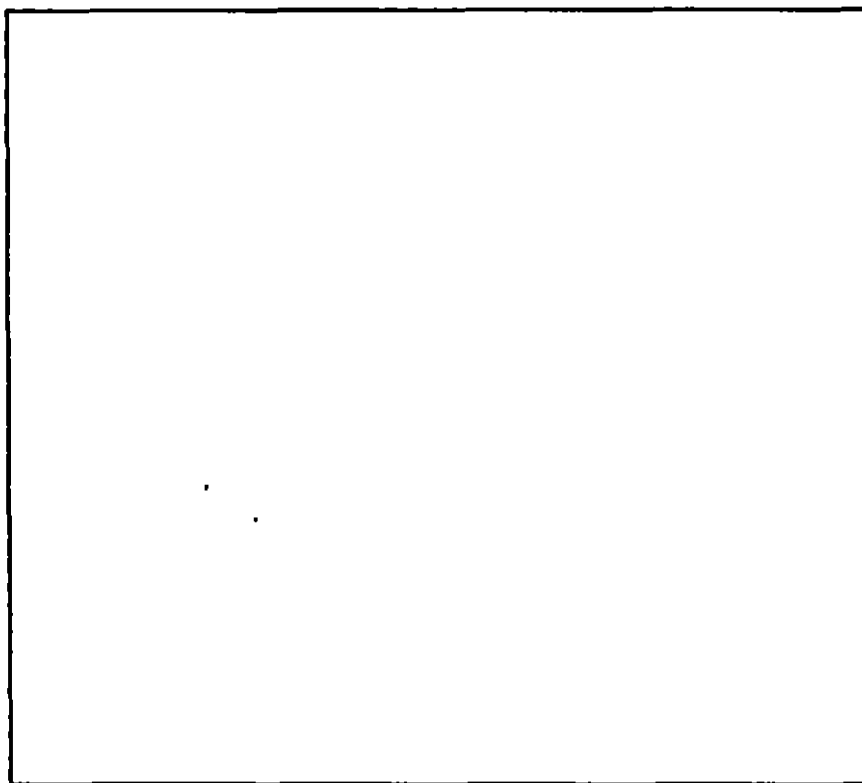
(32) Fecha

Abril 7, 2000(31) Número de Solicitud
0008694.2

9

Comprobante de pago No. **02 - 65.768**Fecha **Octubre 2, 2002**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2480/PCT

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02089163 00000000

Folios: 149

Fecha (MES): 2002-10-03 16:56:31

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 69,768
FECHA : OCTUBRE 2 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCALONIRIDE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4800815	01/10/2002	5,064,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **GURDIP BHALAY**
(Horsham, West Sussex RH13 7XG, Reino Unido);
- 2.) **STEPHEN PAUL COLLINGWOOD**
(Crawley, West Sussex RH70 7UN, Reino Unido);
- 3.) **ROBIN ALEC FAIRHURST**
(Ashington, West Sussex RH10 7UN, Reino Unido);
- 4.) **SYLVIE FELICITE GOMEZ**
(Redcliff, Surrey RH1 2HR, Reino Unido);
- 5.) **RETO NAEF**
(4310 Rheinfelden, Suiza);
- 6.) **DAVID ANDREW SANDHAM**
(Horsham, West Sussex RH12 4BP, Reino Unido).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"DERIVADOS DE 8-QUINOLINXANTINA Y 8-ISOQUINOLINXANTINA COMO INHIBIDORES DE PDE 5 "**.

Clase: C 07


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén.
T.P. 12.772
Cod. 267

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 01/03909

International Application No.

05 APR 2001

International Filing Date

(05 04 2001)

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-31388A/HO 27

Box No. I	TITLE OF INVENTION ORGANIC COMPOUNDS	
Box No. II	APPLICANT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Schwarzwaldallee 215 4058 Basel CH		☐ This person is also inventor Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No.
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box		
Box No. III	FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box		
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.		
Box No. IV	AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH		Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No.
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.		

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BHALAY, Gurdip 61 Bamborough Close Southwater Horsham, West Sussex RH13 7XG GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) COLLINGWOOD, Stephen Paul 14 Fowler Close Maldenbower Crawley, West Sussex RH70 7UN GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) FAIRHURST, Robin Alec 5 Greenacres Ashington, West Sussex RH10 7UN GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) GOMEZ, Sylvie Felicite 53 French Road Redcliff, Surrey RH1 2HR GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: FR		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) NAEF, Reto Juraweg 14 4310 Rheinfelden CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SANDHAM, David Andrew 121 Ruaper Road Horsham, West Sussex RH12 4BP GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line).....

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ LC Saint Lucia |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ LK Sri Lanka |
| ☒ AL Albania | ☒ LR Liberia |
| ☒ AM Armenia | ☒ LS Lesotho |
| ☒ AT Austria | ☒ LT Lithuania |
| ☒ AU Australia | ☒ LU Luxembourg |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ LV Latvia |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ MA Morocco |
| ☒ BB Barbados | ☒ MD Republic of Moldova |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ MG Madagascar |
| ☒ BR Brazil | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| ☒ BY Belarus | ☒ MN Mongolia |
| ☒ BZ Belize | ☒ MW Malawi |
| ☒ CA Canada | ☒ MX Mexico |
| ☒ CH and LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ CN China | ☒ NO Norway |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ CU Cuba | ☒ PL Poland |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ PT Portugal |
| ☒ DE Germany | ☒ RO Romania |
| ☒ DK Denmark | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ DM Dominica | ☒ SD Sudan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ SE Sweden |
| ☒ EE Estonia | ☒ SG Singapore |
| ☒ ES Spain | ☒ SI Slovenia |
| ☒ FI Finland | ☒ SK Slovakia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ GD Grenada | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ GE Georgia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ GH Ghana | ☒ TR Turkey |
| ☒ GM Gambia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ HR Croatia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ HU Hungary | ☒ UA Ukraine |
| ☒ ID Indonesia | ☒ UG Uganda |
| ☒ IL Israel | ☒ US United States of America |
| ☒ IN India | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ IS Iceland | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ JP Japan | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ KE Kenya | ☒ ZA South Africa |
| ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | |
| ☒ KR Republic of Korea | |
| ☒ KZ Kazakhstan | |

Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ CO Colombia (from 28.02.2001).....

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [Indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
 - (vii) If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.
3. If the applicants claim, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria)
US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM					☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 7 April 2000 (07.04.00)	0008894.2	GB			
item (2)					
item (3)					
☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s):					
* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii). See Supplemental Box.					
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY					
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):		Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):			
ISA/		Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)			
Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING					
This international application contains the following number of sheets:		This international application is accompanied by the item(s) marked below:			
request :	6	1. ☒ fee calculation sheet			
description (excluding sequence listing part) :	59	2. ☒ separate signed power of attorney			
claims :	7	3. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586			
abstract :	1	4. ☐ statement explaining lack of signature			
drawings :	0	5. ☒ priority document(s) identified in Box No VI as item(s): (1)			
sequence listing part of description :	0	6. ☐ translation of international application into (language):			
Total number of sheets :	73	7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material			
		8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form			
		9. ☐ other (specify):			
Figure of the drawings which should accompany the abstract: --		Language of filing of the international application: English			
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT					
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)					
In the name of the applicants The representative  BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586					
For receiving Office use only					
1. Date of actual receipt of the purported international application:		0 5.04. 01 0 5 APR 2001		2. Drawings: ☐ received ☐ not received	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:					
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):					
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/		6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid			
For International Bureau use only					
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:					

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/77110 A1(51) International Patent Classification: C07D 473/06,
239/54, A61K 31/52, A61P 15/00[FR/GB]: 53 French Road, Redcliff, Surrey RH1 2HR
(GB). NAEF, Reto [CH/CH]: Juraweg 14, CH-4310 Rhe-
infelden (CH). SANDHAM, David, Andrew [GB/GB]:
121 Rusper Road, Horsham, West Sussex RH12 4BP (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP01/03909.

(22) International Filing Date: 5 April 2001 (05.04.2001)

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0008694.2 7 April 2000 (07.04.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

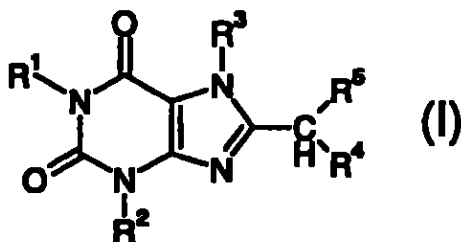
(75) Inventors/Applicants (for US only): BHALAY, Gurdip
[GB/GB]: 61 Bamborough Close, Southwater, Horsham,
West Sussex RH13 7XG (GB). COLLINGWOOD,
Stephen, Paul [GB/GB]: 14 Fowler Close, Maldenbower,
Crawley, West Sussex RH70 7UN (GB). FAIRHURST,
Robin, Alec [GB/GB]: 5 Greenacres, Ashington, West
Sussex RH10 7UN (GB). GOMEZ, Sylvie, Felicité

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 8-QUINOLINXANTHINE AND 8-ISQUINOLINXANTHINE DERIVATIVES AS PDE 5 INHIBITORS

(57) Abstract: A compound of formula (I) in free or salt form, where
R¹ is hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, or
alkylthio, R² is hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, alkylcarbonyloxyalkyl,
alkoxyalkyl, alkylthioalkyl, alkenyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl,
aralkyl in which the aryl ring thereof is optionally fused to a
5-membered heterocyclic group or is optionally substituted by one
or more substituents selected from alkoxy, amino, alkylamino,
dialkylamino, acylamino, halogen, hydroxy, aminosulfonyl,
alkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, alkylsulfonylamino or
dialkylaminosulfonylamino, R³ is hydrogen or alkyl optionally
substituted by hydroxy, alkoxy, or alkylthio, R⁴ is hydrogen or alkyl, R⁵is a quinolinyl, isoquinolinyl or oxodihydroisoquinolinyl group optionally fused to a 5-membered heterocyclic group and optionally
substituted by one or more substituents selected from halogen, cyano, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl,
alkoxy, alkylthio, alkenyl, alkoxycarbonyl, alkynyl, carboxyl, acyl, a group of formula -N(R⁶)R⁷, aryl optionally substituted by one
or more substituents selected from halogen or alkoxy, or heteroaryl having 5 or 6 ring atoms attached through a ring carbon atom to
the indicated carbon atom, and R⁶ and R⁷ are each independently hydrogen or alkyl optionally substituted by hydroxy or alkoxy or
one of R⁶ and R⁷ is hydrogen and the other is acyl, or R⁶ and R⁷ together with the nitrogen atom to which they are attached denote a
5- or 6- membered heterocyclyl group.

WO 01/77110 A1

27.09.2001
4-31388A/HO 27
Bernard Marsh

VT
PCT
EP01/03909

12

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. BECKER, Konrad
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27/07/2001

Applicant's or agent's file reference

4-31388A/HO 27

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP 01/03909

International filing date
(day/month/year)

05/04/2001

Applicant

NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Josef Potsch

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31388A/HO 27	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/03909	International filing date (day/month/year) 05/04/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/04/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

8-QUINOLINXANTHINE AND 8-ISOQUINOLINXANTHINE DERIVATIVES AS PDE 5 INHIBITORS

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03909

16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D473/06 C07D239/54 A61K31/52 A61P15/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 62905 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA ;GRACIA FERRER JORDI (ES); PRIETO SOTO JOS) 9 December 1999 (1999-12-09) page 1, line 22 -page 3, line 16; claims 1,14	1-12
A	WO 94 28902 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); ELLIS PETER (GB);) 22 December 1994 (1994-12-22) abstract	1-12
A	US 4 599 338 A (REGNIER GILBERT ET AL) 8 July 1986 (1986-07-08) abstract	1-12
	----- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 July 2001		Date of mailing of the international search report 27/07/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03909

A 17

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 00 37061 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NAEF RETO (CH); NOVARTIS AG (CH)) 29 June 2000 (2000-06-29) page 1 -page 3 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03909

18

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9962905 A	09-12-1999	AU 4501199 A	20-12-1999
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A,C	22-12-1994
		CN 1124926 A	19-06-1996
		CZ 9503242 A	17-07-1996
		DE 69408981 D	16-04-1998
		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		KR 262926 B	01-09-2000
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995
US 4599338 A	08-07-1986	FR 2558162 A	19-07-1985
		AT 40368 T	15-02-1989
		AU 569983 B	25-02-1988
		AU 3775685 A	25-07-1985
		CA 1228353 A	20-10-1987
		DE 3567870 D	02-03-1989
		EP 0149578 A	24-07-1985
		ES 539658 D	01-04-1986
		ES 8605806 A	16-09-1986
		GR 850126 A	16-05-1985
		IE 57713 B	10-03-1993
		JP 1730365 C	29-01-1993
		JP 4015792 B	19-03-1992
		JP 60174788 A	09-09-1985
		NZ 210846 A	08-01-1988
		OA 7934 A	31-01-1987
		PT 79834 A,B	01-02-1985
		ZA 8500388 A	28-08-1985
WO 0037061 A	29-06-2000	AU 3041900 A	12-07-2000

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT**CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
------------------------	---------------------------

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-31388A/HO 27 PCT
International application No. PCT/EP 01/03900	International filing date (day/month/year) 5 April 2001 (05.04.01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 7 April 2000 (07.04.00)
Title of invention 6-QUINOLINXANTHINE AND 8-ISOQUINOLINXANTHINE DERIVATIVES AS PDE 5 INHIBITORS		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No.: +4161 324 11 11
		Facsimile No.: +4161 322 75 32
		Teleprinter No.:
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BHALAY, Gurdip 61 Bamborough Close Southwater Horsham, West Sussex RH13 7XG GB		
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

COLLINGWOOD, Stephen Paul
14 Fowler Close
Maldenbower
Crawley, West Sussex RH70 7UN
GB

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

FAIRHURST, Robin Alec
5 Greenacres
Ashington, West Sussex RH10 7UN
GB

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GOMEZ, Sylvie Felicite
53 French Road
Redcliff, Surrey RH1 2HR
GB

State (that is, country) of nationality:

FR

State (that is, country) of residence:

GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

NAEF, Reto
Juraweg 14
4310 Rheinfelden
CH

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SANDHAM, David Andrew
121 Rusper Road
Horsham, West Sussex RH12 4BP
GB

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.:

+4161 324 11 11

Facsimile No.:

+4161 322 75 32

Teleprinter No.:

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This checkbox may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 5

International application No.
PCT/EP 01/03909**Box No. VI CHECK LIST**

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 4. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ separate signed power of attorney | 5. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 6. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

11. Becker

11.10.2001

BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPRA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand for international preliminary examination

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">International application No.</td> <td style="width: 50%;">PCT/EP 01/03909</td> </tr> <tr> <td>Applicant's or agent's file reference</td> <td>4-31388A/HO 27</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Applicant Novartis AG et al.</td> </tr> </table>	International application No.	PCT/EP 01/03909	Applicant's or agent's file reference	4-31388A/HO 27	Applicant Novartis AG et al.		For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA		
International application No.	PCT/EP 01/03909								
Applicant's or agent's file reference	4-31388A/HO 27								
Applicant Novartis AG et al.									
Calculation of prescribed fees 1. Preliminary examination fee EUR 1533.-- P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) EUR 147.-- H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box EUR 1680.-- <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">TOTAL</td> </tr> </table>		TOTAL							
TOTAL									
Mode of Payment <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
Deposit Account Authorization (<i>this mode of payment may not be available at all IPEAs</i>) The IPEA / EP ☒ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account. ☒ (<i>this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit</i>) is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account. Novartis AG  Hans-Rudolf Haus Patent and Trademark Administrator									
2811 0031 Deposit Account Number	11.10.2001 Date (day/month/year)								
 Kornelia Mennle Patent and Trademark Administrator Signatures									

P + TM Dept.

PATENT COOPERATION TREATY

25

28. Aug.

RECEIVED 12 SEP 2001

From the INTERNATIONAL BUREAU

APPL M/D P/C PS S PCT
 Kopien:

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)
23 August 2001 (23.08.01)

Applicant's or agent's file reference
4-31388A/HO 27 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/03909

International filing date (day/month/year)
05 April 2001 (05.04.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NOVARTIS AG
Schwarzwaldallee 215
CH-4058 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NOVARTIS AG
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Céline Faust

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

A: BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basilea Suiza	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Referencia del solicitante o agente 4-31388A/HO 27 Solicitud Internacional No. PCT/EP01/03909	Fecha de Envío (día/mes/año) 13.11.2001	
	RESPUESTA VENCE dentro de 3 meses contados desde la fecha de envío	
	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/04/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D473/06		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.	
2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:	
I. <u> X </u>	Base de la opinion
II. <u> </u>	Prioridad
III. <u> </u>	El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial
IV. <u> </u>	Falta de unidad de invención
V. <u> X </u>	Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración
VI. <u> </u>	Ciertos documentos citados
VII. <u> </u>	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII. <u> </u>	Ciertas observaciones en la solicitud internacional
3. El solicitante está invitado a darle respuesta a esta opinión	
Cuándo?	Ver el tiempo límite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una prórroga antes del vencimiento de este término, ver regla 66.2 (d)
Cómo?	Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.
Adicionalmente: Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4 Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4bi Para una comunicación informal con el examinador, ver regla 66.6	
Si no se presenta una respuesta, el informe del examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.	
4. La fecha final para la cual el informe del examen preliminar internacional debe ser establecido conforme a la regla 66.2 es: 07/08/2002.	

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 -4465	Oficial Autorizado/ Examinador Seelmann, I Oficial de formalidades (Incluyendo prórrogas de términos) Hebert, W Teléfono: +4 89 2399 2152
--	---

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este informe.)

6. Observaciones adicionales, si necesarias:

V. Declaración motivada bajo la Regla 86.2(a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones
Nivel inventivo	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial	SI:	Reivindicaciones
	NO:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

VER HOJA ANEXA

Referencia Punto V

Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. ESTADO DE LA TÉCNICA

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-9962905
D2: WO-A-9428902
D3: US-A-4599338
D4: WO-A-0037061

2. NOVEDAD

El asunto o materia de las reivindicaciones 1-12 es considerado novedoso (Art. 33(2) PCT). La diferencia estructural esencial entre los compuestos reivindicados y aquellos de D1 a D3 reside en la posición 8 del sistema purín. La invención revela una porción (iso)quinolina (=R5), D1 revela únicamente fenilo sustituido y D3 describe piperidina y piperazina. Los compuestos de D2 son completamente diferentes estructuralmente.

3. NIVEL INVENTIVO

El asunto o materia de las reivindicaciones 1-12 puede ser considerado que contiene altura inventiva (Art. 33(3) PCT).

El documento D1 es considerado como el más cercano en el estado de la técnica respecto a la materia de la reivindicación 1. Este revela purina (o xantina) derivados con actividad inhibidora PDE 5. La diferencia estructural al de los presentes compuestos es como se resaltó anteriormente.

El problema ha ser resuelto por la presente invención es visto en la estipulación de más derivados xantina para la inhibición PDE 5.

En vista de la parte experimental y la otra información dada en la memoria descriptiva, se puede asumir que este problema ha sido solucionado por los compuestos reivindicados.

La anterioridad D2 revela más compuestos con la misma actividad pero con constituciones que difieren de las moléculas reivindicadas en la presente solicitud en que su esqueleto bicíclico tiene otra distribución de nitrógeno y el sustituyente aromático está en la posición 2 en vez de la posición 8. D3 se relaciona con una actividad diferente pero la estructura es similar a la de los compuestos reivindicados. Otros documentos adicionales en el estado de la técnica relacionados a la actividad PDE 5 describen básicamente compuestos con un sustituyente aromático en la posición 2 del sistema purín (ver D4). El combinar las enseñanzas del estado de la técnica no motivaría a una persona versada en la técnica a llegar a la presente invención.

PATENT COOPERATION TREATY

13.02.2002

4-31388A/HO 27

~~Bernard Marsh~~ CSM

VT

PCT

EP01/03909

2
30

To: BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basel SUISSE	15. Nov. 2001 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 25%;">APPL.</td> <td style="width: 25%;">M/D</td> <td style="width: 25%;">F/L</td> <td style="width: 25%;">PS/TS</td> </tr> <tr> <td colspan="4">REMARKS:</td> </tr> </table>	APPL.	M/D	F/L	PS/TS	REMARKS:			
APPL.	M/D	F/L	PS/TS						
REMARKS:									

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Applicant's or agent's file reference 4-31388A/HO 27	REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/EP01/03909	International filing date (day/month/year) 05/04/2001
Priority date (day/month/year) 07/04/2000	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D473/06	
Applicant NOVARTIS AG et al.	

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain document cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 68.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 68.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 68.8 and 68.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 68.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 68.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 68.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07/08/2002.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer / Examiner Seelmann, I Formalities officer (incl. extension of time limits) Hebert, W Telephone No. +49 89 2399 2152
--	---



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP01/03909

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, pages:

1-59 as originally filed

Claims, No.:

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | |
|-------------------------------|--------|
| Novelty (N) | Claims |
| Inventive step (IS) | Claims |
| Industrial applicability (IA) | Claims |

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step
or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-9962905

D2: WO-A-9428902

D3: US-A-4599338

D4: WO-A-0037061

2. NOVELTY

The subject-matter of claims 1-12 is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 and D3 resides in the position 8 of the purin system. The invention discloses a (iso)quinolin moiety (=R5), D1 discloses only substituted phenyl and D3 describes piperidine and piperazine. D2 compounds are structurally completely different.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of claims 1-12 can be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1. It discloses purine (or xanthine) derivatives with PDE 5 inhibiting activity. The structural difference to the present compounds is as outlined above.

The problem to be solved by the present invention is seen in the provision of further xanthine derivatives for PDE 5 inhibition.

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**International application No. PCT/EP01/03909

In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed that this problem has been solved by the claimed compounds.

The prior art D2 discloses further compounds with the same activity but with constitutions differing from the presently claimed molecules in that their bicyclic skeleton has another nitrogen distribution and the aromatic substituent is in position 2 instead of position 8. D3 relates to a different activity but the structure is similar to the claimed compounds (cf. above). Additional prior art relating to PDE 5 activity describes basically compounds with an aromatic substituent in the 2 position of the purin system (see, e.g. D4). The combined teaching of the prior art would not motivate a man skilled in the art to arrive at the present invention.

Referencia del solicitante o agente 4-31388A/HO 27	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EPO1/03909	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 05/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/04/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D473/06		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

- Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
- Este INFORME consiste de un total de 5 páginas, incluyendo esta hoja.

 Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

 Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.

- Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- ☒ Base del Informe
- ☐ Prioridad
- ☐ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- ☐ Falta de unidad de invención
- ☒ Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- ☐ Ciertos documentos citados
- ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 15/10/2001	Fecha en que se completó este informe 29.05.2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado Seelmann, I Telefono: +49 89 2399 7480

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP01/03909

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-59 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-12 Como fueron presentadas originalmente

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))

☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))

☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita

☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador

☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita

☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.

☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ El capítulo descriptivo páginas:

☐ Las reivindicaciones Nos.:

☐ Los dibujos hojas:

5. ☐ Este Informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional.

Formato PCT/PEA/409 (casillas I – VIII, hoja 2) (julio 1998)

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP01/03909

Referencia Punto V

Declaración motivada bajo la Regla 68.2 (a) (ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. ESTADO DE LA TÉCNICA

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-9962905

D2: WO-A-9428902

D3: US-A-4599338

D4: WO-A-0037061

2. NOVEDAD

El asunto o materia de las reivindicaciones 1-12 es considerado novedoso (Art. 33(2) PCT). La diferencia estructural esencial entre los compuestos reivindicados y aquellos de D1 a D3 reside en la posición 8 del sistema purín. La invención revela una porción (iso)quinolina (=R5), D1 revela únicamente fenilo sustituido y D3 describe piperidina y piperazina. Los compuestos de D2 son completamente diferentes estructuralmente.

3. NIVEL INVENTIVO

El asunto o materia de las reivindicaciones 1-12 puede ser considerado que contiene altura inventiva (Art. 33(3) PCT).

El documento D1 es considerado como el más cercano en el estado de la técnica respecto a la materia de la reivindicación 1. Este revela purina (o xantina) derivados con actividad inhibidora PDE 5. La diferencia estructural al de los presentes compuestos es como se resaltó anteriormente.

El problema ha ser resuelto por la presente invención es visto en la estipulación de más derivados xantina para la inhibición PDE 5.

En vista de la parte experimental y la otra información dada en la memoria descriptiva, se puede asumir que este problema ha sido solucionado por los compuestos reivindicados.

La anterioridad D2 revela más compuestos con la misma actividad pero con constituciones que difieren de las moléculas reivindicadas en la presente solicitud en que su esqueleto bicíclico tiene otra distribución de nitrógeno y el sustituyente aromático está en la posición 2 en vez de la posición 8. D3 se relaciona con una actividad diferente pero la estructura es similar a la de los compuestos reivindicados. Otros documentos adicionales en el estado de la técnica relacionados a la actividad PDE 5 describen básicamente compuestos con un sustituyente aromático en la posición 2 del sistema purín (ver D4). El combinar las enseñanzas del estado de la técnica no motivaría a una persona versada en la técnica a llegar a la presente invención.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-31388A/HO 27		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP01/03909	International filing date (day/month/year) 05/04/2001	Priority date (day/month/year) 07/04/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D473/06			
Applicant NOVARTIS AG et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 15/10/2001		Date of completion of this report 29.05.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized officer Seelmann, I Telephone No. +49 89 2399 7480 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/03909

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1-59 as originally filed

Claims, No.:

1-12 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/03909

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-9962905

D2: WO-A-9428902

D3: US-A-4599338

D4: WO-A-0037061

2. NOVELTY

The subject-matter of claims 1-12 is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 and D3 resides in the position 8 of the purin system. The invention discloses a (iso)quinolin moiety (=R5), D1 discloses only substituted phenyl and D3 describes piperidine and piperazine. D2 compounds are structurally completely different.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of claims 1-12 can be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1. It discloses purine (or xanthine) derivatives with PDE 5 inhibiting activity. The structural difference to the present compounds is as outlined above.

The problem to be solved by the present invention is seen in the provision of further xanthine derivatives for PDE 5 inhibition.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**International application No. PCT/EP01/03909

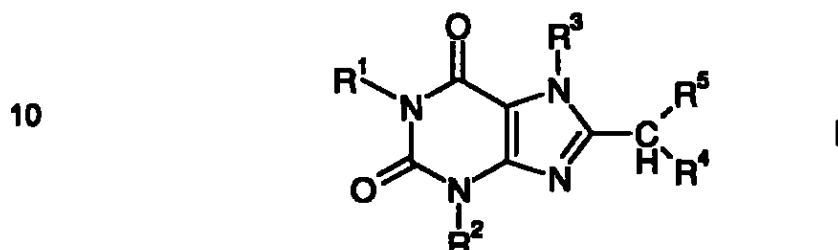
In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed that this problem has been solved by the claimed compounds.

The prior art D2 discloses further compounds with the same activity but with constitutions differing from the presently claimed molecules in that their bicyclic skeleton has another nitrogen distribution and the aromatic substituent is in position 2 instead of position 8. D3 relates to a different activity but the structure is similar to the claimed compounds (cf. above). Additional prior art relating to PDE 5 activity describes basically compounds with an aromatic substituent in the 2 position of the purin system (see, e.g. D4). The combined teaching of the prior art would not motivate a man skilled in the art to arrive at the present invention.

**DERIVADOS DE 8-QUINOLINXANTINA Y 8-ISOQUINOLINXANTINA
COMO INHIBIDORES DE PDE 5**

5 Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, su preparación y su uso como farmacéuticos.

 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula



en una forma libre o de sal, donde

15 R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, o alquiltio,

 R² es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo en los cuales el anillo arilo del mismo está opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros, o
20 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, halógeno, hidroxilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o dialquilaminosulfonilamino,
25 R³ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, o alquiltio,

R⁴ es hidrógeno o alquilo,

R⁵ es un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros y opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, ciano, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alcóxicarbonilo, alquinilo, carboxilo, acilo, un grupo de la fórmula -N(R⁶)R⁷, arilo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi, o heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo, enlazados a través de un átomo de carbono en el anillo al átomo de carbono indicado, y

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente substituido por hidroxil o alcoxi, o uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es acilo, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significa un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros.

"Alquilo" como se usa en la presente, significa un alquilo de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀ tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo recto o ramificado, octilo recto o ramificado, nonilo recto o ramificado o decilo recto o ramificado. Preferiblemente el alquilo es alquilo C₁-C₈.

"Alcoxi" como se usa en la presente, significa alcoxi de cadena recta o ramificada que puede ser, por ejemplo, alcoxi C₁-C₁₀ tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-

butoxi, tert-butoxi, pentoxi recto o ramificado, hexiloxi recto o ramificado, heptiloxi recto o ramificado, octiloxi recto o ramificado, noniloxi recto o ramificado o deciloxi recto o ramificado. Preferiblemente, alcoxi es alcoxi C_1 - C_4 .

5 "Alquiltio" como se usa en la presente, puede ser alquiltio C_1 hasta C_{10} tal como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio, isobutiltio, tert-butiltio, pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, noniltio o deciltio. Preferiblemente, el alquiltio es alquiltio C_1 hasta C_4 .

10 "Alquenilo" como se usa en la presente, significa alquenilo de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, alquenilo C_2 hasta C_{10} tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, o pentilo recto o ramificado, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo o decenilo. Preferiblemente el alquenilo es alquenilo C_2 hasta C_4 .

15 "Cicloalquilalquilo" como se usa en la presente, significa alquilo, por ejemplo alquilo C_1 , hasta C_{10} tal como uno de los grupos alquilo C_1 hasta C_{10} anteriormente mencionados, substituidos por un grupo cicloalquilo C_3 hasta C_8 tal como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, 20 cicloheptilo o ciclooctilo. Preferiblemente, cicloalquilalquilo es cicloalquilo C_3 - C_8 -alquilo C_1 - C_4 .

 "Heterocicilalquilo" como se usa en la presente significa alquilo, por ejemplo alquilo C_1 hasta C_{10} tal como uno de los grupos alquilo C_1 hasta C_{10} anteriormente mencionados, substituidos por un 25 grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos

heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo, tal como pirrolilo, pirrolidinilo, furilo, tienilo, piridilo, piperidilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxazolilo, o furazanilo. Preferiblemente, el heterociclilalquilo es alquilo

5 C₁-C₄ sustituido por un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno u oxígeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo.

"Aralquilo" como se usa en la presente, significa aril C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₁₀ y puede ser, por ejemplo, uno de los grupos alquilo

10 C₁-C₁₀ mencionados anteriormente, particularmente uno de los grupos alquilo C₁-C₄, sustituidos por fenilo, tolilo, xililo o naftilo. Preferiblemente, el aralquilo es fenil-alquilo C₁-C₄, particularmente bencilo o 2-feniletilo.

"Acilo" como se usa en la presente significa

15 alquilcarbonilo, por ejemplo alquilcarbonilo C₁-C₁₀ donde alquilo C₁-C₁₀ puede ser uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀ anteriormente mencionados, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilcarbonilo, por ejemplo cicloalquilcarbonilo C₃-C₈ donde el cicloalquilo C₃-C₈ puede ser, por ejemplo, ciclopropilo,

20 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; un heterociclilcarbonilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo, tal como furilcarbonilo o piridilcarbonilo; arilcarbonilo, por ejemplo arilcarbonilo C₆-C₁₀ tal como benzilo; o aralquilcarbonilo, por

ejemplo aril C_6 hasta C_{10} -alquilcarbonilo C_1 - C_4 tal como bencilcarbonilo o feniletilcarbonilo. Preferiblemente acilo es alquilcarbonilo C_1 - C_4 .

"Alquinilo" como se usa en la presente, significa alquinilo recto o ramificado, por ejemplo alquinilo C_2 hasta C_6 tal como etinilo, propargilo, 2-butinilo, pentinilo o hexinilo. Preferiblemente, alquinilo es alquinilo C_2 - C_4 .

"Ariilo" como se usa en la presente significa un grupo aromático carbocíclico monovalente, por ejemplo ariilo C_6 - C_{10} tal como fenilo, fenilo sustituido por uno o mas, por ejemplo, uno, dos o tres, grupos alquilo C_1 - C_4 , o naftilo. Preferiblemente ariilo es fenilo.

"Heteroarilo que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo" como se usa en la presente, significa un grupo heterocíclico aromático monovalente que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo de los cuales uno, dos o tres se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como pirrolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diltiazolilo, tritiazolilo, furazanilo, pirazinilo, pirimidinilo o triazinilo.

En alquilamino, dialquilamino, acllamino, dialquilaminosulfonilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo y alcoxialquilo, los grupos alquilo, acilo o alcoxi, como sea apropiado, tienen los significados descritos anteriormente.

"Halógeno" como se usa en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo; Preferiblemente es flúor, cloro o bromo.

El anillo heterocíclico de 5 miembros al cual R⁶ como un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo está opcionalmente fusionado puede ser, por ejemplo, un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo, los heteroátomos siendo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos incluyen anillos pirrol, pirrolina, pirrolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, dioxolano, oxazol, isoxazol, tiazol y isotlazol. Preferiblemente el anillo heterocíclico de 5 miembros es un anillo saturado que tiene dos heteroátomos, preferiblemente dos átomos de oxígeno o dos átomos de nitrógeno, especialmente dos átomos de oxígeno.

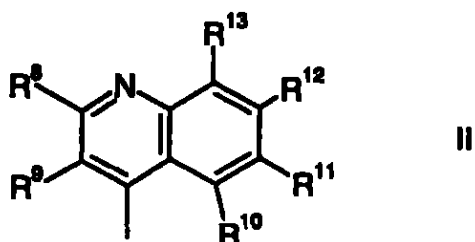
R⁶ como un grupo quinolinilo, puede ser un grupo 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo u 8-quinolinilo, preferiblemente un grupo 4-quinolinilo, 5-quinolinilo u 8-quinolinilo. R⁶ como un grupo isoquinolinilo puede ser un grupo 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, u 8-isoquinolinilo, preferiblemente un grupo 1-isoquinolinilo ó 4-isoquinolinilo. En la mayoría de las modalidades especialmente preferidas de la invención, R⁶ es un grupo 4-isoquinolinilo.

R⁶ como un grupo quinolinilo o isoquinolinilo sustituido, preferiblemente está sustituido por uno, dos, tres o cuatro de los sustituyentes anteriormente mencionados, especialmente uno, dos o

tres de estos sustituyentes. El grupo 4-isoquinolinilo sustituido preferido, preferiblemente está sustituido en la posición 1 y/o 6 y/o 7 y/o 8 del sistema de anillo isoquinolina.

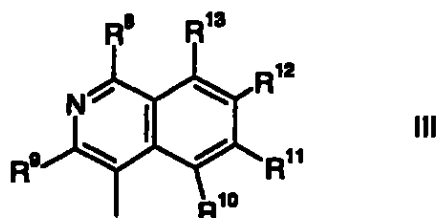
En modalidades especialmente preferidas de la invención,

5 R^5 es un grupo quinolinilo de la fórmula



10

o un grupo isoquinolinilo de la fórmula



15

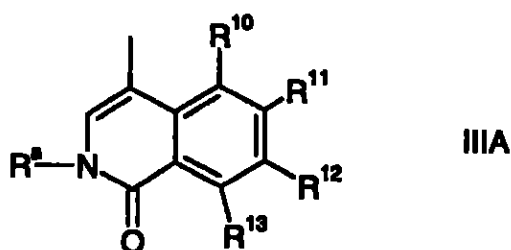
en donde R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alcoxicarbonilo, alquinilo, carboxilo, acilo, un grupo de la fórmula $-N(R^6)R^7$, arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi, o heteroarilo que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, o R^{11} y R^{12} junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan, significa un grupo heterocíclico de 5

20

25

miembros que tiene dos átomos de oxígeno o nitrógeno en el anillo, y R^6 y R^7 son como se definió anteriormente.

R^5 como un grupo oxodihidroisoquinolinilo preferiblemente tiene el orto grupo oxo en el átomo de nitrógeno del anillo, preferiblemente en la posición 1 en el sistema de anillo de isoquinolina. Se enlaza éste preferiblemente al resto de la molécula de la fórmula I por medio del átomo de carbono meta en el anillo al átomo de nitrógeno en el anillo, esto es, la posición 4 en el sistema de anillo isoquinolina. Un grupo oxodihidroisoquinolinilo especialmente preferido es de la fórmula



donde R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente y R^6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

Preferidos entre los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, son aquellos donde

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi C_1-C_4 o alquiltio C_1-C_4 ,

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , hidroxí-alquilo C_1-C_8 , alquilcarboniloxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alquiltio C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_4 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_4 , heterociclil-alquilo C_1-C_4 donde el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de

- átomos de nitrógeno y oxígeno en el anillo, fenil-alquilo C₁-C₄ en el cual el anillo fenilo está opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, di(alquil C₁-C₄)amino, alquilcarbonilamino C₁-C₄, halógeno, alquilsulfonilamino C₁-C₄, o di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilamino, y está
- 5 opcionalmente fusionado a un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituido por hidroxil, alcoxi C₁-C₄ o alquiltio C₁-C₄,
- 10 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, R⁵ es un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados
- 15 de halógeno, ciano, carboxil hidroxil, alquilo C₁-C₄, hidroxil-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄- alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, un grupo -N(R⁶)R⁷ o fenilo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi C₁-C₄ y
- 20 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituido por hidroxil o alcoxi, o uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es alquilcarbonilo C₁-C₄, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan, significan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno y,
- 25 opcionalmente, un átomo de oxígeno en el anillo.

Preferidos de manera adicional entre los compuestos de la fórmula I, son aquellos donde

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , hidroxí – alquilo C_1-C_8 , o alquilcarboniloxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_4 ,
 5 cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_4 , heterociclil-alquilo C_1-C_4 donde el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno en el anillo, fenil-alquilo C_1-C_4 en el cual el anillo fenilo está opcionalmente substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de alcoxi C_1-C_4 , amino,
 10 alquilcarbonilamino C_1-C_4 , cloro, bromo, alquilsulfonilamino C_1-C_4 , o di(alquil C_1-C_4)aminosulfonilamino y está opcionalmente fusionado a un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el anillo,

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

15 R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,

R^5 es un grupo quinolinilo de la fórmula II, un grupo isoquinolinilo de la fórmula III o un grupo oxodihidroisoquinolinilo de la fórmula IIIA, donde R^6 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, hidroxí, alquilo
 20 C_1-C_4 , hidroxí-alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , un grupo $-N(R^6)R^7$ o fenilo opcionalmente substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi C_1-C_4 , o R^{11} y R^{12} junto con los átomos de carbono a los cuales

se enlazan, significan un grupo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el anillo, y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , opcionalmente substituido por hidroxil o alcoxi o uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es alquilcarbonilo C_1-C_4 , o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significan un grupo heterociclilo de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo.

Entre los compuestos preferidos adicionales descritos
10 anterlormente, los compuestos especialmente preferidos son usualmente aquellos en los cuales R^5 es un grupo isoquinolnilo de la fórmula III, en la cual R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, $-N(R^6)R^7$ donde R^6 y R^7 son independientemente alquilo C_1-C_4 o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significan un
15 grupo heterociclilo de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo, o fenilo substituido por uno o dos grupos alcoxi C_1-C_4 ; R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o halógeno; R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano,
20 carboxil, hidroxil, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o alquilnilo C_2-C_4 , o R^{11} y R^{12} junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan significan un heterociclo de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el anillo; y R^{13} es hidrógeno o halógeno.

Los compuestos específicos especialmente preferidos de la
25 fórmula I son aquellos descritos posteriormente en los ejemplos. Entre

los más preferidos de estos compuestos, son aquellos de los ejemplos 7, 10, 15, 35, 45, 49, 55, 60, 68 y 70.

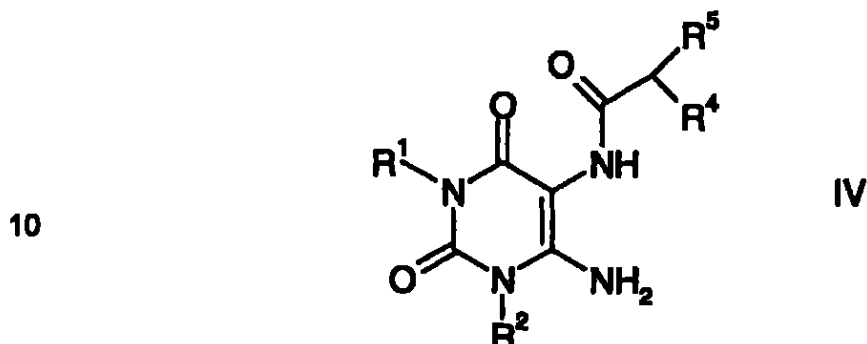
Los compuestos de la fórmula I pueden estar en forma de sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales
5 de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálicos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos
10 monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxil alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maléico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico,
15 ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxil aromáticos tales como ácido o-hidrobenzoico, ácido p-hidrobenzoico, ácido 1-hidroxinaftalen-2- carboxílico o ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico o ácido bencensulfónico. Las sales base
20 farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en donde R^3 es hidrógeno, incluyen sales de metal, particularmente sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, y sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como
25 etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse

de los compuestos libres de la fórmula I u otras sales de compuestos de la fórmula I por procedimientos conocidos que forman sal.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I en forma libre o de

5 sal, que comprende

1) (a) deshidratar un compuesto de fórmula



en donde R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definen anteriormente; o

(b) para la preparación de un compuesto de fórmula I en forma libre o de sal donde R³ es alquilo opcionalmente substituido por

15 hidroxí, alcoxi o alquiltio, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal con un agente alquilante apropiado, o

(c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R² es aralquilo substituido en el anillo arilo

20 por alquilsulfonilamino o dialquilsulfonilamino, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I en forma de sal donde R² es alquilo substituido por amino con, respectivamente, un haluro de alquilsulfonilo o haluro de dialquilaminosulfonilo; o

(d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en

25 forma libre o de sal donde R² es alquilo substituido por hidroxí, la

hidratación de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es alquenilo;

o

(e) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R^2 es alquilo substituido por alquilcarboniloxi, la esterificación apropiada de un compuesto de la
5 fórmula I donde R^2 es alquilo substituido por hidroxí; o

(f) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R^2 es aralquilo substituido en el anillo arilo por amino, hidrolizar un compuesto de la fórmula I donde R^2 es
10 aralquilo substituido en el anillo arilo por acilamino; o

(g) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R^5 es quinolinilo o isoquinolinilo substituidos por hidroxí, la desalquilación de un compuesto de la fórmula I donde R^5 es respectivamente quinolinilo o isoquinolinilo substituido por alcoxi,
15 particularmente metoxi; o

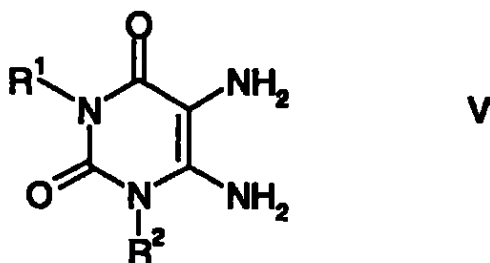
(h) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R^5 es quinolinilo o isoquinolinilo substituido por halógeno, la halogenación de un compuesto de la fórmula I donde R^5 es respectivamente quinolinilo o isoquinolinilo que tiene un átomo
20 de carbono en el anillo no substituido disponible para la halogenación; o

(i) para la preparación de un compuesto de fórmula I en forma libre o de sal donde R^2 es un grupo ciclopropilo, opcionalmente substituido por alquilo, someter un compuesto de la fórmula I donde R^2
25 es alquenilo a la reacción de ciclopropanación Simmons Smith; y

2) recuperar el producto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal.

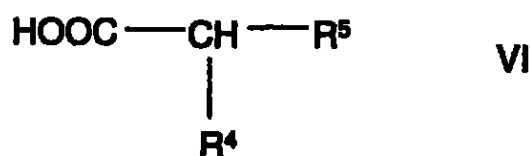
El proceso (a) puede llevarse a cabo por calentamiento, o por la reacción con una base inorgánica u orgánica. Puede efectuarse en un solvente acuoso u orgánico o mezclarse en un solvente acuoso/orgánico. La reacción con base puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o, más convenientemente, a temperatura elevada. La reacción se lleva a cabo preferiblemente por el tratamiento con hidróxido de metal alcalino acuoso en un solvente alcohólico a temperatura elevada, por ejemplo como se describe posteriormente en los ejemplos. El compuesto de la fórmula IV preferiblemente es un compuesto donde R^5 es un grupo de la fórmula II o III. Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



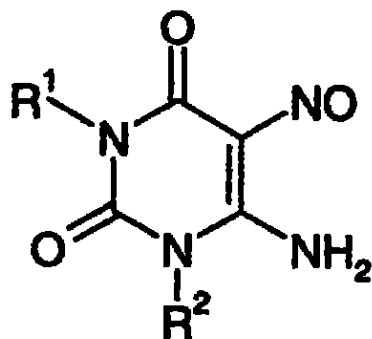
20 donde R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula

25



o un derivado que forma una amida del mismo, donde R^4 y R^5 son como se ha definido anteriormente. La reacción puede efectuarse al tratar el ácido carboxílico de la fórmula VI con un agente de acoplamiento péptido para formar, in situ, un éster activado o un anhídrido mezclado, seguido por el tratamiento con el compuesto de la fórmula V en un solvente orgánico, por ejemplo un solvente aprótico bipolar, o una mezcla acuoso-orgánico (por ejemplo, clorohidrocarburo). El último tratamiento puede llevarse a cabo a temperatura elevada, ambiente o sub-ambiente, convenientemente a temperatura ambiente. Preferiblemente, el ácido de la fórmula VI se trata con un derivado de carbodiimida en presencia de hidroxibenzotriazol y, opcionalmente, una base, o se trata con una sal benzotriazolil-(trisdialquilamino)-oxifosfonio. El intermediario resultante se trata preferiblemente con el compuesto de la fórmula V en un solvente aprótico bipolar o una mezcla de solvente clorohidrocarburo-acuoso a temperatura ambiente. Los procedimientos pueden ser como se describe posteriormente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse por la reducción de un compuesto de la fórmula

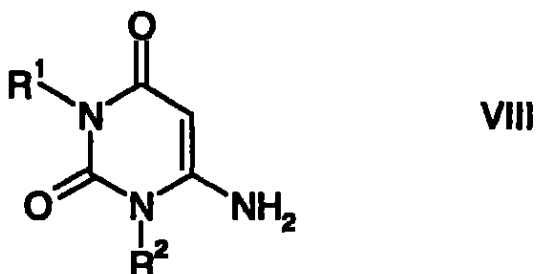


VII

donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente.

La reducción puede efectuarse con el uso procedimientos conocidos, por ejemplo, al tratar el compuesto de la fórmula VII con un agente reductor en un solvente orgánico o acuoso. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, o más convenientemente, a temperatura elevada. Los agentes reductores preferidos son sales de ditionita de metal alcalino en un medio acuoso o hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble. El tratamiento con ditionita de sodio en solución acuosa a 80-90°C es particularmente preferido.

Los compuestos de la fórmula VII puede prepararse al convertir en un compuesto nitroso un compuesto de la fórmula



donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente, por ejemplo con un agente que convierte en un compuesto nitroso orgánico o inorgánico en un solvente orgánico o acuoso o una mezcla orgánico-acuoso. El proceso de conversión en compuesto nitroso puede efectuarse con el uso procedimientos conocidos a temperatura sub-ambiente, ambiente o elevada, preferiblemente con un nitrato de metal alcalino tal como nitrato de sodio en presencia de un ácido tal como ácido acético a temperatura sub-ambiente o ambiente, preferiblemente en un solvente de mezcla alcohólico-acuoso tal como etanol acuoso.

Los compuestos de la fórmula VIII pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



donde R^2 es como se define anteriormente con una base inorgánica u orgánica para efectuar la ciclización, seguido, donde R^1 es un grupo alquilo opcionalmente substituido, por la reacción con un agente alquilante. La reacción de ciclización puede efectuarse con el uso de procedimientos convencionales. Está se lleva a cabo convenientemente en un solvente acuoso, orgánico o una mezcla orgánica-acuoso. La reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o, más convenientemente a temperatura elevada. La base es preferiblemente

10

son hidróxidos de metal alcalino en solventes alcohólicos acuosos, especialmente etanol acuoso.

Los compuestos de la fórmula IX pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5

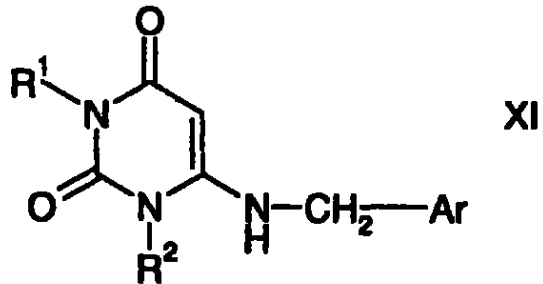


con ácido cianoacético o un derivado que forma una amida del mismo, tal como un éster o haluro ácido del mismo, preferiblemente el ácido o su éster etil. La reacción puede efectuarse con el uso de procedimientos conocidos, como por ejemplo en un solvente orgánico, preferiblemente un anhídrido tal como anhídrido acético. La temperatura de reacción puede ser temperatura ambiente o, más convenientemente, temperatura elevada, por ejemplo, 65 hasta 70°C.

Los compuestos de la fórmula X pueden prepararse con el uso de procedimientos convencionales, por ejemplo a partir de un isocianato R^2NCO por la reacción con un amoníaco gaseoso o acuoso, o a partir de una amina R^2NH_2 por la reacción con un clorato de metal, por ejemplo como se describe posteriormente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula VIII donde R^1 es alquilo opcionalmente substituido por hidroxil, alcoxi o alquiltio y R^2 es como se define anteriormente diferente al hidrógeno, pueden prepararse por hidrogenólisis del compuesto de la fórmula

25

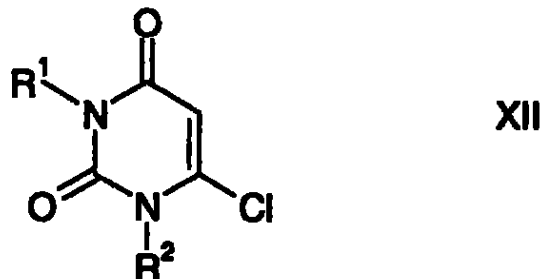


5

donde R^1 es alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi o alquiltio, R^2 es como se define anteriormente diferente a hidrógeno y Ar es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos alcoxi C_1 -
 10 C_4 , preferiblemente metoxi. La hidrogenólisis puede llevarse a cabo de manera conocida, por ejemplo, por tratamiento con un hidrógeno o una fuente de hidrógeno y un catalizador de metal tal como platino o, preferiblemente, catalizador de paladio. La reacción puede llevarse a
 15 cabo en un solvente orgánico. La temperatura de reacción puede ser ambiente o elevada. Preferiblemente la hidrogenólisis se efectúa con el uso de negro de paladio en ácido fórmico, por ejemplo, como se describe posteriormente en los ejemplos.

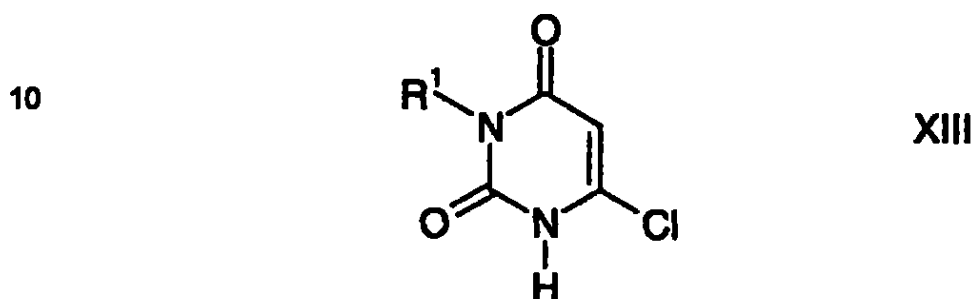
Los compuestos de la fórmula XI pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20



donde R^1 y R^2 son como se define anteriormente por la fórmula XI, con un compuesto de la fórmula $ArCH_2NH_2$ donde Ar es como se define anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo de una manera conocida, por ejemplo, en un solvente orgánico, preferiblemente un alcohol tal como n-butanol, a temperatura ambiente o elevada, o
5 análogamente como se describe posteriormente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula XII pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



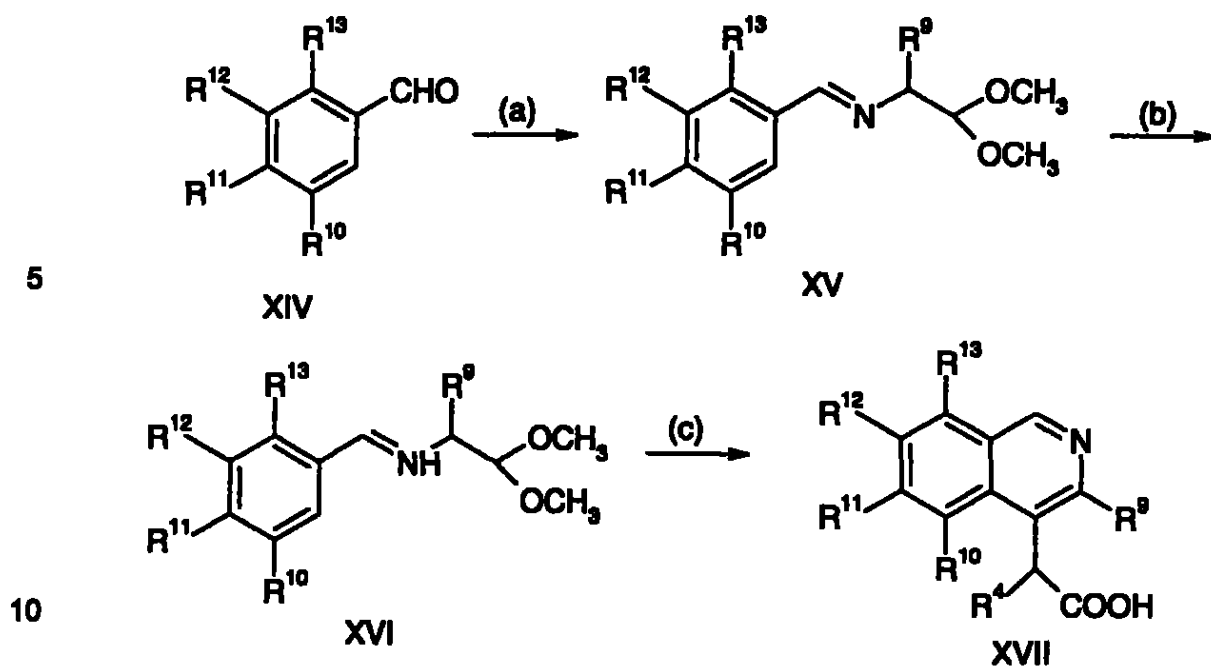
donde R^1 es como se define anteriormente por la fórmula XI, con un
15 compuesto de la fórmula R^2X en donde R^2 es como se define anteriormente por la fórmula XI, y X es halógeno o hidroxilo, en donde X es hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de reactivos activantes, preferiblemente un azodicarboxilato tal como di-t-butil azodicarboxilato junto con triarilfosfina tal como difenilpiridilfosfina. La
20 reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, preferiblemente éter tal como dioxano. La temperatura de reacción puede ser temperatura sub-ambiente o, preferiblemente, ambiente o elevada. La reacción puede llevarse a cabo con el uso el procedimiento de Mitsunobu, Synthesis 1981, 1, o análogamente como se describe

posteriormente en los ejemplos. Los compuestos de la fórmula XIII se conocen o pueden prepararse por procedimientos conocidos.

Los compuestos de la fórmula VI pueden prepararse, por ejemplo, (i) a partir de benzaldehído o un benzaldehído sustituido con el uso del procedimiento de Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467 o (ii) a partir de 1,2-dihidroisoquinolina N-protegida, opcionalmente sustituida, por la reacción con un ácido 2-oxo-carboxílico con el uso del procedimiento de Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467, seguido opcionalmente por la conversión del ácido carboxílico resultante en un éster metil y después la sal de metal alcalino con el uso del procedimiento de J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Wiley, New York, 1992, páginas 393 y 378 o (iii) a partir de una quinolina o isoquinolina opcionalmente sustituida por la reacción con un agente reductor de hidruro seguido por un éster 2-oxo-carboxílico con el uso del procedimiento de Minter et al, J. Org. Chem. 1988, 53, 2653 o (iv) al introducir sustituyentes en el anillo que contiene N de un ácido de la fórmula VI, con el uso de los procedimientos de Janin y Biagani, Tetrahedron 1993, 39, 10305, o Ford et al, J. Med. Chem, 1985, 28, 164.

20 Ciertos compuestos preferidos de la fórmula VI pueden prepararse por

(i) la secuencia de reacción



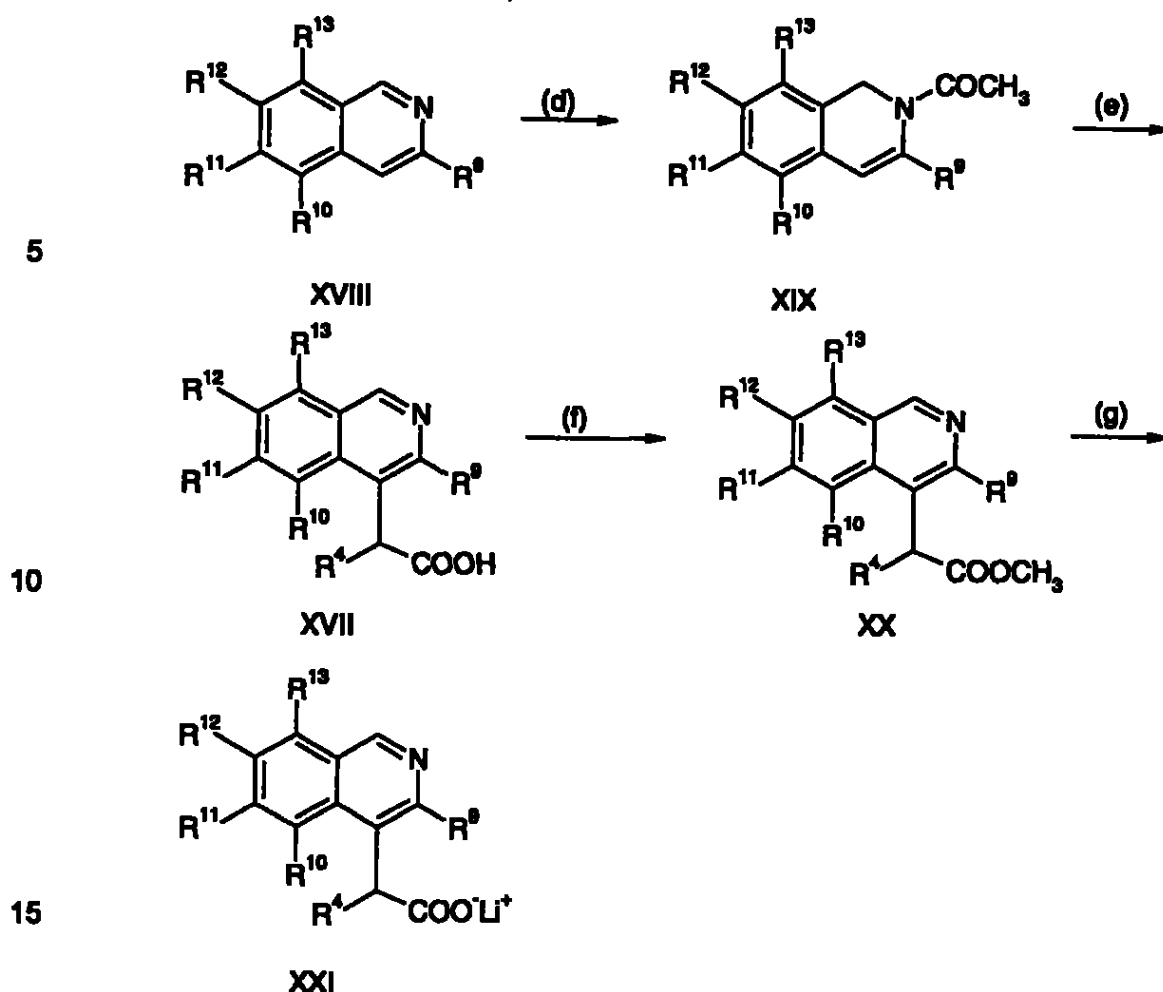
donde R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente. Las etapas (a) hasta (c) pueden llevarse a cabo de manera conocida, por ejemplo, con el uso del procedimiento de Dyke et al, Tetrahedron

15 1968, 24, 1467, o análogamente como se describe posteriormente en los ejemplos;

(II) la secuencia de reacción

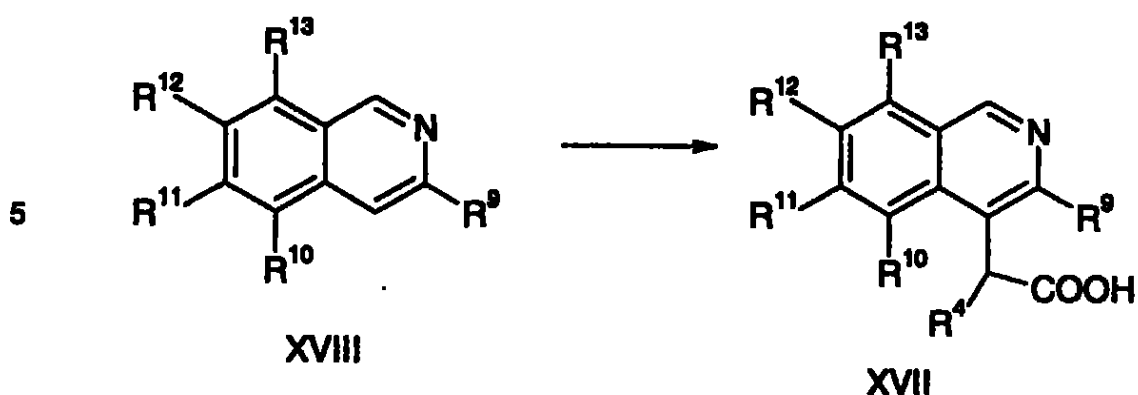
20

25



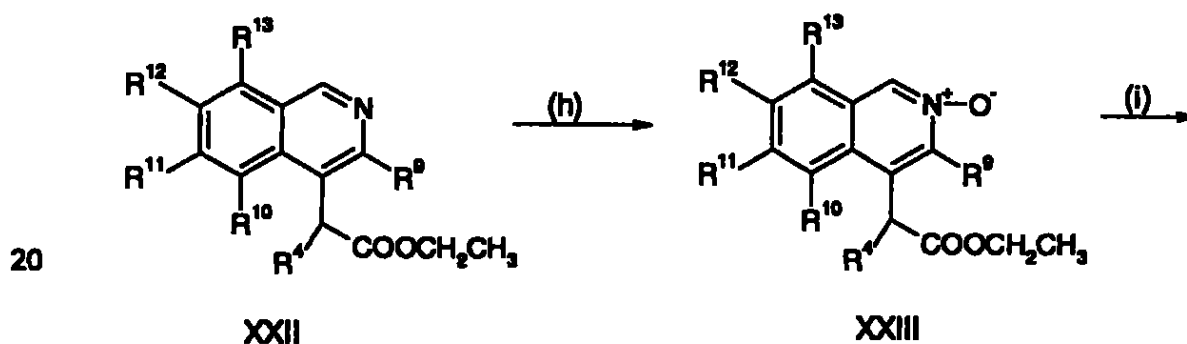
donde R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente. Las etapas (d) hasta (g) pueden llevarse a cabo de manera conocida, por ejemplo, la etapa (d) con el uso del procedimiento de Katayama et al, Chem. Pharm. Bull, 1980, 28, 2226, la etapa (e) con el uso del procedimiento de Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467 y las etapas (f) y (g) con el uso del procedimiento de J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Wiley, New York, 1992, páginas 393 y 378, o análogamente como se describe posteriormente en los ejemplos;

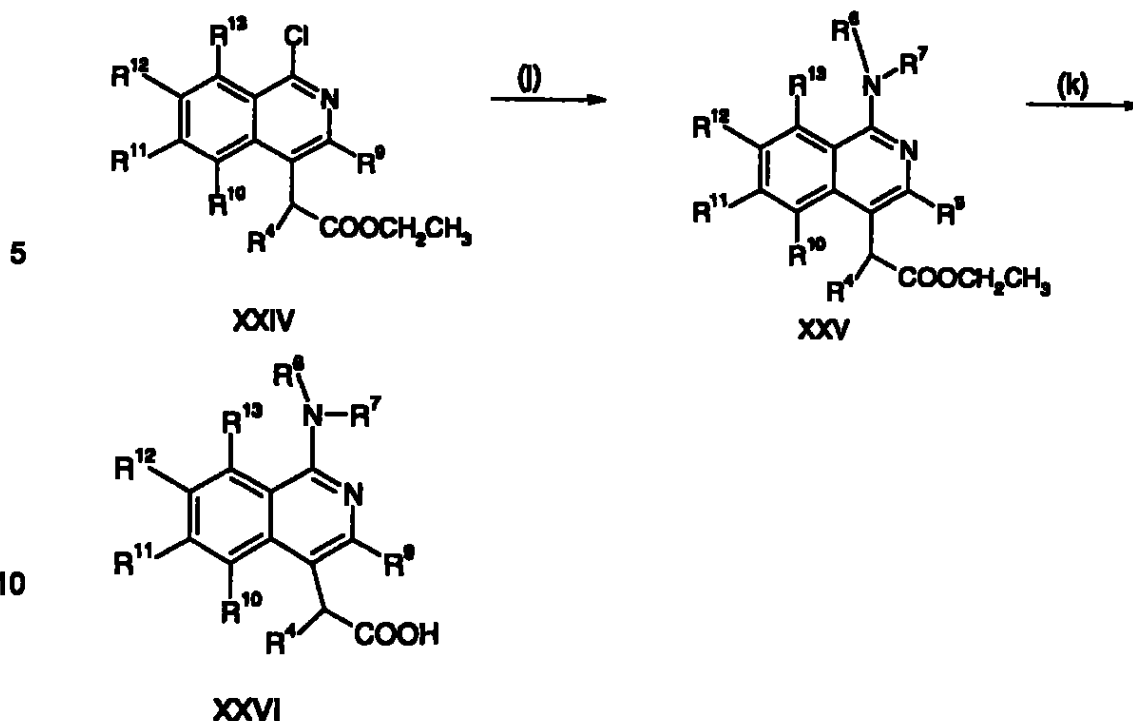
(iii) la reacción



por ejemplo, por el tratamiento del XVIII con un agente reductor de
 10 hidruro, seguido por un éster 2-oxo-carboxílico, usando el
 procedimiento de Minter et al, J. Org. Chem. 1988, 53, 2653, o
 análogamente como se describe posteriormente en los ejemplos;

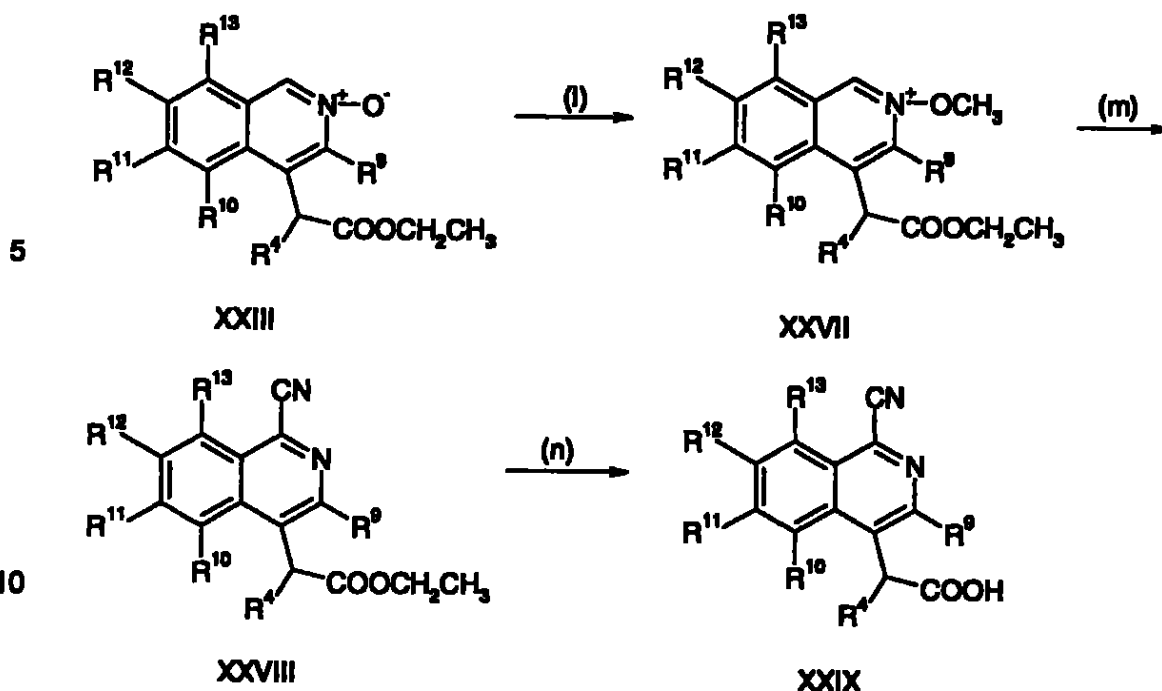
(iv) para la preparación de los compuestos de la fórmula VI la cual R⁶
 es un grupo 4-Isoquinolinilo sustituido en la posición 1, la secuencia
 15 de reacción





donde R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define
 15 anteriormente. Las etapas (h) hasta (k) pueden llevarse a cabo de
 manera conocida, por ejemplo, las etapas (h) hasta (j) con el uso del
 procedimiento de Janin and Biagni, Tetrahedron, 1993, 39, 10305 y la
 etapa (k) usando el procedimiento de J. March, Advanced Organic
 Chemistry, 4th Edition, New York, 1992, página 378 o análogamente
 20 como se describe posteriormente en los ejemplos;

(v) para la preparación de los compuestos de la fórmula VI en la cual
 R^6 es un grupo isoquinolinilo de la fórmula III en la cual R^8 es ciano, la
 secuencia de reacción

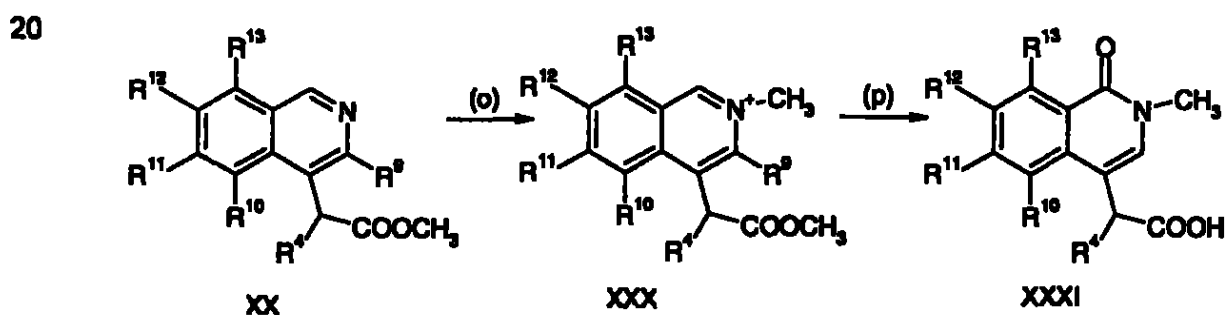


donde R^4 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente.

Las Etapas (I) hasta (n) pueden llevarse a cabo de manera conocida,

15 por ejemplo las etapas (I) y (M) con el uso del procedimiento de Ford et al, J. Med. Chem., 1985, 28, 164 y etapa (n) con el uso del procedimiento de J. March, op.cit., página 387;

(vi) para la preparación de los compuestos de la fórmula VI en la cual R^6 es un grupo oxodihidroisoquinolinillo, la secuencia de reacción

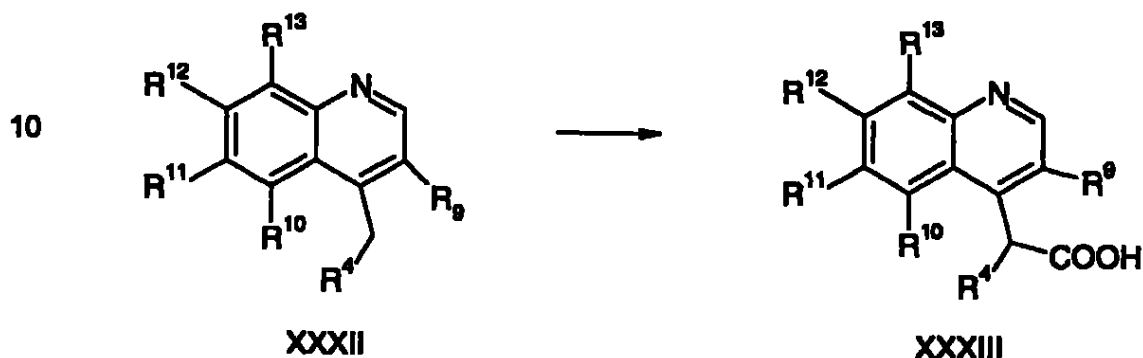


25

donde R^4 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente. Las etapas (o) y (p) pueden llevarse a cabo de manera conocida, por ejemplo, usando el procedimiento de Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1988, 321, 767, o análogamente como se describe

5 posteriormente en los ejemplos;

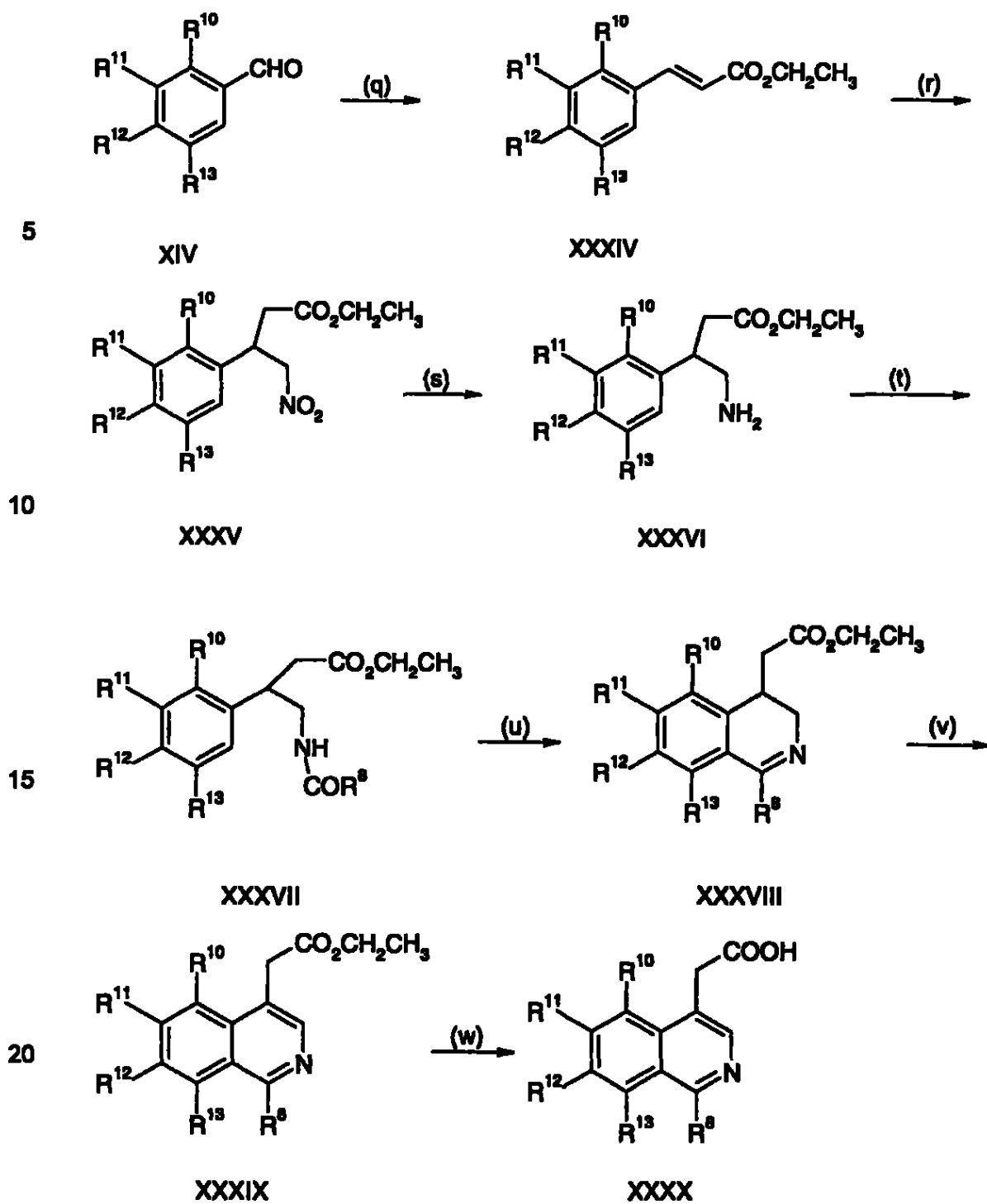
(vii) para la preparación de compuestos de la fórmula VI donde R^5 es un grupo quinolinilo, la reacción



15 donde R^4 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente, que puede llevarse a cabo de manera conocida, por ejemplo, por el tratamiento con una base fuerte, preferiblemente un dialquilamida de metal alcalino tal como diisopropilamida de litio, seguido por el tratamiento con dióxido de carbono, por ejemplo, con el uso del

20 procedimiento que usa Brown y Curless, Tetrahedron Lett., 1986, 27, 6005, o análogamente como se define posteriormente en los ejemplos.

(viii) para la preparación de los compuestos de la fórmula VI donde R^5 es un grupo 4-isoquinolinilo,



donde R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente. Las
 25 etapas (q) hasta (w) pueden llevarse a cabo de manera conocida; por

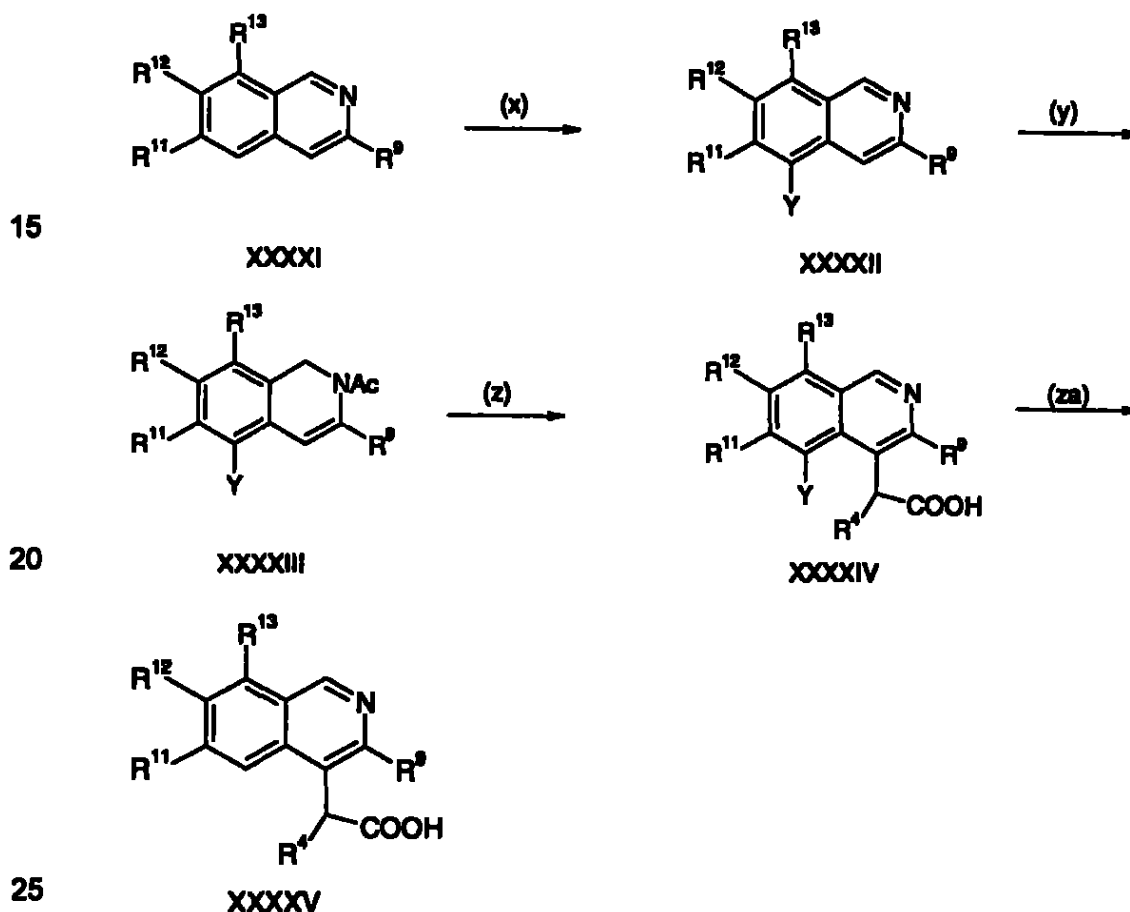
ejemplo, la etapa (q) por el tratamiento con un carboxietiltriarylfosfonio ilido, preferiblemente carboxietiltrifenilfosfonio ilido en un solvente orgánico, preferiblemente un éter o hidrocarburo, especialmente tolueno, a temperatura sub-ambiente, elevada o, preferiblemente, ambiente; la etapa (r) por el tratamiento con nitrometano en presencia de una base inorgánica o, preferiblemente, amina, especialmente tetrametilguanidina, por ejemplo en presencia de un solvente o, preferiblemente, en ausencia de un solvente, a temperatura sub-ambiente, ambiente o, preferiblemente, elevada, por ejemplo, 60-80°C; la etapa (s) por el tratamiento con un agente reductor, preferiblemente una sal de estaño (II), especialmente hidrato de cloruro de estaño (II), en un solvente acuoso o, preferiblemente, orgánico, preferiblemente un alcohol tal como etanol, a temperatura sub-ambiente, ambiente o, preferiblemente, elevada, por ejemplo, bajo reflujo; la etapa (t) por el tratamiento con un haluro o anhídrido ácido, preferiblemente el cloruro ácido, del ácido R^aCOOH , a temperatura elevada o, preferiblemente, sub-ambiente o ambiente, por ejemplo, 0°C hasta temperatura ambiente, en un solvente acuoso o, preferiblemente, orgánico, especialmente un solvente clorado tal como diclorometano, preferiblemente en presencia de una base, especialmente una amina tal como trietilamina; etapa (u) por el tratamiento con un haluro de fósforo (V) u oxihaluro, preferiblemente pentacloruro de fósforo u oxicloruro de fósforo, preferiblemente en un solvente orgánico tal como hidrocarburo o nitrilo, especialmente acetonitrilo, preferiblemente a temperatura ambiente o, especialmente, elevada, por ejemplo, bajo

reflujo; etapa (v) por el tratamiento con un metal noble, preferiblemente paladio, catalizador, preferiblemente en un solvente orgánico, especialmente un hidrocarburo tal como decalina, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo, bajo reflujo; etapa

5 (w) por el tratamiento con un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido de litio o sodio, en un solvente orgánico, acuoso o mezcla orgánico-acuoso, preferiblemente THF-agua, a temperatura sub-ambiente, elevada o, preferiblemente, ambiente; los métodos específicos para las etapas (q) hasta (w) son como se

10 describe posteriormente en los ejemplos.

(ix) la secuencia de reacción



donde R^9 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se define anteriormente, Ac es un grupo acilo, e Y es halógeno. Las etapas (x) hasta (za) pueden efectuarse de manera conocida, por ejemplo, etapa (x) por la reacción con un agente de halogenación, por ejemplo, bromo o un N-halosuccinimida, preferiblemente N-clorosuccinimida, por ejemplo, como se describen en J. March, op. cit., página 531; etapa (y) por la reacción con un agente reductor, por ejemplo, hidruro de metal, en presencia de un agente acilante, por ejemplo, anhídrido acético, por ejemplo, como se describe en Katayama et al, op. cit; etapa (z) por la reacción con un ácido 2-oxocarboxílico, preferiblemente ácido glicoxílico, en presencia de un ácido mineral, por ejemplo, como se describe en Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467; y etapa (za) por el tratamiento con un agente reductor, por ejemplo, como se describe en J. March et al, op. cit, página 566; o análogamente como se describe posteriormente en los ejemplos.

Ciertos compuestos de la fórmula V son novedosos, incluyendo los intermediarios 1 hasta 10 como se describe posteriormente. Ciertos compuestos de la fórmula VI son novedosos, incluyendo los intermediarios 20 hasta 48 como se define posteriormente.

La variante de proceso (b) puede llevarse a cabo de manera conocida, por ejemplo al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I donde R^3 es hidrógeno con un agente alquilante apropiado, preferiblemente yoduro de alquilo o sulfato de dialquilo, tal como un compuesto de la fórmula R^3I o $(R^3)_2SO_4$ donde R^3 es alquilo C_1-C_4 . La

reacción puede conducirse en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo en un solvente acuoso, orgánico o de mezcla acuoso-orgánico. La alquilación puede llevarse a cabo a temperatura sub-ambiente o, más convenientemente, a temperatura ambiente o elevada. Las bases preferidas son carbonatos de metal alcalino. Los solvientes preferidos son solvientes apróticos bipolares orgánicos, especialmente N,N-dimetilformamida.

La variante de proceso (c) puede efectuarse con el uso de procedimientos de sulfonilación, por ejemplo, en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente una base orgánica terciaria tal como piridina. La temperatura de reacción puede ser temperatura sub-ambiente, ambiente, o preferiblemente, elevada. Los procedimientos preferidos son como se describe posteriormente en los ejemplos.

La variante de proceso (d) puede efectuarse con el uso de procedimientos conocidos, por ejemplo, al tratar un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es alquenilo con un agente hidroborante, seguido por un trabajo básico oxidante. La hidroboración puede llevarse a cabo a temperatura sub-ambiente o, más convenientemente, a temperatura ambiente o elevada. Los agentes hidroborantes preferidos son dialquil borano tales como 9-borabíciclo[2.2.0]nonano, que preferiblemente se hacen reaccionar bajo reflujo. El trabajo oxidante se conduce preferiblemente con un peróxido de hidrógeno y un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio. La temperatura del trabajo preferiblemente es de 40-60°C.

La variante de proceso (e) puede llevarse a cabo con el uso de procedimientos de esterificación convencionales, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I en donde en R² es hidroxí con un ácido carboxílico o haluro del mismo, preferiblemente un cloruro ácido, en presencia de un base orgánica o inorgánica, a temperatura sub-ambiente o, preferiblemente, a temperatura ambiente o elevada (por ejemplo 40-60°C). Las bases preferidas son bases terciarias orgánicas tales como piridina.

La variante de proceso (f) puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos para la conversión del acilamino en amino, por ejemplo, por el tratamiento con un ácido mineral tal como ácido sulfúrico o, preferiblemente, ácido clorhídrico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente de mezcla acuoso-orgánico tal como etanol acuoso. La temperatura de reacción convenientemente es temperatura ambiente o, preferiblemente, temperatura elevada, especialmente temperatura de reflujo.

La variante de proceso (g) puede efectuarse con el uso de métodos de desalquilación conocidos, por ejemplo, por la reacción con HBr o HI, usualmente a temperatura elevada, preferiblemente calentando con ácido bromhídrico concentrado, por ejemplo, como se describe posteriormente en los ejemplos.

La variante de proceso (h) puede efectuarse usando procedimientos de halogenación conocidos, por ejemplo, por la reacción con bromo o cloro en un solvente tal como ácido acético. La

reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente, por ejemplo, como se describe posteriormente en los ejemplos.

La variante de proceso (i) puede efectuarse usando procedimientos conocidos por la reacción Simmons Smith, por ejemplo, por la reacción con dietil zinc y cloroyodometano. La reacción se lleva a cabo usualmente en un solvente orgánico, preferiblemente halohidrocarburo. La reacción se lleva a cabo apropiadamente a temperatura ambiente, por ejemplo, como se describe posteriormente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre pueden convertirse en forma de sal, y viceversa, de manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal pueden obtenerse en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente usado para la cristallización. Los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal pueden recuperarse de las mezclas de reacción de manera convencional. Las mezclas de isómeros pueden separarse en isómeros individuales, por ejemplo, enantiómeros, de manera convencional, por ejemplo, por cristallización en fracciones.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, posteriormente referidos para ser alternativamente agentes de la invención, son útiles como farmacéuticos. En particular, estos son inhibidores de las guanosina-3',5'-monofosfato fosfodiesterasas cíclicas (cGMP PDEs), especialmente PDE5. Los agentes de la invención son inhibidores de PDE5 selectivos; en particular, estos exhiben una buena selectividad

para la inhibición de PDE5 con relación a la inhibición de otras fosfodiesterasas, particularmente PDE1 y PDE6, que indican un perfil de efecto lateral bajo.

Agentes adicionales de la invención tienen una duración apropiada de acción y muchos tienen un inicio rápido de acción. Las propiedades de inhibición de los agentes de la invención pueden demostrarse en el siguiente procedimiento de prueba:

Ensayo PDE5: Una solución de 10 mM del compuesto de prueba en DMSO, se diluyó 100 veces con DMSO al 20% v/v acuoso para dar una solución madre de 100 μ M, que se diluyó además con DMSO al 20% v/v acuoso para dar diez soluciones que tienen concentraciones desde 10 μ M hasta 0.00051 μ M. 10 μ L de cada una de estas soluciones se transfirió a un pozo seleccionado de una placa Optiplat microtitulada de 96 pozos (ex Packard). Para determinar el enlace total, 10 μ l de DMSO al 20% v/v acuoso se agregó a los otros pozos seleccionados. Para determinar el enlace no específico, una solución 10 mM de sildenafil en DMSO al 100% se diluyó 20 veces con DMSO al 20% v/v acuoso y 10 μ l de la solución resultante se agregaron a los pozos seleccionados adicionales de la placa Optiplat. A todos los pozos que contenían la solución del compuesto de prueba, DMSO acuoso o solución de sildenafil, se les agregó 80 μ l de la mezcla de ensayo, preparada al mezclar una solución amortiguadora de ensayo PDE (2 ml), una solución acuosa de albúmina de suero de bovino (BSA) que contiene 5mg BSA/ml (2 ml), una solución acuosa 75 μ M de sal de sodio cGMP (0.2 ml), 3H-cGMP (ex Amersham, 10 μ l) y agua destilada

(11.8 ml). (La solución amortiguadora de ensayo PDE se preparó al disolver base Tris (7.56g) en agua (800 ml), agregando $MgCl_2$ acuoso 1M (10.325 ml) y EDTA 0.5 M (4.25 ml), ajustando el pH hasta 7.5 con ácido clorhídrico 1N y haciendo hasta un 1 litro con agua). Una

5 solución de PDE5 humano, parcialmente purificado de plaquetas humanas (11 μ l, que contiene 0.017 unidades de PDE5 por ml, donde 1 unidad hidroliza 1.0 μ mol de 3',5'-cíclico GMP hasta 5'-GMP por minuto a pH 7.5 a 37°C), en Hepes 20mM, pH 7.4, cloruro de sodio 100mM, glicerol al 10% v/v, benzamldina 1mM y ditioterietol 2mM, se

10 diluyen 200 veces, con solución amortiguadora de enzima preparada al agregar EDTA 0.5M (2 ml) a una solución de base Tris (1.21g) en agua (800 ml), ajustando el pH hasta 7.5 con HCl 1N y haciendo 1 litro con agua. La solución PDE5 diluida (10 μ l) se agrega a todos los pozos que contienen el compuesto de prueba, DMSO acuoso o solución de

15 sildenafil. La placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora. 50 μ l de una suspensión de 500 mg de perlas SPA de silicato de itrio PDE (ex Amersham) en 28 ml de agua, se agrega a cada uno de los pozos y la placa se incuba durante 20 minutos adicionales y después se sella usando Top Sile-S (ex Packard) de conformidad con las

20 instrucciones del fabricante. Las escintilaciones resultantes se cuentan usando un contador Canberra Packard Top (1 minuto por pozo), como una medida de la extensión a la cual el enlace del PDE5 a las perlas se inhibe. La concentración del compuesto de prueba al cual el 50% de inhibición del PDE5 enlazado a las perlas ocurre (IC_{50}), se determina

25 que las curvas de concentración-inhibición de manera convencional.

Los compuestos de los ejemplos posteriores tienen valores IC_{50} del orden desde $0.0005\mu M$ hasta $10\mu M$ en el ensayo anterior. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 7, 10, 15, 35, 45, 49, 55, 60, 68 y 70 tienen valores IC_{50} de $0.007\mu M$, $0.01\mu M$, $0.006\mu M$, $0.010\mu M$, $0.002\mu M$, $0.0037\mu M$, $0.0055\mu M$, $0.0028\mu M$, $0.007\mu M$ y $0.009\mu M$ respectivamente en el ensayo anterior.

Con respecto a su inhibición del PDE5, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones que son mediadas por el PDE5. El tratamiento de conformidad con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

En consecuencia, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de disfunción sexual, incluyendo disfunción eréctil masculina y disfunción sexual femenina, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, obstrucción de la salida de la vesícula, incontinencia, angina estable, inestable y variable (Prinzmetal), hipertensión, hipertensión pulmonar, falla cardíaca congestiva, aterosclerosis, condiciones reducidas de abertura del vaso sanguíneo, por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal post-percutanea, enfermedad vascular periférica, bronquitis, asma, rinitis alérgica, glaucoma, tinnitus, enfermedades caracterizadas por trastornos de la movilidad de los intestinos, por ejemplo, síndrome del intestino irritable, pre-eclampsia, síndrome Kawasaki, tolerancia al nitrato, esclerosis múltiple, neuropatía diabética periférica, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, falla respiratoria aguda, soriasis, necrosis

de la piel, cáncer, metástasis, calvicie, esófago de cascanueces, fisura anal y vasoconstricción hipoxica.

Los agentes de la invención son de interés particular para usarse en el tratamiento de disfunción sexual, especialmente
5 disfunción eréctil masculina.

De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una condición medida por PDE5, por ejemplo, una condición mencionada anteriormente, particularmente disfunción sexual, especialmente disfunción eréctil
10 masculina, que comprende administrar al sujeto, particularmente un sujeto humano, que necesita del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de
15 una sal farmacéuticamente aceptable, para usarse en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por PDE5, por ejemplo una condición como se menciona anteriormente, particularmente disfunción sexual, especialmente disfunción eréctil masculina.

20 Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de una tableta, una cápsula, una solución o una suspensión; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, intracavernosamente, intramuscularmente o subcutáneamente; intranasalmente, por ejemplo
25 en la forma de un aerosol o dispersión acuosa; por inhalación, por

ejemplo como un aerosol, una dispersión acuosa nebulizada o un polvo seco; bucalmente o sublingualmente, por ejemplo en la forma de una tableta o pastilla; tópicamente a la piel, por ejemplo en la forma de una crema o pomada; o rectalmente, por ejemplo como un supositorio.

5 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de la fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales composiciones
10 pueden prepararse con el uso de excipientes y técnicas convencionales conocidas en la técnica médica. De esta manera, las formas de dosis orales pueden incluir tabletas y cápsulas. Las composiciones para inhalación pueden incluir aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco. Las
15 composiciones para la administración tópica a la piel pueden incluir cremas, pomadas o geles.

Los agentes de la invención pueden también usarse en combinación con otros inhibidores de PDE5 o con otros agentes terapéutico apropiados para el tratamiento de disfunción sexual,
20 particularmente disfunción eréctil masculina, por ejemplo antagonistas del receptor α adrenérgico tales como metansulfona de fentolamina, agonistas D2 de dopamina tales como apomorfina o donadores NO tales como L-arginina. Un agente de la invención puede mezclarse con el agente co-terapéutico en una composición

farmacéutica o puede administrarse de manera separada, antes, simultáneamente con o después del agente co-terapéutico.

Esta invención se ilustra por los siguientes ejemplos.

Los Intermediarios de la fórmula V se preparan como

5 sigue:

Intermediario 1

Se agregó metalilamina (211g, 2.97mol) a una solución de ácido clorhídrico concentrado (250ml) en agua (1.9l), seguido por la
10 adición en porciones de cloruro de potasio (240g, 2.97mol). La reacción se calentó después durante 2 horas a 80°C, antes de enfriar y evaporar para proporcionar la (2-metil-6H)-uracil (244.5g), p.f. 114-115°C. La urea (268g, 2.35mol) se agregó a una solución de ácido cloroacético (220g, 2.59mol) en anhídrido acético (536ml), y la
15 reacción se calentó a 70°C durante 1 hora, se enfrió hasta 0°C y se diluyó con éter. El sólido resultante se colectó por filtración, se lavó con éter, se suspendió en agua (2.2l) y se calentó hasta 75°C. Se agregó después en porciones una solución de hidróxido de sodio acuoso 2M durante 30 minutos para mantener el pH entre 8 y 9.5. La
20 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con ácido acético (12ml), se enfrió además hasta 10°C y el sólido resultante se colectó por filtración, se lavó con agua fría y se secó para proporcionar la 6-amino-1-(2-metilo-6H)-1H-pirimidina-2,4-diona, p.f. 267-269°C. Se agregó el uracil (253g, 1.40mol) a una solución de hidróxido de sodio
25 (123g, 3.07mol) en agua (2.5l) y se permitió que fuera exotérmica,

después enfriada hasta 20°C. Se agregó en porciones sulfato de dimetilo (196ml, 2.06mol) durante 1 hora. Después de reposar durante la noche, la reacción se enfrió hasta 5°C y el sólido se colectó por filtración para dar 6-amino-3-metil-1-(2-metil-alil)-1H-pirimidin-2,4-diona, p.f. 162-163°C. El metiluracilo (165g, 0.85mol) se suspendió en agua (1.55l) y ácido clorhídrico concentrado (72ml). Se agregó en porciones después una solución de nitrato de sodio (58.4g, 0.85mol) en agua (117ml) durante 30 minutos, y la reacción se agitó a 20°C durante 3 horas. El sólido se colectó por filtración, se lavó sucesivamente con agua, metanol y éter para proporcionar la 6-amino-3-metil-1-(2-metil-alil)-5-nitroso-1H-pirimidina-2,4-diona, p.f. 213°C (dec). El nitrosouracilo (190g, 0.85mol) se suspendió en agua (950ml), se calentó hasta 85°C y se agregó en porciones ditionato de sodio (85%, 347.2g, 1.69mol). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se colectó por filtración para proporcionar 5,6-diamino-3-metil-1-(2-metil-alil)-1H-pirimidina-2,4-diona, p.f. 152-153°C.

Intermediario 2

Usando el procedimiento general para el Intermediario 1, la (3-nitrobencil)-urea [J. Med. Chem. 1996, 39, 1924] se convierte a la 6-amino-3-metil-1-(3-nitro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona, [M-H]⁻ 275. Una suspensión de este compuesto (4.88g, 17.7mmol) y Pd/C al 10% (0.484g) en etanol (200ml), se hidrogenó a una atmósfera durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se evaporó para dar la sal del ácido 6-amino-1-(3-amino-bencil)-3-

metil-1H-pirimidina-2,4-diona acético [M-H]⁻ 245. Se agregó anhídrido acético (1.85ml, 19.57mmol) a una suspensión enfriada (0°C) de la sal del ácido 6-amino-1-(3-amino-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona acético (5.01g, 16.35mmol) en piridina (50ml). La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas y el solvente se evaporó. El residuo se trituró con agua y el sólido se colectó por filtración y se secó para proporcionar la N-[3-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-fenil]-acetamida, ¹H RMN (400MHz, DMSO): δ: 2.00 (s 3H), 3.09 (s 3H), 4.72 (s 1H), 5.02 (s 2H), 6.75 (s 2H), 6.88 (d J 6 1H), 7.25 (t J 6 1H), 7.30 (s 1H), 7.55 (d J 6 1H). Usando el procedimiento general para el Intermediario 1, este compuesto se convierte en la N-[3-(5,6-diamino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-fenil]-acetamida [MH]⁺ 304.

15 Intermediario 3

Usando el procedimiento general para el intermediario 1, la (4-nitro-bencil)-urea [J. Med. Chem. 1996, 39, 1924] se convierte en la 6-amino-3-metil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona, [MH]⁺ 277. Una solución de cloruro de calcio (4.94g, 45mmol) en agua (100ml) se agregó a la solución de la 6-amino-3-metil-1-(4-nitro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (19.08g, 69.0mmol) en ácido acético (300ml). Se agregó en porciones después polvo de zinc (58.8g, 900mmol) con enfriado externo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se filtró a través de un tapón de celite y se lavó sucesivamente con etanol y ácido acético. La evaporación del filtrado

combinado y los lavados proporciona la sal del ácido 6-amino-1-(4-amino-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona acético, $[M-3H]^+$ 243. Se agregó anhídrido acético (7.2ml, 76.0mmol) a una suspensión enfriada (0°C) de la sal del ácido 6-amino-1-(4-amino-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona acético (17.0g, 69.0mmol) en piridina (260ml). La mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas y el solvente se evaporó. El residuo se trituro con agua y el sólido se colectó por filtración y se secó para proporcionar la N-[4-(6-amino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-fenil]-acetamida, $[MH]^+$ 289. Usando el procedimiento general para el Intermediario 1, este compuesto se convierte en la N-[4-(5,6-diamino-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetilo)-fenil]-acetamida, $[MH]^+$ 304.

15 Intermediario 4

Una mezcla espesa enfriada (0°C) de 6-clorometiluracilo (2.0g, 12 mmol) en THF/dioxano (1:1, 16 ml) se le agregó 2-pirildifenilfosfina (3.60g, 13.7mmol) y ciclobutanmetanol (1.3ml, 13.8mmol), seguido por di-t-butiloazodicarboxilato (3.15g, 13.7mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente se trató con HCl 4M en dioxano (15ml) y se evaporó. El residuo se tomó en diclorometano, se lavó con HCl 3.5 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (100:1 diclorometano- elución de metanol) para proporcionar la 6-cloro-1-ciclobutilometil-3-metil-1H-pirimidina-2,4-

diona, ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.0 (m 6H), 2.60 (m 1H), 3.20 (s 3H), 4.00 (d J 7 2H), 5.78 (s 1H), que se disolvió en n-butanol (50ml). Se agregó veratrilamina (4ml, 26.5mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas. El solvente se evaporó y el
5 residuo se tomó en diclorometano, se lavó con HCl acuoso 1M, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (elución 50:1 diclorometano-metanol) para proporcionar la 1-ciclobutilometil-6-(3,4-dimetoxi-bencilamino)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona, ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.60-1.80 (m
10 4H), 1.80-2.00 (m 2H), 2.50 (m 1H), 3.21 (s 3H), 3.80 (s 6H), 3.85 (d J 7 2H), 4.11 (d J 5 1H), 4.25 (m 1H), 4.84 (s 1H), 6.74 (s 1H), 6.80 (s 2H), que se disolvió en ácido fórmico (50ml) y se agregó negro de Pd (0.26g). La reacción se calentó a 40°C durante 21 horas, se filtró a través de celite, se evaporó y se purificó por CLAR preparativa para
15 proporcionar 6-amino-1-ciclobutilometil-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona, M^+ 209, que se convirtió usando el procedimiento general para el Intermediario 1 en la 5,6-diamino-1-ciclobutilometil-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona, tiempo de retención CLAR 0.17 minutos (gradiente 30-95% acetonitrilo agua en 4 minutos).

20

Intermediario 5

La 5,6-diamino-3-metil-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-pirimidin-2,4-diona, p.f. 115-116°C, se preparó de (tetrahydro-furan-2-ilmetil)-urea (Collect. Czech. Chem. Commun. 1972, 37, 2786) usando
25 el procedimiento general para Intermediario 1.

Intermediario 6

La 5,6-Diamino-3-metil-1-(2-metil-butil)-1H-pirimidina-2,4-diona, p.f. 163-165°C, se preparó usando el procedimiento general para Intermediario 1.

5

Intermediario 7

La 5,6-diamino-1-hexil-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona, se preparó a partir de la 6-amino-1-hexil-1H-pirimidina-2,4-diona (J. Med. Chem. 1993, 36, 1465) usando el procedimiento general para el Intermediario 1, tiempo de retención CLAR (gradiente 0-95% de acetonitrilo agua durante 8 minutos) 6.01 minutos.

10

Intermediario 8

La 5,6-diamino-1-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona, [M-H]⁻ 305, se preparó a partir de la (3,4-dimetoxi-bencil)-urea (Farmaco, Ed. Sci. 1977, 32, 813) usando el procedimiento general para el Intermediario 1.

15

Intermediario 9

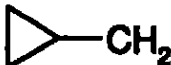
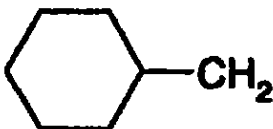
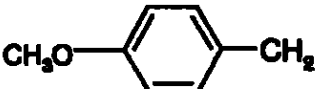
La 5,6-diamino-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona, p.f. 183-186°C, se preparó usando el procedimiento general para el Intermediario 1.

20

Intermediario 10

La 5,6-Diamino-1-(2,4-dicloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona, se preparó usando el procedimiento general para el Intermediario 1, ^1H RMN (400MHz DMSO- d_6) δ 3.16 (s 3H), 5.05 (s 2H), 6.18 (s 2H), 6.82 (d J 9 1H), 7.38 (d; 9 1H), 7.62 (s 1H).

Otros Intermediarios de la fórmula V se preparan de conformidad con las referencias de la literatura como se indica a continuación:

10	No.	R^1	R^2	Referencia
	11	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	(1)
	12	H	CH_3	(2)
	13	CH_3	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	(3)
	14	CH_3		(1)
15				
	15	CH_3	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	(1)
	16	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}$ H_2	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	(1)
	17	CH_3		(1)
20				
	18	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	(2)
	19	CH_3		(4)

25

Referencias:

- (1) Eur.J.Med.Chem. 1990, 25, 653
(2) J.Med.Chem. 1996, 39, 2
(3) FR 2 531 085
5 (4) Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther. 1974, 9, 313

Los Intermediarios de fórmula VI se preparan como sigue:

Intermediario 20

- 10 Una mezcla del éster metil del ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenilo)-5-nitro-pentanóico [J. Med. Chem, 1989, 32, 1450] (0.50g, 1.68mmol) y dihidrato de cloro estaño (II) (1.90g, 8.4mmol) en etanol (10ml) se calentó hasta reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El producto crudo se toma en diclorometano
15 (15ml), se enfrió hasta 0°C y se agregó trietilamina (5ml), seguido por cloruro 3,5-dimetoxibenzoilo (0.404g, 2.02mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó, se tomó en acetato de etilo y se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación y la purificación por cromatografía de columna
20 instantánea (elución 1:1 hexano-acetato de etilo) proporcionó el etil éster del ácido 4-(3,5-dimetoxi-benzollamino)-3-(3,4-dimetoxi-fenilo)-butírico, [MH]⁺ 432. Este Intermediario (0.200g, 0.46mmol) se tomó en acetonitrilo (8ml) y se agregó oxiclорuro de fósforo (0.211g, 1.38mmol), antes de calentar a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación
25 del solvente, el residuo se tomó en acetato de etilo, se lavó con

carbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el éter etil del ácido [1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-4-il]-acético, [MH]⁺ 414. Este intermediario (0.50g, 1.21mmol) se disolvió en decalina (10ml) y se
5 agregó Pd/C al 10% (50 mg). La reacción se calentó a 190°C durante 2.5 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Después de la filtración a través de celite el filtrado combinado y los lavados se evaporaron para proporcionar el éster etil del ácido [1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético,
10 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.18 (t J 7 3H), 3.78 (s 6H), 3.80 (s 3H), 3.90 (s 2H), 3.99 (s 3H), 4.10 (q J 7 2H), 6.50 (d J 0.5 1H), 6.75 (d J 0.5 2H), 7.20 (s 1H), 7.36 (s 1H), 8.40 (s 1H). Este intermediario (0.30g, 0.73mmol) se disolvió en metanol (10ml), se agregó hidróxido de litio acuoso 1 M (0.80ml, 0.80mmol), y la reacción se agitó durante
15 la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del metanol, el pH de la solución restante se ajustó a 7 con HCl acuoso 1M, y el sólido resultante se colectó por filtración y se secó para proporcionar el ácido [1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético.

20

Intermediario 21

Una mezcla de 3-isopropoxi-4-metoxi-benzaldehído (3.9g, 20mmol) y (etoxycarbonilmetilén)trifenilfosforano (6.96g, 20mmol) en tolueno (100 ml), se calentó hasta reflujo durante 2 horas, se enfrió a
25 temperatura ambiente y se evaporó. El producto crudo se tomó en

diclorometano y se eluyó a través de una almohadilla de sílice para proporcionar el éster etil del ácido (E)-3-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-acrílico, CCD R_f 0.70 (1:1 hexano-acetato de etilo). Este intermediario se disolvió en nitrometano (10ml), se agregó 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.5ml) y la reacción se calentó hasta 70°C durante 36 horas. El solvente se evaporó, el residuo se tomó en acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 2N, agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio y evaporar, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (4:1 hexano-acetato de etilo) para proporcionar el éster etil del ácido 3-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil)-4-nitro-butírico, ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.20 (t J 7 3H), 1.38 (d J 7 6H), 2.75 (d J 6 2H), 3.90 (m 1H), 4.10 (m 2H), 4.48-4.78 (m 3H), 6.75-6.86 (m 3H). Este intermedio se convirtió en el ácido [1-(3,5-diisopropoxi-fenil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-il]-acético con el uso del procedimiento general para el Intermediario 20. Se caracterizó como el éster etil, [MH]⁺ 496.

Intermediario 22

Una solución del 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído (3.6g, 20mmol) en etanol (15ml) se agregó a 2,2-dimetoxietilamina (21mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó borohidruro de sodio (0.794g, 21mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el etanol por evaporación y se agregó agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. Los extractos orgánicos

se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar la (2,2-dimetoxi-etil)-(3-etoxi-4-metoxi-bencil)-amina, $[MH]^+$ 270. El intermediario (2.70g, 10mmol) se suspendió en HCl 6N (50ml), se agregó ácido glioxílico (0.88g, 12mmol) y la mezcla se calentó durante 1 hora a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó metanol (30 ml) y la mezcla se filtró y se caracterizó como el éter metil M^+ 276. El filtrado se trató con hidróxido de litio (10mmol) en THF-metanol-agua durante la noche. Después de la evaporación de los solventes, el producto crudo se dividió en agua y diclorometano. La fase acuosa se lavó con diclorometano y se evaporó hasta secarse para proporcionar la sal de litio del ácido (7-etoxi-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético que se usó para la formación de xantina sin caracterización adicional.

15 Intermediario 23

Una solución del éster etil del ácido (6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético (Tetrahedron 1973, 29, 3881) (1.668g, 6.07mmol) en cloroformo (20ml), se trató en porciones con ácido m-cloroperoxibenzóico (1.153g, 6.67mmol) durante 5 horas. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar el éster etil del ácido (6,7-dimetoxi-2-oxi-isoquinolin-4-il)-acético (1.71g, 96%). El producto completo se disolvió en cloroformo (30 ml), se agregó a $POCl_3$ (3ml, 32.3mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la evaporación, se agregó diclorometano y agua con hielo y la

mezcla se hizo básica con amoníaco acuoso. La fase acuosa se extrajo además con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar el éster etil del ácido (1-cloro-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético. El derivado de cloro éster (0.50g, 1.6mmol) se suspendió en hidróxido de sodio 2M (15ml). Se agregó etanol (5ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el solvente se evaporó. El ajuste hasta un pH 2 con ácido clorhídrico concentrado proporcionó un sólido que se colectó por filtración y se secó para proporcionar el ácido (1-cloro-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ: 3.92 (s 3H), 3.96 (s 3H), 4.02 (s 2H), 7.31 (s 1H), 7.44 (s 1H), 8.04 (s 1H).

Intermediario 24

La (2,2-dimetoxi-etil)-(3-metoxi-bencil)-amina (Tetrahedron, 1973, 29, 3881) se trató con ácido pirúvico de conformidad con el procedimiento general para el Intermediario 22 para proporcionar la sal de clorohidrato del ácido 2-(7-metoxi-isoquinolin-4-il)-propiónico, p.f. 174-176°C. El tratamiento con gas HCl en etanol proporcionó el correspondiente clorohidrato del éster etil, p.f. 190-192°C, que después reaccionó secuencialmente con ácido m-cloroperoxibenzóico y oxiclورو de fósforo como se describe por el Intermediario 23 para proporcionar el éster etil del ácido 2-(1-cloro-7-metoxi-isoquinolin-4-il)-propiónico, p.f. 126-128°C. Este intermediario (47g, 0.16mol) se disolvió en etanol (400ml) y se agregó hidróxido de

sodio 2N (150ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora, antes de la evaporación del solvente. La cristalización a partir de acetona proporcionó el ácido 2-(1-cloro-7-metoxi-isoquinolin-4-il)-propiónico, p.f. 167-168°C.

5

Intermediario 25

Se agregó sulfato de dimetilo (12.7ml, 0.01mol) en porciones al éster etil del ácido 2-(7-metoxi-2-oxi-isoquinolin-4-il)-propiónico (28g, 0.01mol) con un exotérmico hasta 100°C. La reacción se mantiene a esta temperatura durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se disolvió en agua (50ml). Se agregó una solución de cianuro de sodio (15g, 0.31mol) en agua (90ml) durante 30 minutos con enfriado externo, y la reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se extrajo con cloroformo, los extractos de cloroformo se lavaron con extracto de bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La cristalización a partir de HCl etanólico-éter 3 N proporcionó el clorohidrato del éster etil del ácido 2-(1-ciano-7-metoxi-isoquinolin-4-il)-propiónico, p.f. 89-98°C. Este compuesto se convirtió de manera hidrolizada al ácido como se describe por el intermediario 22 y se usó directamente crudo para la formación de xantina.

10
15
20

Intermediario 26

Se agregó una solución de trietilborohidrato de sodio (THF 1M, 12.7ml, 12.7mmol) a una solución de isoquinolina (1.64g, 12.7 mmol) en THF (25ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente
5 durante 1 hora, antes de la adición gota a gota de una solución de glioxalato de etilo (1.43g, 13.9mmol) en tolueno (calentada previamente a 110°C durante 1.5 horas). Después de 4 horas adicionales a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0°C y se agregó hidróxido de sodio (solución acuosa 0.5M, 25.4 ml) seguido por
10 peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30%, 12.7 ml), seguido por una agitación durante 2 horas. La reacción se hizo ácida con HCl 1 N, se lavó con acetato de etilo tres veces, la fase acuosa se redujo en volumen por evaporación y se refrigeró durante la noche. El precipitado resultante se colectó por filtración y se secó para
15 proporcionar la sal de clorohidrato de ácido isoquinolin-4-il-acético, MH⁺ 188.

Intermediario 27

Se agregó un exceso de morfolina a una suspensión del
20 éster etil del ácido (1-cloro-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético (0.200g, 0.65mmol) en tolueno (1ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo hasta que el material de partida se consumió. Después de la evaporación, el residuo se dividió entre agua y diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para
25 proporcionar el éster etil del ácido (6,7-dimetoxi-1-morfolin-4-il-

isoquinolin-4-il)-acético [MH]⁺ 361. El éster crudo (0.240g, 0.66mmol) se disolvió en etanol (20ml), se trató con hidróxido de sodio 2M (3ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ajustar hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, el solvente se evaporó y el ácido crudo se usó directamente para la formación del derivado de xantina.

Intermediario 28

Se repitió el procedimiento para el Intermediario 27, usando un exceso de N-metilpiperazina en lugar de morfolina para proporcionar el éster etil del ácido [6,7-dimetoxi-1-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-4-il]-acético (0.186g, 38%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.19 (t J 7 3H), 2.30 (s 3H), 2.61 (m 4H), 3.10-3.30 (m 4H), 3.92 (s 6H), 3.97 (s 2H), 4.10 (q J 7 2H), 7.19 (s 1H), 7.37 (s 1H), 7.91 (s 1H). El éster (0.186g, 0.50mmol) se disolvió en etanol (20ml), se trató con hidróxido de sodio 2M (3ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ajustar hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, el solvente se evaporó y el ácido crudo se usó directamente para la formación del derivado de xantina.

20

Intermediario 29

Se agregó N-clorosuccinimida (0.347g, 2.60mmol) a una solución de 6-metoxiisoquinolina (Synth. Commun. 1999, 29, 1617) (0.207g, 1.30mmol) en ácido acético (9ml). La reacción se calentó a 50°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se

25

evaporó y se dividió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio acuoso 1M. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar la 5-cloro-6-metoxilisoquinolina, [MH]⁺ 194. Una solución de este intermediario
5 (0.175g, 0.90mmol) en THF (4.5ml) y anhídrido acético (0.101ml, 1.08mmol) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0.229g, 1.08mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El solvente se evaporó, el residuo se tomó en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0.5 M, después con salmuera y se
10 secó sobre sulfato de magnesio. La evaporación proporcionó la 1-(5-cloro-6-metoxi-1H-Isoquinolin-2-il)-etanona, p.f. 78-80°C. Una suspensión de este intermediario (0.150g, 0.60mmol) y ácido glioillico (76mg, 0.80mmol) en ácido clorhídrico acuoso 6M (2.8ml) se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el
15 sólido resultante se colectó por filtración para proporcionar el ácido (5-cloro-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético, [MH]⁺ 252. Una suspensión de este intermediario (0.970g, 3.38mmol) y formiato de amonio (1.05g, 16.9mmol) en ácido acético-agua 1:1 (25ml) se trató con Pd/C al 10% (0.730g) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después
20 de la filtración a través de Celite®, el filtrado combinado y los lavados se evaporaron y se purificaron por extracción Soxhlet con acetona para proporcionar el ácido (6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético [MH]⁺ 218. Alternativamente, la reducción del ácido (5-cloro-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético para proporcionar el ácido (6-metoxi-isoquinolin-4-il)-
25 acético se realiza agitando una suspensión del ácido (5-cloro-6-metoxi-

isoquinolin-4-il)-acético (20g, 69.4mmol) en una solución de hidróxido de sodio 1 M (400mL) durante 20 minutos, filtrando completamente la sal resultante y después se trata con gas de hidrógeno en presencia de Pd/C al 10% (1.4g) a presión atmosférica durante 2.25 horas. La
5 suspensión resultante se filtró a través de fibra de vidrio y celite, se lavó con agua (50mL). La solución se enfrió después en un baño de agua con hielo y se neutralizó lentamente (30 minutos) y después se hizo ácida con ácido clorhídrico 5 M (80ml). Se forma una suspensión y la cristalización adicional se fomenta al reposar a 5°C durante 20
10 horas. Los cristales resultantes se remueven por filtración y se lavan con etanol enfriado en hielo (25ml) secando bajo presión reducida para dar el ácido (6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético.

Intermediario 30

15 Se agregó ácido glioxílico (1.37g, 9.28mmol) a una mezcla de 1-(6-cloro-1H-isoquinolin-2-il)-etanona [J. Org. Chem., 1980, 45, 1950] (1.44g, 5.90mmol) en HCl 6N (24ml). La reacción se calentó a 100°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con éter y se evaporó hasta un volumen de 10 ml. Después de la
20 refrigeración durante la noche, el sólido se recolectó por filtración y se secó para proporcionar el clorohidrato del ácido (6-cloro-isoquinolin-4-il)-acético. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 4.45 (s 2H), 8.18 (d J 9 1H), 8.52 (s 1H), 8.70 (d J 8 1H), 8.83 (s 1H), 9.96 (s 1H).

Intermediario 31

Se agregó borohidruro de sodio (1.12g, 29.6mmol) en porciones a una solución enfriada (0°C) de 6-bromoisoquinolina [J Chem Soc Perkin Trans 2, 1998, 437] (1.544g, 7.42mmol) en ácido acético (10ml) y anhídrido acético (3ml). Después de calentar a 60°C durante 4 horas, la mezcla se enfrió, se evaporó y se diluyó con agua. Después de ajustar a pH 10 con carbonato de potasio y la extracción con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con HCl 0.5 N y salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación proporcionó la 1-(6-bromo-1H-isoquinolin-2-il)-etanona, MH⁺ 253. Se agregó ácido glioxílico (0.812g, 8.80mmol) a la mezcla de 1-(6-bromo-1H-isoquinolin-2-il)-etanona (1.50g, 5.90mmol) en HCl 6N (20ml). La reacción se calentó a 100°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con acetato de etilo. Después de la evaporación, el residuo se tomó en metanol (20 ml), se agregó ácido sulfúrico concentrado (10 gotas) y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de la evaporación parcial del solvente, el sólido resultante se colectó por filtración, se lavó en metanol y se secó para proporcionar el clorohidrato de éster metil del ácido (6-bromo-isoquinolin-4-il)-acético, MH⁺ 281. Se agregó hidrato de hidróxido de litio (8.5 mg, 0.20 mmol) a una solución enfriada (0°C) del éster metil del ácido (6-bromo-isoquinolin-4-il)-acético (50mg, 0.18mmol) en 3:1 THF-agua (3ml). Después de 1 hora, el solvente se evaporó para proporcionar la sal de litio del ácido (6-bromo-isoquinolin-4-il)-acético, MH⁺ 266.

Intermediario 32

Se agregó trimetilsililacetileno (0.17ml, 1.23 mmol) a una suspensión de éster metil del ácido (6-bromo-isoquinolin-4-il)-acético (0.325g, 1.03mmol) en DMF (1.75 ml) y trietilamina (10ml), seguido
5 por yoduro de cobre (I) (40mg, 0.20mmol) y $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (73mg, 0.01mmol). La reacción se calentó hasta 45°C durante 40 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Después de lavar con agua y salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía de
10 columna instantánea (elución 1:1 acetato de etilo-hexano) para proporcionar el éster metil del ácido (6-trimetilsilaniletinil-isoquinolin-4-il)-acético, $[\text{MH}]^+$ 298. Este intermediario (0.221g, 0.74mmol) se disolvió en metanol (7.5ml) y se trató con carbonato de potasio (75mg, 0.54mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura
15 ambiente, se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (elución 5:1 diclorometano-metanol) para proporcionar el ácido (6-etinil-isoquinolin-4-il)-acético, $[\text{MH}]^+$ 212.

Intermediario 33

20 Se agregó bromo (0.211ml, 6.28mmol) en diclorometano (10ml) a una solución enfriada (0°C) de 6-metoxiisoquinolina [Synth. Commun. 1999, 29, 1617] y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de vaciar en hidróxido de sodio acuoso 1M, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre
25 sulfato de magnesio y se evaporó. El producto crudo se purificó por

cromatografía de columna instantánea (elución 20:1 diclorometano-metanol) para proporcionar la 5-bromo-6-metoxiisoquinolina, $[MH]^+$ 240. Este material se convirtió después de conformidad con el procedimiento para el intermediario 29 en el ácido (5-bromo-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético $[MH]^+$ 298.

Intermediario 34

Se preparó el ácido [1-(3,5-diisopropoxi-fenil)-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il]-acético con el uso de un procedimiento general para el Intermediario 20, ^1H RMN (400MHz $CDCl_3$) δ 1.25 (d J 6 12H), 3.78 (s 3H), 3.86 (s 2H), 3.92 (s 3H), 6.46 (d J 0.5 1H), 6.65 (d J 0.5 2H), 7.20 (s 2H), 8.30 (s 1H).

Los siguientes se prepararon de manera análoga al Intermediario 21:

Intermediario 35: ácido 1-(3,5-dimetoxi-fenil)-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-il]-acético, $[MH]^+$ 412.

Intermediario 36: ácido (1-tert-butil-6-isopropoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético, ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 (d J 7 6H), 1.52 (s 9H), 3.80 (s 2H), 3.90 (s 3H), 4.75 (hepteto J 7 1H), 7.28 (s 1H), 7.66 (s 1H), 8.08 (s 1H).

Intermediario 37: ácido (6-isopropoxi-1-isopropil-7-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético, $[MH]^+$ 318.

Los siguientes se prepararon de manera análoga al Intermediario 20:

Intermediario 38: ácido (6,7-dimetoxi-1-metil-isoquinolin-4-il)-acético, [MH]⁺ 262.

Intermediario 39: ácido (1-tert-butil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético, ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.75 (s 9H), 3.95 (s 6H), 4.04 (s 2H), 7.28 (s 1H), 7.75 (s 1H), 8.66 (s 1H).

10

Intermediario 40: ácido (1-isopropil-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético, caracterizado como el éster etil ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t J 7 3H), 1.45 (d J 7 3H), 3.82 (hepteto J 7 1H), 3.90 (s 2H), 3.08 (s 2H), 4.15 (q J 7 2H), 7.28 (s 1H), 7.48 (s 1H), 8.30 (s 1H).

15

Intermediario 41: ácido 2-(7-metoxi-1-morfolin-4-il-isoquinolin-4-il)-propiónico pf 225-227°C, se prepara de conformidad con el procedimiento para el Intermediario 27.

20

Los siguientes se preparan análogamente al Intermediario 22:

Intermediario 42: [MH]⁺ 332, sal de litio del ácido (7-hidroxi-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético, por medio de (3-benciloxi-4-metoxi-bencil)-(2,2-dimetoxi-etilo)-amina.

25

Intermediario 43: ácido (6,7-dimetoxi-3-metil-isoquinolin-4-il)-acético, ^1H RMN (400MHz, DMSO) δ : 2.50 (s 3H), 3.91 (s 3H), 3.93 (s 3H), 4.02 (s 2H), 7.30 (s 1H), 7.43 (s 1H), 8.30 (s 1H).

- 5 **Intermediario 44:** ácido (6-etoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético, 3 M^+ 261.

Los siguientes se preparan análogamente al Intermediario 22, usando ácido pirúvico en lugar de ácido glioxílico:

- 10 **Intermediario 45:** sal de litio del ácido 2-(6-etoxi-7-metoxi-isoquinolin-4-il)-propiónico, caracterizado como el éster metil, M^+ 290.

Intermediario 46: sal de litio del ácido 2-(7-etoxi-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-propiónico, caracterizado como el éster metil, M^+ 290.

15

Intermediario 47: ácido 2-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-propiónico, caracterizado como el éster metil, M^+ 276.

- 20 **Intermediario 48:** el ácido 8-fluoro-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético, se prepara de conformidad con el procedimiento para el Intermediario 31 y se caracteriza como el éster metil, $[\text{MH}]^+$ 250.

Intermediario 49: el ácido (6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético, y el

Intermediario 50, ácido [1,3]dioxolo[4,5-g.]isoquinolin-8-il-acético, se preparan como se describe en Dyke et al, Tetrahedron 1968, 24, 1467.

Intermediario 51: el ácido (7-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético se prepara de conformidad con Dyke et al, Tetrahedron, 1973, 29, 3881.

Intermediario 52: se agregó 2,2-dimetoxietiloamina (13.85ml, 0.13mol) a una solución de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (20g, 0.13mol) en tolueno (200ml). La solución resultante se mojó con gas de nitrógeno y después se calentó durante la noche bajo reflujo en un aparato Dean-Stark. El solvente se remueve después bajo presión reducida para producir la (2,2-dimetoxi-etil)-[1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-metiliden]-amina. Este intermediario (31g, 0.13mol) se disolvió en acetato de etilo y se agregó anhídrido acético (13.1g, 0.13mol). Se agrega después óxido de platino (0.3g), bajo un manto de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que la absorción se completó. La filtración, lavado con NaHCO₃ acuoso saturado (3x100ml), salmuera y agua, secado sobre MgSO₄ y concentración, dio después la N-(2,2-dimetoxi-etil)-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-acetamida. Este Intermediario (38.9g, ca 0.13mol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro y después se agregó lentamente durante 20 minutos a una mezcla agitada de AlCl₃ (90g) y CH₂Cl₂ bajo una atmósfera nitrógeno. El volumen total de CH₂Cl₂ es de 250ml. La mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente y después se enfrió con baño de hielo durante la adición de

NaOH al 40% acuoso. La mezcla se diluyó además con agua (250ml), se filtró a través de fibra de vidrio, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con CH₂Cl₂ (2x 200ml). Se secó sobre MgSO₄ y la evaporación bajo presión reducida proporcionó un aceite
5 crudo que se purificó por cromatografía en sílice instantánea (eluyente: metanol al 1% en CH₂Cl₂) para dar uno de los productos de 1-(7-fluoro-6-metoxi-1H-isoquinolin-2-il)-etanona. Este Intermediario (0.60g, 2.7mmol) se mezcló con ácido glioxílico (0.325g, 3.5mmol) y agua (10ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante
10 20 minutos. El ácido clorhídrico concentrado (10ml) se agregó después y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La concentración y purificación por CLAR preparativa dio el ácido (7-fluoro-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético, [MH]⁺ 238.

15 Los siguientes se prepararon análogamente al Intermediario 20:

Intermediario 53: ácido (1-metil-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético.

20 Intermediario 54: ácido (6-isopropoxi-1-metil-isoquinolin-4-il)-acético.

Intermediario 55: ácido (6-etoxi-1-metil-isoquinolin-4-il)-acético.

Intermediario 56: Una solución del éster metil del ácido (6-bromo-
25 isoquinolin-4-il)-acético (52mg, 0.19mmol), preparado como se

describe como uno de los intermediarios para el Intermediario 31, en DMF (3ml), se agregó a bicianuro de zinc (26mg, 0.22mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se le agregó 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno (15mg) y tris(dibencilidenacetona) paladio(0) (8mg) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 22 horas. La solución se enfrió y se diluyó con cloroformo (30ml) y se lavó con agua (2 x 20ml) seguido por salmuera (20ml). Se agregó cloroformo adicional (40ml) y la solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de sílice instantánea repetitiva (eluyentes 40:1 CH₂Cl₂:metanol, después 50:1 CH₂Cl₂:metanol) dio el éster metil del ácido (6-ciano-isoquinolin-4-il)-acético [MH]⁺ 227. Este intermediario se saponificó por el tratamiento con LiOH en 3:1 THF/agua. La mezcla resultante se evaporó parcialmente para remover el THF, se diluyó hasta 10ml con agua después se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó después con ácido clorhídrico 1M (hasta pH 4-5) y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el ácido (6-ciano-isoquinolin-4-il)-acético M⁺ 212.

20

Intermediario 57: se preparó el ácido (5-cloro-6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético como se describe en el procedimiento para el intermediario 29.

Intermediario 58: A una solución del éster metil del ácido (6-trimetilsilaniletinil-isoquinolin-4-il)-acético, como se prepara para el Intermediario 32 (0.19g, 0.64mmol), en metanol anhidro (7ml), se le agregó K_2CO_3 (72mg) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora.

5 Se agregó después K_2CO_3 adicional (11mg) y la agitación continuó durante 30min. La mezcla se neutralizó después con ácido acético glacial y se concentró. La purificación por cromatografía de columna en sílice instantánea (acetato de etilo/hexano 1:1) dio el éster metil del ácido (6-etinil-isoquinolin-4-il)-acético M^+ 225. Este intermediario
10 (79mg, 0.35mmol) se disolvió en metanol bajo una atmósfera Inerte y se agregó Pd al 10% en carbono (79mg). La suspensión resultante se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso. Después de 90 minutos, la filtración, el lavado con metanol y la concentración dio el éster metil del ácido (6-etil-isoquinolin-4-il)-
15 acético M^+ 229. A una solución de este intermediario (68mg, 0.30mmol) en THF/metanol/agua (3:1:1, 3.5ml) se le agregó LiOH (12.5mg) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La concentración bajo presión reducida dio el acetato de (6-etil-isoquinolin-4-il)-litio M^+ 221.

20

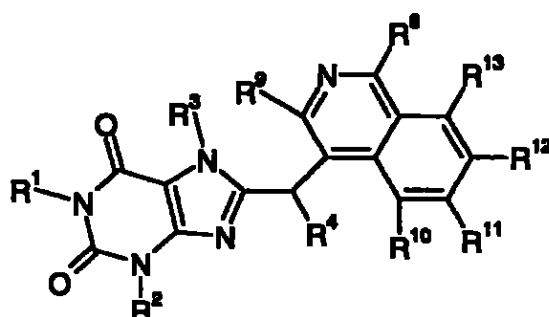
Intermediario 59: Una solución del Intermediario 29 (0.5g, 2.3mmol) se suspendió en HBr al 48% acuoso (10ml) y después se calentó a 100°C durante 48 horas. Se agregó después HBr al 48% acuoso adicional (10ml) y el calentamiento continuó hasta 100°C durante 24 horas
25 adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C durante 4 horas

y el sólido resultante se separó por filtración. El lavado con agua y secado bajo alto vacío a 50°C dio el bromohidrato del ácido (6-hidroxi-isoquinolin-4-il)-acético [MH]⁺ 204.4. Este intermediario (0.15g, 0.53mmol) se suspendió en DMF (2ml) y se agregó K₂CO₃ (0.22g, 1.58mmol) seguido por yoduro de etilo (0.085 ml, 1.06mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La concentración y purificación por cromatografía en columna de sílice instantánea (eluyente: CH₂Cl₂/metanol 10:1) dio el éster etil del ácido (6-etoxi-isoquinolin-4-il)-acético [MH]⁺ 260. Este intermediario (25mg, 0.11mmol) se disolvió en agua (1ml) y se agregó LiOH (5mg, 0.11mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La acidificación con HCl 6N mínimo y la concentración, dio el ácido (6-etoxi-isoquinolin-4-il)-acético crudo.

15 Ejemplos 1- 70

Los compuestos de la fórmula I que tienen también la fórmula

20

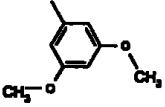
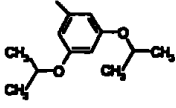
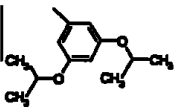
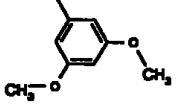


XXXXVI

donde R¹ hasta R⁴ y R⁵ hasta R¹³ son como se define anteriormente, en forma libre o de sal, y sus métodos para preparación, se muestran

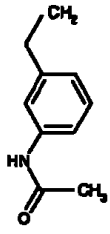
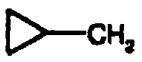
25

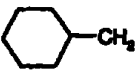
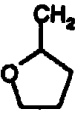
en la siguiente tabla, los métodos serán descritos posteriormente. R^3 es H en todos los ejemplos excepto en No 44, donde es CH_3 . R^4 es H en todos los ejemplos excepto los Nos 25 - 27 y 41 - 43, donde es CH_3 . R^9 es H en todos los ejemplos excepto en el No 29, donde es CH_3 . R^{10} es H en todos los ejemplos excepto No 57, donde es Br y No 75 donde es Cl. R^{13} es H en todos los ejemplos excepto los Nos 56 donde es F, y 65 y 66, donde es Br.

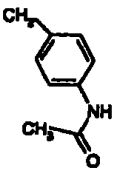
Ej No	R ¹	R ²	R ³	R ¹¹	R ¹²	m/z		Método	Intermediarios reactivos
						MH+	MH-		
1	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	560		A	11+20
2	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	616		A	11+34
3	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	644		A	11+21
4	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	588		A	11+35

88

112

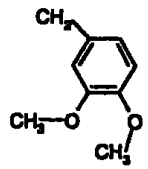
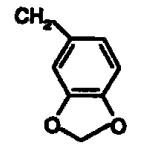
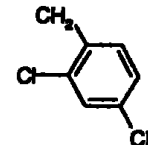
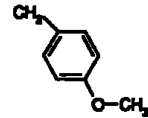
5	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₃ C	OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	508		A	11+38
6	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	494		A	11+37
7	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	437 (M ⁺)		A	11+38
8	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₃ C	OCH ₃	OCH ₃	480		A	11+39
9	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	OCH ₃	OCH ₃	465 (M ⁺)		A	11+40
10	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	424		C	11+48
11	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃		513	A	2+49
12	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃			C	12+49
13	CH ₃	CH ₂ =CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	13+49
14	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			C	14+49

15	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	15+49
16	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	16+49
17	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			C	17+49
18	CH ₃	CH ₂ =C(CH ₃) CH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	1+49
19	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			C	5+49
20	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂ 	H	OCH ₃	OCH ₃			C	6+49
21	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃			C	18+49

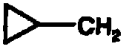
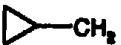
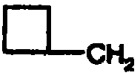
22	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃		515	C	3+49
23	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H					C	11+50
24	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	H	OCH ₃	394		C	11+51
25	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	Cl	H	OCH ₃	442		C	11+24
26	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CN	H	OCH ₃	433		C	11+25
27	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		H	OCH ₃	493		C	11+41
28	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OH	410 7		D	11+42
29	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	438 6		D	11+43
30	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₆	H	OCH ₃	OCH ₃	542 8		D	7+49

71

148

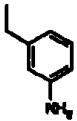
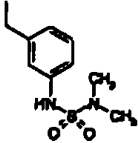
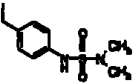
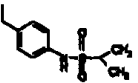
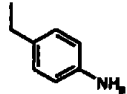
31	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	518 4		D	8+49
32	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	502 4		D	9+49
33	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	527 8		D	10+49
34	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	487 9		D	19+49

35	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	Cl	OCH ₃	OCH ₃	458 4		D	11+23
36	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	H	H	364		C	11+26
37	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	438		C	11+44
38	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	509 1		D	11+27
39	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	522 0 2		D	11+28
40	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	438		C	11+22
41	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	452		C	11+45
42	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃	452		C	11+46

43	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	438		C	11+47
44	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	OCH ₃	438		J	-
45	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	394		B2	11+29
46	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂ ▲ CH ₃	H	OCH ₃	H	408		C	6+29
47	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	Cl	H		410	C	15+30
48	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	Cl	H		396	C	11+30
49	CH ₃		H	OCH ₃	H			C	14+29
50	CH ₃		H	Cl	H		394	C	14+30
51	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	436 6	434 5	B1	4+49
52	CH ₃	CH ₂ =C(CH ₃) CH ₂	H	OCH ₃	H	392	390	C	1+29
53	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	Br	H	441		C	11+31

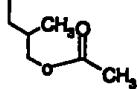
74

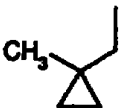
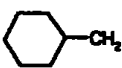
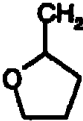
478

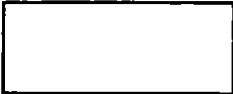
54	CH ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	OCH ₃	H	408		C	15+29
55	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	C=CH	H	388		B1	11+32
56	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	412		C	11+48
57	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	473		C	11+33
58	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			E	-
59	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃			F	-
80	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	580		F	-
61	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	578 (M ⁺)		F	-
62	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	473		E	-

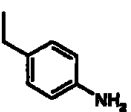
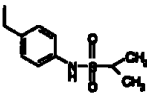
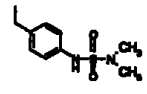
75

147

63	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	O	OH	379		G	-
64	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OH	OH	396		G	-
65	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OH	OH	474		H	-
66	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	H	OH			H	-
67	CH ₃	HO(CH ₂) ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	426		I	-
68	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	440		I	-
69	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	482		K	-

70	CH ₃		H	OCH ₃	OCH ₃	436		L	-
71	CH ₃		H	OCH ₃	H	434		B1	17+29
72	CH ₃		H	OCH ₃	H	422		B1	5+29
73	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	F	412	410	B1	11+52
74	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CO ₂ H	H	408		C	11+56
75	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₃	H	428		B1	11+57
76	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CN	H	389		M	
77	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	392		B1	11+58



78	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	OCH ₂ CH ₃	H	408 5 4		B1	11+59
79	CH ₃		H	OCH ₃	H	443 4 4		B1+E	3+29
80	CH ₃		H	OCH ₃	H	549	547	F	
81	CH ₃		H	OCH ₃	H	549 M ⁺		F	
82	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	N(CH ₂) ₃	OCH ₃	OCH ₃	487	485	N	11+23
83	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂		OCH ₃	OCH ₃	507	505	O	11+23

78

122

83	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH ₃	H	408	406	A	11+53
84	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	H	M ⁺ 435		A	11+54
85	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	422	420	A	11+55

Método A

Se agregó clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodilimida (0 201g, 1 30mmol) a la 5,6-diamino-1-isobutil-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (0 223g, 1 05mmol)) y ácido (6,7-dimetoxi-1-metil-isoquinolin-4-il)-acético (0 25g, 0 96mmol) en metanol (5ml) y agua (1ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El metanol se evaporó y el sólido resultante se colectó por filtración, se tomó en metanol (5ml) y se agregó hidróxido de sodio acuoso 5M (0 5ml). La reacción se calentó hasta reflujo por 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar la 8-(6,7-dimetoxi-1-metil-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, M⁺ 437

Método B1

Se disolvió el ácido (6-etinil-isoquinolin-4-il)-acético (58mg, 0 28mmol) en DMF (1ml) y se agregaron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0 125g, 0 33mmol) y base Hunig (0 180ml, 1 03mmol), seguido por una solución de 5,6-diamino-1-isobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (58mg, 0 28mmol) en DMF (0 7ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (elución 30:1 diclorometano-metanol). El intermediario se disolvió en metanol (2ml) y se agregó agua (2 75ml), seguido por hidróxido de sodio acuoso 4M (0 25ml). La

reacción se calentó a 40°C por 2 horas, después se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (elución 30:1 diclorometano-metanol) para proporcionar la 8-(6-etinil-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, [MH]⁺ 388.

Método B2

Una suspensión de ácido (6-metoxi-isoquinolin-4-il)-acético (3.5g, 13.82mmol) en acetonitrilo (70ml) se trató secuencialmente con Base Hunig (6.15ml, 36mmol), hexafluorofosfato de O-(7-benzotriazo-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (6.29g, 16.6mmol) y 5,6-diamino-1-isobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (3.22g, 15.2 mmol) mientras la solución se agitó a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h, antes de la evaporación del solvente. El residuo se trituro con acetato de etilo (50ml) se filtró y se lavó con acetato de etilo y después se secó a 50°C bajo presión reducida. El Intermediario resultante se suspendió en una mezcla de metanol (30ml) e hidróxido de sodio acuoso 4M (60ml), y se calentó a 80°C por 45 minutos. Esta suspensión se neutralizó con ácido acético y se enfrió hasta 0-5°C durante la noche. El sólido resultante se colectó por filtración, y se lavó con metanol/agua 1:9 (30ml) seguido por metanol (30ml). El secado bajo alto vacío a 50°C proporcionó la 3-isobutil-8-(6-metoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, [MH]⁺ 394.5.

Método C

Se agregó clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (solución acuosa 5.6M, 0.33ml, 1.85mmol) a una suspensión de 5,6-diamino-1-isobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (0.327g, 1.54mmol), ácido (1-cloro-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético (0.414g, 1.54mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.251g, 1.85mmol) en CH₂Cl₂ (2ml). Se agregó agua (2ml), la mezcla bifásica se agitó por 18 horas y en el sólido resultante se colectó por filtración. Este intermediario se suspendió en metanol (10ml), se agregó NaOH acuoso 4M (5ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo por 4 horas. Después de la evaporación del metanol, el residuo se hizo ácido hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y el sólido resultante se colectó por filtración y se purificó por CLAR preparativa para proporcionar el clorohidrato de 8-(1-cloro-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, [MH]⁺ 458.

Método D

Se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (20.6ml, 0.11mol) a una mezcla de 5,6-diamino-1-isobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (20g, 0.094mol), ácido (5,6-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético (26.7g, 0.094mol), y 1-hidroxibenzotriazol (19.2g, 0.142mol) en 1:1 de diclorometano-agua (400ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas y el sólido resultante se colectó por filtración. El mezclado en agua (500ml), filtración y lavado con agua (250ml), seguido por secado, trituración adicional con metanol y secado, dio un intermediario junto con un material menos puro de la

concentración del triturado de metanol. El intermediario (16.08g) se disolvió en agua (100ml) y metanol (100ml), seguido por la adición de hidróxido de sodio acuoso 4M (56ml) y la solución resultante se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar hasta
5 temperatura ambiente, el metanol se evaporó y el residuo se hizo ácido hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. La sal de clorohidrato resultante se colectó por filtración y se secó. El producto se convirtió después a la base libre por el tratamiento con hidróxido de sodio acuoso hasta pH 11 y se lavó con agua para proporcionar la 3-isobutil-
10 8-(5,6-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona [MH]⁺ 424.6.

Método E

Una suspensión del producto del Ejemplo 11 (72mg, 0.13mmol) en HCl 6N (2.5ml) y etanol (1.5ml) se calentó hasta reflujo
15 por 5 horas después se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se colectó por filtración, se lavó con agua y secó para proporcionar el diclorohidrato de 3-(3-amino-bencil)-8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, ¹H RMN (400MHz, DMSO) δ: 3.20 (s 3H), 3.95 (s 3H), 4.00 (s
20 3H), 4.75 (s 2H), 5.15 (s 2H), 7.15 (m 2H), 7.20 (s 1H), 7.30 (t J 8 1H), 7.65 (s 1H), 7.95 (s 1H), 8.50 (s 1H), 9.50 (s 1H), 13.6 (br s 1H).

Método F

El producto del Ejemplo 58 (37mg, 0.07mmol) se suspendió en piridina (1.5ml) y se agregó cloruro de dimetilsulfamolio (23ml, 0.21mmol). La reacción se calentó a 50°C por 22 horas y el solvente se
25

evaporó. La trituración con agua dio un sólido que se colectó por filtración y se secó para proporcionar la 3-[3-(N,N-dimetilsulfamoyl)amino-bencil]-8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, ¹H RMN (400MHz, DMSO) δ: 2.64 (s 6H), 3.26 (s 3H), 3.86 (s 3H), 3.98 (s 3H), 4.50 (s 2H), 5.15 (s 2H), 6.98 (d J 6 1H), 7.08 (d J 6 1H), 7.15 (s 1H), 7.22 (t J 6 3H), 7.55 (s 1H), 7.62 (s 1H), 8.38 (s 1H), 9.15 (s 1H), 9.82 (s 1H), 13.60 (s 1H).

Método G

El producto del Ejemplo 24 (100mg, 0.25mmol) se calentó a 100°C en ácido bromhídrico concentrado (5ml) por 36 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por CLAR preparativa para proporcionar la 8-(7-hidroxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, [M]⁺ 379.

Método H

El producto del Ejemplo 64 (41mg, 0.09mmol) se disolvió en ácido acético (2ml) y se trató con bromo en ácido acético (solución 148mg/ml: 100μl). Después de 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se evaporó, el residuo se disolvió en metanol caliente, se filtró y se evaporó para proporcionar la 8-(8-bromo-6,7-dihidroxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona, M⁺ 474.

Método I

Una suspensión del producto del Ejemplo 13, sal de clorohidrato de 3-allyl-8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona (0.760g, 1.87mmol), 9-borabicyclo[2.2.0]nonano

(solución THF 0.5M, 18.7ml, 9.35mmol) y diisopropiletilamina (0.33ml, 1.89mmol) en THF (9ml), se calentó hasta reflujo por 2.5 horas. Se agregaron secuencialmente hidróxido de sodio (solución acuosa 4M, 6ml) y peróxido de hidrógeno (27.5%, 3ml), y la reacción se calentó a 50°C por 1.5 horas. Después de la evaporación, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (elución 19:1 CH₂Cl₂-metanol) y se trituró con agua para proporcionar la 8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-(3-hidroxi-propil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, [MH]⁺ 426.

10 Método J

Se agregaron carbonato de potasio (48mg, 0.35mmol) y yodometano (0.018ml, 0.295mmol) a una solución del producto del Ejemplo 10, 8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona (0.100g, 0.24mmol) en DMF (2ml). La reacción se agitó durante la noche y se purificó por CLAR preparativa para proporcionar la 8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1,7-dimetil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, [MH]⁺ 438.

Método K

Una suspensión del producto del Ejemplo 68, 8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-(3-hidroxi-2-metil-propil)-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona (63mg, 0.14mmol) y cloruro de acetilo (18ml, 0.25mmol) en piridina (1ml), se calentó a 50°C por 18 horas. Después de la evaporación, la cromatografía instantánea (elución 19:1 diclorometano-metanol) proporcionó el éster 3-[8-(6,7-dimetoxi-

isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahidro-purin-3-il]-2-metil-propil del ácido acético, $[MH]^+$ 482.

Método L

El producto del Ejemplo 18, 8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3-(2-metil-alil)-3,7-dihidro-purin-2,6-diona (100mg, 0.24mmol) se suspendió en 1,2-dicloroetano (30ml). Se agregó dietil zinc (solución de hexano 1M, 1.2ml, 1.20mmol), seguido por cloroyodometano (0.174ml, 0.24mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, antes de apagar con NH_4Cl acuoso saturado. Después de la extracción con cloroformo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. La purificación por CLAR preparativa proporcionó la 8-(6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3-(1-metil-ciclopropilmetil)-3,9-dihidro-purin-2,6-diona, $[MH]^+$ 436.

15 **Método M**

El producto del Ejemplo 53, 8-(6-bromo-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona (245mg, 0.554mmol) se dispersó en una mezcla de trietilamina (0.085ml, 0.61mmol) y CH_2Cl_2 (4ml). A la mezcla espesa se le agregó gota a gota una solución de di-tert butoxycarbonato (133mg, 0.61mmol) en CH_2Cl_2 (1ml); después de 2 horas, se agregaron trietilamina (0.170ml, 1.2mmol), di-tert butoxycarbonato (130mg, 0.60mmol) y DMF (0.3ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.5 días. La concentración, división entre agua y hexano, filtración por sonicación, reconcentración seguido por purificación por cromatografía de columna

en sílice instantánea (eluyente 19:1 CH₂Cl₂:metanol) dio el éster .tert.-butil del ácido 8-(6-bromo-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-purin-7-carboxílico ([MH]⁺ 543). Este intermediario (58mg, 0.11mmol) se agregó a Zn(CN)₂ (15mg, 0.13mmol) seguido por 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (9mg), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (5mg) y DMF anhidro (2.5ml), y la mezcla resultante se agitó a 120°C por 18 horas y después por 24 horas adicionales a 150°C. Se agregaron después Zn(CN)₂ (57mg, 0.49mmol) y DMF anhidro (1ml) y la mezcla se calentó por 2 horas a 155°C por 2 horas seguido por 18 horas a 145°C. Se agregaron después 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (9mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (9mg) y la reacción se calentó durante 6 horas adicionales a 145°C. La concentración, trituración con agua, filtración, lavado con 1:1 de NaHCO₃ saturado/agua, seguido por la extracción con CH₂Cl₂ y 1:1 de metanol:CH₂Cl₂ y cromatografía de columna en sílice instantánea (eluyentes 10:1 CH₂Cl₂:metanol después 20:1 CH₂Cl₂:metanol) dio el 4-(3-isobutil-1-metil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-ilmetil)-isoquinolin-6-carbonitrilo [MH]⁺ 389.

Método N

Se agregó clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.29g, 1.9 mmol) a la 5,6-diamino-1-isobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (0.40g, 1.9mmol) y ácido (1-cloro-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-il)-acético (0.39g, 1.78mmol) en metanol y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El metanol se evaporó y el sólido resultante se colectó por filtración y se recrystalizó

de acetato de etilo/metanol. El sólido resultante se calentó en un tubo sellado (100°C, 8 horas) con dimetilamina acuosa al 40%. La mezcla se evaporó y se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo solución se lavó después con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación adicional por cromatografía de columna en sílice instantánea (eluyente: acetato de etilo/metanol) proporcionó la 8-(1-dimetilamino-6,7-dimetoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, MH⁺ 467.

10 Método 0

Se agregó clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.29 g, 1.9mmol) se agregó a la 5,6-diamino-1-isobutil-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (0.40g, 1.9mmol) y ácido (1-cloro-6,7-dimetoxi-Isoquinolin-4-il)-acético (0.39g, 1.78mmol) en metanol y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El metanol se evaporó y el sólido resultante se colectó por filtración y se recristalizó del acetato de etilo/metanol. El sólido resultante se calentó bajo reflujo con piperidina por 8 horas. La solución se filtró y la solución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación adicional por cromatografía de columna en sílice instantánea (eluyente: acetato de etilo/metanol) proporcionó un sólido que se disolvió en NaOH 1N al 20%/metanol y se calentó a reflujo por 2 horas. La concentración, adición de agua y extracción con acetato de etilo dio una fracción orgánica que se lavó con agua y salmuera, se secó sobre

Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar la 8-(6,7-dimetoxi-1-piperidin-1-il-isoquinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona, MH^+ 507.

Datos de RMN para Ejemplos (^1H 400MHz DMSO- d_6)

5 Ejemplo 12

δ 3.25 (s 3H), 3.92 (s 3H), 4.02 (s 3H), 4.65 (s 2H), 7.70 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.42 (s 1H), 11.1 (s 1H), 13.60 (s 1H)

Ejemplo 13

δ 3.20 (s 3H), 4.95 (s 3H), 4.00 (s 3H), 4.52 (d; 4 2H), 4.70 (s 2H),
10 5.04 (d J 18 1H), 5.09 (d J 10 1H), 5.88 (m 1H), 7.60 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.46 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.7 (s 1H).

Ejemplo 14

δ 0.20-0.40 (m 4H), 1.10-1.30 (m 1H), 3.21 (s 3H), 3.81 (m 2H), 3.98 (s 3H), 4.03 (s 3H), 4.66 (s 2H), 7.65 (s 1H), 7.85 (s 1H), 8.45 (s 1H),
15 9.39 (s 1H), 13.70 (s 1H).

Ejemplo 15

δ 0.82 (s 9H), 3.20 (s 3H), 3.78 (s 2H), 3.99 (s 3H), 4.04 (s 3H), 7.62 (s 1H), 7.90 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.44 (s 1H), 13.60 (s 1H).

Ejemplo 16

20 δ 0.81 (d J 7 12H), 1.98 (m 1H), 2.12 (m 1H), 3.70 (d J 8 2H), 3.78 (d J 7 2H), 3.99 (s 3H), 4.05 (s 3H), 4.70 (s 2H), 7.65 (s 1H), 7.90 (s 1H), 8.46 (s 1H), 9.45 (s 1H), 13.6 (s 1H).

Ejemplo 17

δ 0.80-1.10 (m 6H), 1.40-1.60 (m 4H), 1.80 (m 1H), 3.15 (s 1H), 3.76 (d; 8 2H), 3.91 (s 3H), 4.02 (s 3H), 4.68 (s 2H), 7.60 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.44 (s 1H), 13.60 (s 1H).

5 Ejemplo 18

δ 1.69 (s 3H), 3.21 (s 3H), 3.98 (s 3H), 4.01 (s 3H), 4.46 (s 2H), 4.52 (s 1H), 4.68 (s 2H), 4.76 (s 1H), 7.58 (s 1H), 7.84 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.60 (s 1H).

Ejemplo 19

10 δ 1.50-1.85 (m 4H), 3.18 (s 3H), 3.50-3.85 (m 4H), 3.95 (s 3H), 4.02 (s 3H), 4.10-4.20 (m 1H), 4.70 (s 2H), 7.75 (s 1H), 7.920 (s 1H), 8.50 (s 1H), 9.50 (s 1H), 13.60 (br s 1H).

Ejemplo 20

15 δ 0.70-0.80 (m 6H), 0.99-1.10 (m 1H), 1.20-1.25 (m 1H), 1.88-2.00 (m 1H), 3.21 (s 3H), 3.64-3.80 (m 2H), 3.95 (s 3H), 4.00 (s 3H), 4.68 (s 2H), 7.60 (s 1H), 7.80 (s 1H), 8.45 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.60 (br s 1H).

Ejemplo 21

20 δ 0.83 (t J 8 3H), 1.63 (sexteto; 8 2H), 3.83 (t J 8 2H), 3.99 (s 3H), 4.05 (s 3H), 4.69 (s 2H), 7.64 (s 1H), 7.88 (s 1H), 8.44 (s 1H), 9.42 (s 1H), 11.10 (s 1H), 13.60 (s 1H).

Ejemplo 23

δ 0.80 (d J 7 6H), 3.18 (s 3H), 3.75 (d J 8 2H), 4.60 (s 2H), 6.32 (s 2H), 7.71 (s 1H), 7.82 (s 1H), 8.50 (s 1H), 9.42 (s 1H), 13.50 (s 1H).

Ejemplo 49

δ 0.12-0.25 (m 4H), 1.02-1.10 (m 1H), 3.20 (s 3H), 3.68 (d J 7 2H), 4.00 (s 3H), 4.80 (s 2H), 7.70 (d J 9 1H), 8.21 (d J 9 1H), 8.38 (s 1H), 9.20 (s 1H), 13.10 (s 1H).

5 **Ejemplo 86 - 3-Isobutil-1-metil-8-[1-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g.]isoquinolin-8-il)-etil]-3,7-dihidro-purin-2,6-diona**

Se trató la benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (Tetrahedron 1988, 24, 1467) con ácido pirúvico de conformidad con el procedimiento general para el Intermediario 22 para
 10 proporcionar el clorohidrato del ácido 2-[1,3]dioxolo[4,5-g.]isoquinolin-8-il-propiónico, pf 224-226°C. el tratamiento con gas HCl en etanol proporcionó el correspondiente clorohidrato del éster etil, pf 223-225°C. Una solución de este compuesto (2.73 g, 10 mmol) en benceno (20 ml) se trató con sulfato de dimetilo (1.26 g, 10 mmol), se agitó a
 15 temperatura ambiente durante 5 horas y el solvente se evaporó. El aceite crudo se disolvió en agua (20 ml), se enfrió hasta 0-5°C y se agregaron una solución de K₃Fe(CN)₆ (5.72 g, 17.4 mmol) en agua (25 ml), e hidróxido de sodio (2.04 g, 51 mmol) en agua (15 ml). Después de 1.5 horas a 5°C, la reacción se ajustó hasta pH 2 con ácido
 20 clorhídrico concentrado y el producto se colectó por filtración, después se cristalizó a partir de metanol-diclorometano para proporcionar el ácido 2-(6-metil-5-oxo-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g.]isoquinolin-8-il)-propiónico, pf 290°C (dec). Este intermediario se convirtió después a la xantina de conformidad con el procedimiento general del Método D,
 25 [MH]⁺452.

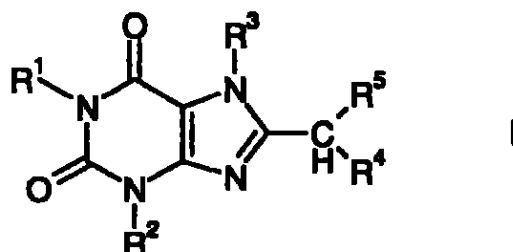
Ejemplo 87 - 8-(6,7-Dimetoxi-quinolin-4-ilmetil)-3-isobutil-1-metil-3,7-dihidro-purin-2,6-diona

Se agregaron diisopropilamida de litio (solución de pentano 2M 2.4 ml, 4.92 mmol) y t-butoxido de potasio (0.552 g, 4.92 mmol) a 5 THF (10ml) a -70°C , seguido por 6,7-dimetoxi-4-metil-quinolina [J. Org. Chem., 1997, 623, 568] (1.0 g, 4.92 mmol). Después de 1 hora, la reacción se vació en un exceso de hielo seco molido y se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregó clorohidrato de piridina (0.57 g, 4.92 mmol) y la reacción se dividió entre éter y agua. 10 La fase acuosa se evaporó, se tomó en metanol caliente, se trató con carbón mineral, se filtró a través de celite y se evaporó para proporcionar el ácido (6,7-dimetoxi-quinolin-4-il)-acético, MH^+ 248. Este intermediario se convirtió después a la xantina de conformidad con el procedimiento general del Método C, $\text{pf} > 250^{\circ}\text{C}$.

Reivindicaciones.

1. Un compuesto de la fórmula

5



en una forma libre o de sal, donde

10 R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, o alquiltio,

R² es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo en los cuales el anillo arilo del mismo está
15 opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros, o está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, halógeno, hidroxilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o dialquilaminosulfonilamino,

20 R³ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, o alquiltio,

R⁴ es hidrógeno o alquilo,

R⁵ es un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo
opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros y
25 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados

de halógeno, clano, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alcoxicarbonilo, alquinilo, carboxilo, acilo, un grupo de la fórmula $-N(R^6)R^7$, arilo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o

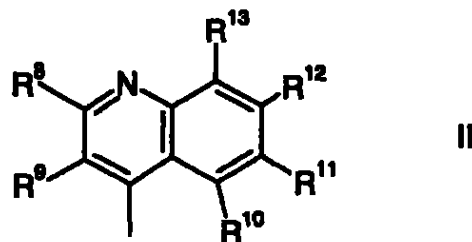
5 alcoxi, o heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo, enlazados a través de un átomo de carbono en el anillo al átomo de carbono indicado, y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente substituido por hidroxilo o alcoxi, o uno de R^6 y R^7 es

10 hidrógeno y el otro es acilo, o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

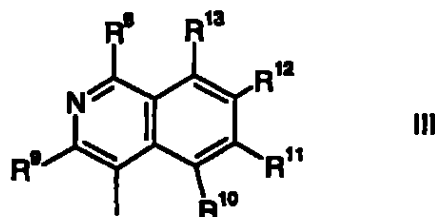
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R^6 es un grupo quinolinilo de la fórmula

15



II

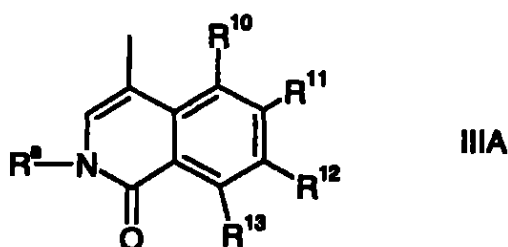
20 o un grupo isoquinolinilo de la fórmula



III

25

o un grupo oxodihidroisoquinolinilo de la fórmula



5

en donde R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alcóxicarbonilo, alquínilo, carboxilo, acilo, un grupo de la fórmula $-N(R^6)R^7$, arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi, o heteroarilo que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo, y R^6 y R^7 son como se definió en la reivindicación 1, o R^{11} y R^{12} junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan, significa un grupo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno o nitrógeno en el anillo, y R^9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el cual

R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 o alquiltio C_1-C_4 ,

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , alquilcarboniloxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alquiltio C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_4 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_4 , heterociclil-

25

- alquilo C₁-C₄ donde el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno y oxígeno en el anillo, fenil-alquilo C₁-C₄ en el cual el anillo fenilo está opcionalmente substituido por uno o más
- 5 substituyentes seleccionados de alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, di(alquil C₁-C₄)amino, alquilcarbonilamino C₁-C₄, halógeno, alquilsulfonilamino C₁-C₄, o di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilamino, y está opcionalmente fusionado a un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno o dos átomos de nitrógeno en el anillo,
- 10 R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi C₁-C₄ o alquiltio C₁-C₄,
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
R⁵ es un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros que
- 15 tiene dos átomos de oxígeno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, y opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, ciano, carboxí hidroxí, alquilo C₁-C₄, hidroxí-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄- alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-
- 20 C₄, un grupo -N(R⁶)R⁷ o fenilo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi C₁-C₄ y
R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituido por hidroxí o alcoxi, o uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es alquilcarbonilo C₁-C₄, o R⁶ y R⁷ junto con el
- 25 átomo de nitrógeno al cual se enlazan, significan un grupo heterociclilo

de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno en el anillo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en
- 5 el cual
- R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , hidroxil – alquilo C_1-C_8 , o alquilcarbonilo C_1-C_4 -alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_4 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_4 , heterociclil-alquilo C_1-C_4 donde el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo de 5 miembros que tiene un
- 10 átomo de nitrógeno u oxígeno en el anillo, fenil-alquilo C_1-C_4 en el cual el anillo fenilo está opcionalmente substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilcarbonilamino C_1-C_4 , cloro, bromo, alquilsulfonilamino C_1-C_4 , o di(alquil C_1-C_4)aminosulfonilamino y está opcionalmente fusionado a un
- 15 anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el anillo,
- R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,
- R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ,
- R^5 es un grupo quinolinilo de la fórmula II, un grupo isoquinolinilo de la
- 20 fórmula III o un grupo oxodihidroisoquinolinilo de la fórmula IIIA, donde R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, hidroxil, alquilo C_1-C_4 , hidroxil-alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo
- 25 C_2-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , un grupo $-N(R^8)R^7$ o fenilo opcionalmente

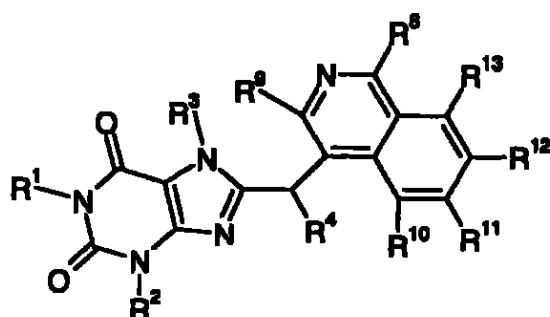
substituido por uno o dos substituyentes seleccionados de halógeno o alcoxi C₁-C₄, o R¹¹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan, significan un grupo heterocíclico de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el anillo, y

- 5 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente substituido por hidroxí o alcoxi o uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es alquilcarbonilo C₁-C₄, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significan un grupo heterociclilo de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo
10 de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en el cual R⁵ es un grupo isoquinolínilo de la fórmula III, en la cual R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, -N(R⁶)R⁷ donde R⁶ y R⁷ son
15 independientemente alquilo C₁-C₄ o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significan un grupo heterociclilo de 6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el anillo, o fenilo substituido por uno o dos grupos alcoxi C₁-C₄; R⁹ y R¹⁰ son cada uno
20 independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halógeno; R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, hidroxí, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o alquilnilo C₂-C₄, o R¹¹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los cuales se enlazan significan un heterociclo de 5 miembros que tiene dos átomos de oxígeno en el
25 anillo; y R¹³ es hidrógeno o halógeno.

6. Un compuesto de la fórmula XXXXVI

5



XXXXVI

en forma libre o de sal, donde

- 10 (i) R^1 es CH_3 , R^2 es $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, R^3 y R^4 son cada uno H, R^5 es CH_3 , R^6 y R^{10} son cada uno H, y R^{11} y R^{12} son cada uno OCH_3 ; o
- (ii) R^1 es CH_3 , R^2 es $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} son cada uno H, y R^{11} y R^{12} son cada uno OCH_3 ; o
- (iii) R^1 es CH_3 , R^2 es $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} son cada uno H, y R^{11} y R^{12} son cada uno OCH_3 ; o
- 15 (iv) R^1 es CH_3 , R^2 es $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} son cada uno H, R^6 es Cl y R^{11} y R^{12} son cada uno OCH_3 ; o
- (v) R^1 es CH_3 , R^2 es $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} son cada uno H, R^{11} es OCH_3 y R^{12} es H; o
- 20 (vi) R^1 es CH_3 , R^2 es ciclopropilmetilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} y R^{12} son cada uno H y R^{11} es OCH_3 ; o
- (vii) R^1 es CH_3 , R^2 es $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} y R^{12} son cada uno H y R^{11} es $\text{CH}=\text{C}$; o
- (viii) R^1 es CH_3 , R^2 es 4-(N-dimetilaminosulfonilamino)bencil, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} son cada uno H y R^{11} y R^{12} son cada uno OCH_3 ; o
- 25

(ix) R_1 es CH_3 , R_2 es $HOCH_2CH(CH_3)CH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} son cada uno H y R^{11} y R^{12} son cada uno OCH_3 ; o

(x) R^1 es CH_3 , R^2 es 1-metilciclopropilmetil, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{10} son cada uno H y R^{11} y R^{12} son cada uno OCH_3 .

5

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para usarse como farmacéutico.

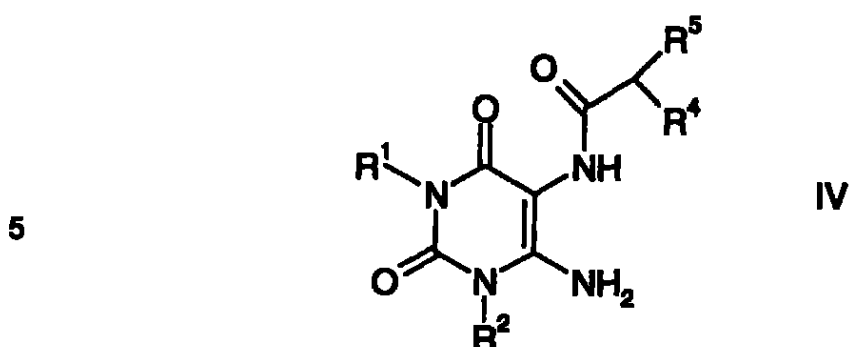
8. Una composición farmacéutica que comprende como
10 ingrediente activo un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

9. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera
15 de las reivindicaciones 1 hasta 6, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición mediada por el PDE5.

10. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera
20 de las reivindicaciones 1 hasta 6, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual, particularmente la disfunción eréctil masculina.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de la
25 fórmula I en forma libre o de sal, que comprende

- 1) (a) deshidratar un compuesto de fórmula



en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente; o

- (b) para la preparación de un compuesto de fórmula I en forma
10 libre o de sal donde R^3 es alquilo opcionalmente substituido por
hidroxi, alcoxi o alquiltio, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula
I en forma libre o de sal con un agente alquilante apropiado, o

- (c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en
forma libre o de sal donde R^2 es aralquilo substituido en el anillo arilo
15 por alquilsulfonilamino o dialquilsulfonilamino, hacer reaccionar un
compuesto de la fórmula I en forma de sal donde R^2 es alquilo
substituido por amino con, respectivamente, un haluro de
alquilsulfonilo o haluro de dialquilaminosulfonilo; o

- (d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en
20 forma libre o de sal donde R^2 es alquilo substituido por hidroxi, la
hidratación de un compuesto de la fórmula I en donde R^2 es alquenilo;
o

- (e) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en
forma libre o de sal donde R^2 es alquilo substituido por

alquilcarbonilo, la esterificación apropiada de un compuesto de la fórmula I donde R^2 es alquilo substituido por hidroxilo; o

(f) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R^2 es aralquilo substituido en el anillo arilo por amino, hidrolizar un compuesto de la fórmula I donde R^2 es aralquilo substituido en el anillo arilo por acilamino; o

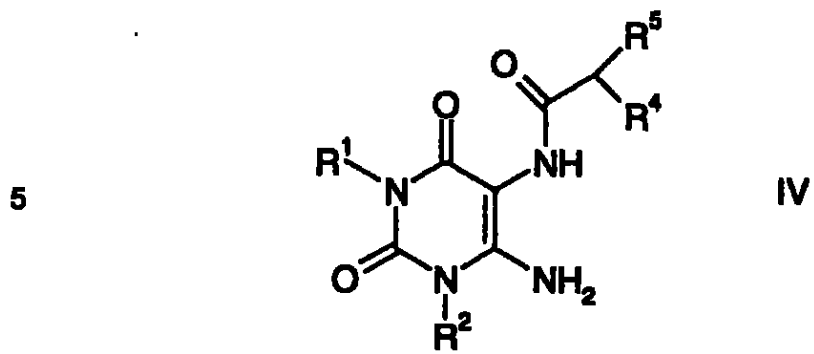
(g) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R^5 es quinolinilo o isoquinolinilo substituidos por hidroxilo, la desalquilación de un compuesto de la fórmula I donde R^5 es respectivamente quinolinilo o isoquinolinilo substituido por alcoxi, particularmente metoxi; o

(h) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal donde R^5 es quinolinilo o isoquinolinilo substituido por halógeno, la halogenación de un compuesto de la fórmula I donde R^5 es respectivamente quinolinilo o isoquinolinilo que tiene un átomo de carbono en el anillo no substituido disponible para la halogenación; o

(i) para la preparación de un compuesto de fórmula I en forma libre o de sal donde R^2 es un grupo ciclopropilo, opcionalmente substituido por alquilo, someter un compuesto de la fórmula I donde R^2 es alquenilo a la reacción de ciclopropanación Simmons Smith; y

2) recuperar el producto resultante de la fórmula I en forma libre o de sal.

12. Un compuesto de la fórmula IV



en donde R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1.

10

15

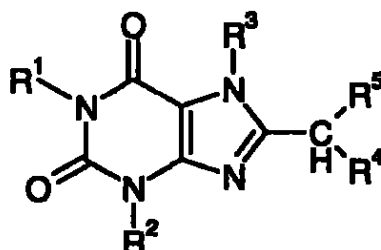
20

25

RESUMEN

Un compuesto de la fórmula

5



en una forma libre o de sal, donde

10 R¹ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por hidroxí, alcoxi, o alquiltio,

R² es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo en los cuales el anillo arilo del mismo está
15 opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros, o está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, halógeno, hidroxí, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o dialquilaminosulfonilamino,

20 R³ es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido por hidroxí, alcoxi, o alquiltio,

R⁴ es hidrógeno o alquilo,

R⁵ es un grupo quinolinilo, isoquinolinilo u oxodihidroisoquinolinilo opcionalmente fusionado a un grupo heterocíclico de 5 miembros y
25 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados

de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alcóxicarbonilo, alquinilo, carboxilo, acilo, un grupo de la fórmula $-N(R^6)R^7$, anillo opcionalmente substituido por uno o más substituyentes seleccionados de halógeno o
5 alcoxi, o heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo, enlazados a través de un átomo de carbono en el anillo al átomo de carbono indicado, y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente substituido por hidroxí o alcoxi, o uno de R^6 y R^7 es
10 hidrógeno y el otro es acilo, o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan significa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

15

REQUISITOS NECESARIOS PARA LA REGISTRO Y AGILIZACIÓN DEL TRÁMITE

USUARIO RADICACIÓN

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD [] []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] []
- Descripción de la invención [y] []
- Dibujos de ser estos pertinentes [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] []

COMPLETA [x]

INCOMPLETA [] []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [] []
- Representación gráfica y técnica gráfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [] []
- Representación gráfica del esquema de trazado [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 03-10-2002

Carrera 13 No. 27-50 Piso 2 m
Consultador 362 DS -
Fax 350 52 20 e-mail info@iscrec.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia